



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **107115** (13) **C2**  
(51) МПК (2014.01)

**C07D 213/70** (2006.01)  
**C07D 401/04** (2006.01)  
**C07D 241/18** (2006.01)  
**A61K 31/44** (2006.01)  
**A61K 31/444** (2006.01)  
**A61K 31/4965** (2006.01)  
**A61P 19/06** (2006.01)  
**A61P 9/12** (2006.01)  
**A61P 9/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки: **а 2013 00527**  
(22) Дата подання заявки: **15.06.2011**  
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.11.2014**  
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **61/355,491**  
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **16.06.2010**  
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US**  
(41) Публікація відомостей про заявку: **25.03.2013, Бюл.№ 6**  
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.11.2014, Бюл.№ 22**  
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/US2011/040585, 15.06.2011**

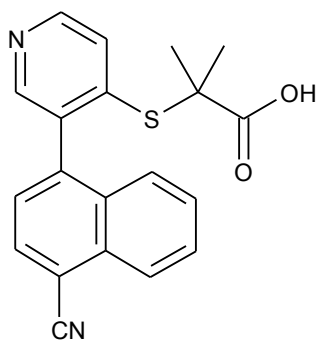
(72) Винахідник(и):  
**Оук Самеді (US),  
Верньє Жан-Мішель (US),  
Гунік Есмір (US)**  
(73) Власник(и):  
**АРДЕА БІОСАЄНСИЗ, ІНК.,  
4939 Directors Place, San Diego, CA 92121,  
United States of America (US)**  
(74) Представник:  
**Гренчук Сергій Рудольфович, реєстр.  
№170**  
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:  
**US 20070099940 A1, 03.05.2007  
WO 2011159840 A2, 22.12.2011  
US 2010056464 A1, 04.03.2010  
Dewar P.S. Persulphate Oxidations. Part VIII /  
P.S. Dewar, A.R. Forrester, R.H. Thomson // J.  
Chem. Soc. Perkin Transactions I. Organic  
and Bio-Organic Chem. - 1972. -Vol. 22. - P.  
2857 - 2861**

**(54) ТІОАЦЕТАТНІ ПОХІДІНІ ПІРИДИНУ, КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ**

(57) Реферат:

В цій заявці описана сполука

UA 107115 C2



або її фармацевтично прийнятна сіль, придатна для модулювання рівнів сечової кислоти в крові, препарати, які їх містять, і способи їх застосування.

В певних варіантах здійснення даного винаходу описані тут сполуки застосовуються в лікуванні або профілактиці розладів, пов'язаних з аномальними рівнями сечової кислоти.

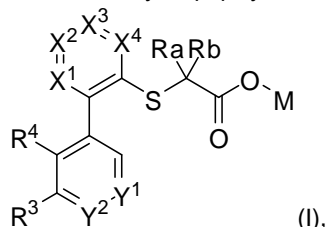
Дана заявка претендує на пріоритет попередньої заявки США на патент № 61/355491, поданої 16 червня 2010 р., яку повністю включено сюди за посиланням.

Рівень техніки

Сечова кислота є результатом окислення ксантину. Розлади метаболізму сечової кислоти включають, не обмежуючись ними, поліцитемію, мієлоїдну метаплазію, подагру, рецидивний напад подагри, подагричний артрит, гіперурікемію, гіпертонію, серцево-судинну хворобу, коронарну хворобу серця, синдром Леша-Ніхана, синдром Келлі-Зигмільєра, хворобу нирок, ниркові камінці, ниркову недостатність, запалення суглобів, артрит, уролітіаз, отруєння свинцем, гіперпаратиріозидизм, псоріаз або саркоїдоз.

Суть винаходу

В певних варіантах здійснення тут пропонуються сполуки, способи і композиції, наприклад для модуляції рівнів сечової кислоти у сироватці (sUA) або для лікування подагри або гіперурікемії у індивідів, які того потребують. В певних варіантах здійснення такі композиції передбачають і такі способи включають введення індивіду, який того потребує, ефективної кількості сполуки формули I:



де:

R<sup>a</sup> і R<sup>b</sup> вибираються з H, галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу; або R<sup>a</sup> і R<sup>b</sup>, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5- або 6-членне кільце, яке необов'язково містить один або два гетероатоми, вибрані з O, N і S;

M є H, C<sub>1-3</sub> алкіл або фармацевтично прийнятний катіон;

X<sup>1</sup> є N, CH, C(галоген) або C(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл);

X<sup>2</sup> є N або CH;

X<sup>3</sup> є N, CH, C(галоген) або C(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл);

X<sup>4</sup> є N або CH; де щонайменше один з X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> або X<sup>4</sup> являє собою N;

Y<sup>1</sup> є N або CR<sup>1</sup>;

Y<sup>2</sup> є N або CR<sup>2</sup>;

R<sup>1</sup> є H, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, F або Cl;

R<sup>2</sup> є H, метил, етил, пропил, ізопропил, tert-бутил, циклопропил, циклобутил, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, етокси, SH, SCH<sub>3</sub>, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, Cl, F, CN, COOH, COOR<sup>2</sup>, CONH<sub>2</sub>, CONHR<sup>2</sup> або SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; де R<sup>2</sup> є H або C<sub>1-3</sub> алкіл;

R<sup>3</sup> є H, галоген, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси; і

R<sup>4</sup> є H, галоген, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси; або

R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup>, разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене 5- або 6-членне кільце, яке необов'язково містить один або два гетероатоми, вибрані з O, N і S, де вказане 5- або 6-членне кільце може бути насиченим, ненасиченим або ароматичним кільцем;

В певних випадках:

(i) коли X<sup>2</sup> і X<sup>4</sup> обидва є N, X<sup>1</sup> не може бути C(галогеном); або

коли X<sup>2</sup> і X<sup>4</sup> обидва є N, R<sup>4</sup> не може бути Cl; або

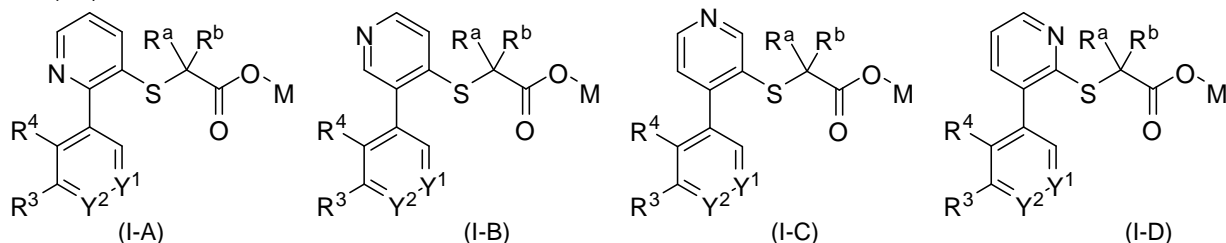
коли X<sup>2</sup> і X<sup>4</sup> обидва є N, Y<sup>2</sup> не може бути C-Cl; і

(ii) коли X<sup>1</sup> і X<sup>2</sup> обидва є N, X<sup>3</sup> не може бути C-Cl; і

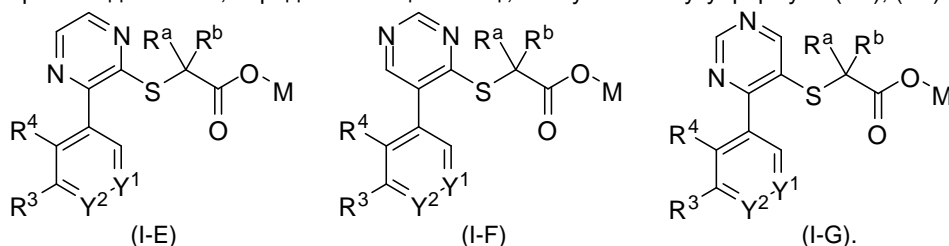
(iii) сполука формули (I) не є 1-(3-(4-ціанофеніл)піридин-4-ілтіо)циклопропан карбоною кислотою.

В певних варіантах здійснення пропонується сполука формули (I), в якій один з X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> або X<sup>4</sup> є N.

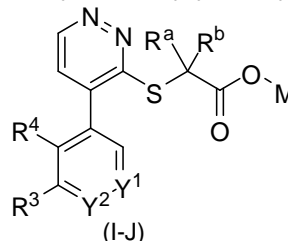
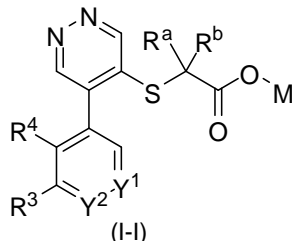
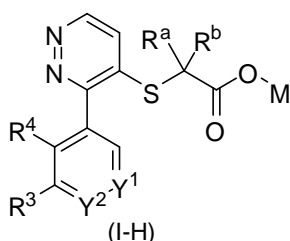
Певні конкретні варіанти здійснення, передбачені в цій заявці, описують сполуку формули (I-A), (I-B), (I-C) або (I-D):



В певних варіантах здійснення пропонується сполука формули (I), в якій два з X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> або X<sup>4</sup> є N. Певні конкретні варіанти здійснення, передбачені в цій заявці, описують сполуку формули (I-E), (I-F) або (I-G):



Інші конкретні варіанти здійснення, передбачені в цій заявці, описують сполуку формули (I-H), (I-I) або (I-J):

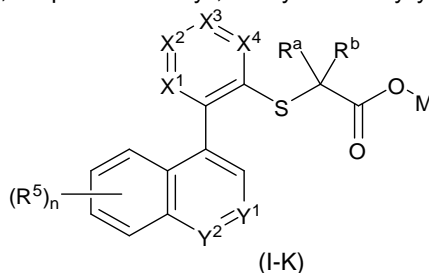


В певних варіантах здійснення пропонується сполука формули (I), в якій  $R^3$  є H,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{CF}_3$ , F або Cl; і  $R^4$  є H,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{CF}_3$ , F або Cl. В певних конкретних варіантах здійснення  $R^3$  і  $R^4$  обидва є H.

Певні варіанти здійснення, запропоновані тут, описують сполуку формули (I), в якій  $R^3$  і  $R^4$ , разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене 5- або 6-членне кільце, що необов'язково містить один або два гетероатоми, вибрані з O, N і S, де вказане 5- або 6-членне кільце може бути насиченим, ненасиченим або ароматичним кільцем.

Певні варіанти здійснення, запропоновані тут, описують сполуку формули (I), в якій  $R^3$  і  $R^4$ , разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене 6-членне ароматичне кільце.

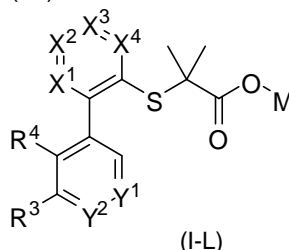
Певні конкретні варіанти здійснення, запропоновані тут, описують сполуку формули (I-K):



де n - це 1, 2, 3 або 4; і

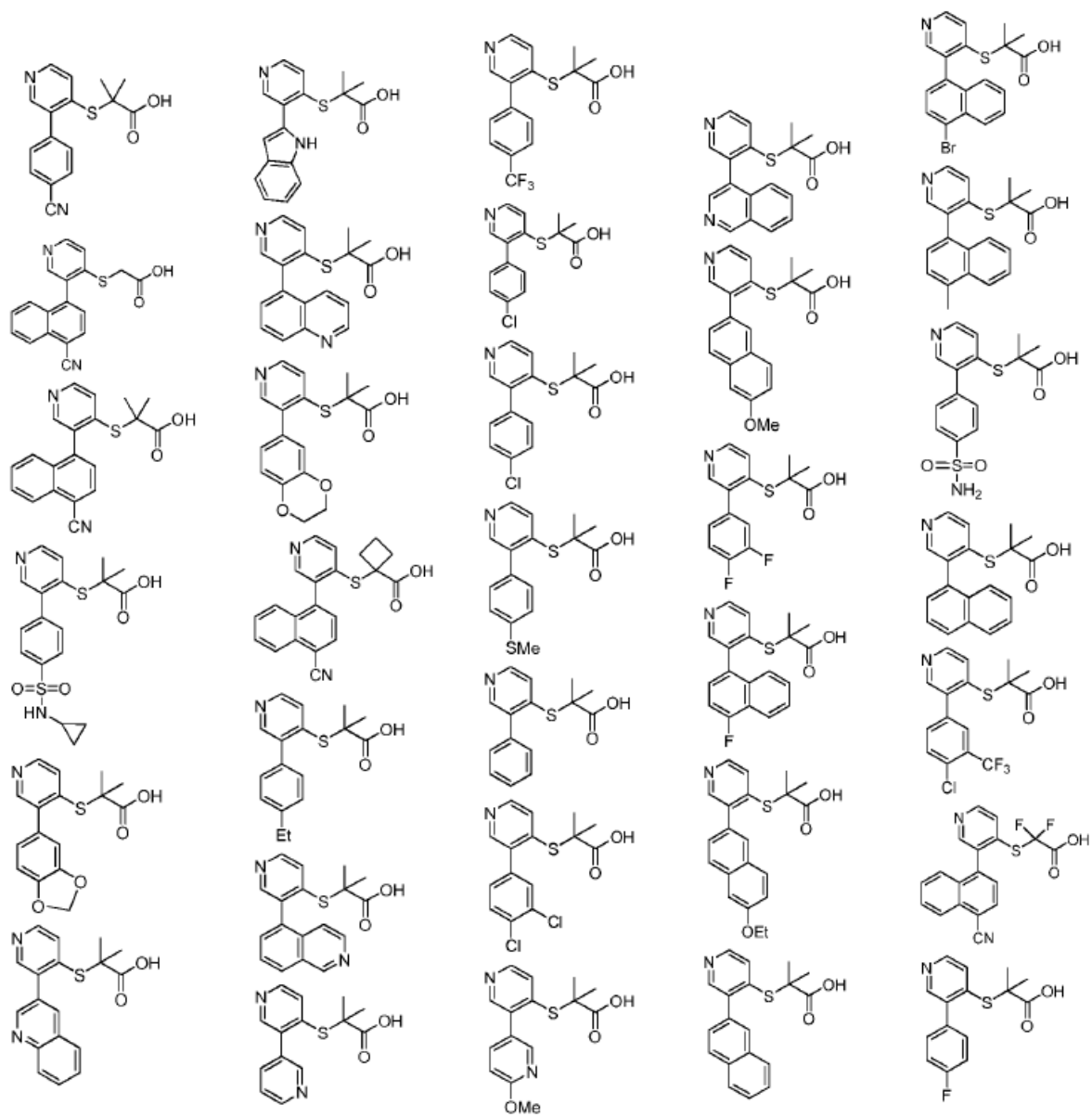
кожний  $R^5$  незалежно вибирається з H, метилу, етилу, пропилу, ізопропилу, tert-бутилу, циклопропилу, циклобутилу,  $\text{CF}_3$ , OH,  $\text{OCH}_3$ , етокси, SH,  $\text{SCH}_3$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ , Cl, F, CN,  $\text{COOH}$ ,  $\text{COOR}^5$ ,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CONHR}^5$  або  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ; де  $R^5$  є H або  $\text{C}_{1-3}$  алкіл.

В певних варіантах здійснення тут пропонується сполука формули (I), в якій  $R^a$  є H або  $\text{CH}_3$ ; і  $R^b$  є H або  $\text{CH}_3$ . В конкретних варіантах здійснення  $R^a$  і  $R^b$  обидва є  $\text{CH}_3$ . Певні конкретні варіанти здійснення запропоновані тут, описують сполуку формули (I-L):



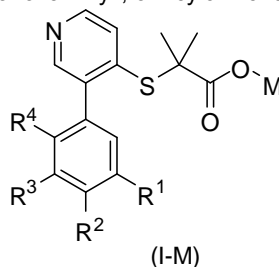
В подальших або додаткових варіантах здійснення  $X^1$  є CH;  $X^2$  є N;  $X^3$  є CH; і  $X^4$  є CH. В ще інших або додаткових варіантах здійснення  $Y^1$  є  $\text{CR}^1$ ; і  $Y^2$  є  $\text{CR}^2$ .

Певні конкретні варіанти здійснення запропоновані тут, описують сполуку формули (I-B), вибрану з групи, яка складається з:





Інші конкретні варіанти здійснення, запропоновані тут, описують сполуку формули (I-M):



В певних конкретних варіантах здійснення  $R^1$ ,  $R^3$  і  $R^4$  всі є H.

Запропонованою тут в певних варіантах здійснення є сполука формули (I), в якій  $R^a$  і  $R^b$ , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5- або 6-членне кільце, що необов'язково містить один або два гетероатоми, вибрані з O, N і S. В певних варіантах здійснення  $R^a$  і  $R^b$ , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5- або 6-членне кільце. В певних конкретних варіантах здійснення  $R^a$  і  $R^b$ , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-членне кільце.

Запропонованою тут в певних варіантах здійснення є сполука формули (I), в якій M є H. В певних варіантах здійснення, запропонованих тут, є сполука формули (I), в якій M є  $C_1$ - $C_3$  алкіл. В певних варіантах здійснення, запропонованих тут, є сполука формули (I), в якій M є фармацевтично прийнятний катіон. В конкретних варіантах здійснення цим фармацевтично прийнятним катіоном є  $Na^+$ ,  $Li^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $NH_4^+$ , тетраметиламоній, тетраетиламоній, метиламіно, диметиламіно, триметиламіно або триетиламіно.

Також пропонується тут, в певних варіантах здійснення, спосіб зниження рівнів сечової кислоти у сироватці у людини, який включає введення цій людині ефективної кількості сполуки формули (I). Інші варіанти здійснення, запропоновані тут, описують спосіб лікування гіперурікемії у людини з подагрою, який включає введення цій людині ефективної кількості сполуки формули (I). Певні варіанти здійснення, запропоновані тут, описують спосіб лікування гіперурікемії у людини, який включає введення цій людині ефективної кількості сполуки формули (I). Інші варіанти здійснення, запропоновані тут, описують спосіб лікування подагри у людини, який включає введення цій людині ефективної кількості сполуки формули (I).

Також пропонується тут, в певних варіантах здійснення, спосіб лікування або попередження стану, який характеризується аномальними рівнями сечової кислоти в тканині або органі у індивіда, який включає введення цьому індивіду ефективної кількості сполуки формули (I). В конкретних варіантах здійснення цим станом є подагра, рецидивний напад подагри, подагричний артрит, гіперурікемія, гіпертонія, серцево-судинна хвороба, коронарна хвороба серця, синдром Леша-Ніхана, синдром Келлі-Зигмілера, хвороба нирок, камінці в нирках, ниркова недостатність, запалення суглобів, артрит, уrolітіаз, отруєння свинцем, гіперпаратирозидизм, псоріаз, саркоїдоз, дефіцит гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази (HPRT) або їх комбінація. В певних конкретних варіантах здійснення цим станом є подагра.

В певних варіантах здійснення будь-який зі способів, описаних далі, передбачає введення другого агента, ефективного в лікуванні подагри. В певних варіантах здійснення цим другим агентом є інгібітор URAT 1, інгібітор ксантиноксидази, ксантин дегідрогеназа, інгібітор ксантин оксидоредуктази або їх комбінація. В певних конкретних варіантах здійснення цим другим агентом є алопуринол, фебуксостат, FYX-051 або їх комбінація.

#### Докладний опис винаходу

Нові ознаки винаходу докладно викладені у формулі винаходу, що додається. Кращого розуміння ознак і переваг даного винаходу можна досягти, виходячи з наступного детального опису, який містить ілюстративні варіанти здійснення, де використовуються принципи винаходу.

Хоча тут показані і описані кращі варіанти здійснення цього винаходу, спеціалістам в цій галузі буде очевидно, що такі варіанти наведені тільки в якості прикладу. Не виходячи за рамки даного винаходу, спеціалісти в цій галузі зможуть здійснити численні варіації, зміни і заміни. Має бути зрозумілим, що в практиці реалізації цього винаходу можуть бути використані різні альтернативи описаним тут варіантам здійснення. Мається на увазі, що наступна формула винаходу визначає об'єм винаходу і охоплює способи і структури в рамках пунктів формули та їх еквівалентів.

Використані тут заголовки розділів призначені тільки для цілей організації матеріалу і жодним чином не обмежують опису сутність винаходу.

#### Хімічна термінологія

Коли не зазначається інше, всі технічні і наукові терміни, використані тут, мають те саме значення, яке звичайно є зрозумілим спеціалісту в галузі, до якої належить цей винахід. В разі існування кількох визначень використаних в цій заявці термінів превалюють ті, що наведені в даному розділі.

Має бути зрозумілим, що попередній загальний опис і наступний докладний опис є тільки показовими і пояснювальними, а відтак не обмежують предмет винаходу. В цій заявці використання однини включає множину, якщо конкретно не вказується інше. Слід також зазначити, що використання «або» тут означає «та/або», якщо не вказується інше. Крім того, використання терміну «що включає», також і в інших формах, таких як «включає», «включають» і «включали», не є обмежувачим.

Визначення стандартних хімічних термінів можна знайти в довідниках, включаючи Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4<sup>TH</sup> ED." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York. Коли не вказується інше, використовуються звичайні методи мас-спектроскопії, ЯМР, ВЕРХ, ІЧ- і УФ-спектроскопії і фармакології, відомі з рівня техніки. Коли конкретні визначення не наведені, використано тут номенклатурою є стандартні дефініції. Стандартні методики можуть бути використані для хімічного синтезу, хімічних аналізів, приготування фармацевтичних препаратів і лікарських форм, доставки ліків і лікування індивідів. Реакції і методи очистки можуть здійснюватись, наприклад, за допомогою наборів і інструкцій до них, наданих

виробниками, або як прийнято в цій галузі, або як описано в цій заявці. Методики і процедури загалом можуть здійснюватись звичайними методами, добре відомими в цій галузі і описаними в різних загальних і більш спеціальних джерелах, які цитуються і розглядаються в даному описі. В сполуках, описаних в цій заявці, групи та їх заміщення можуть вибиратись спеціалістом в цій галузі з огляду на забезпечення стабільності.

Коли заміщувані групи уточнюються своїми звичайними хімічними формулами, написаними зліва направо, вони так само охоплюють хімічно ідентичні заміщення, одержувані при написанні тієї ж структури справа наліво. В якості не обмежуючого прикладу – група  $-\text{CH}_2\text{O}-$  є еквівалентною групі  $-\text{OCH}_2-$ .

Коли не зазначено інше, використання загальних хімічних термінів, таких як, без обмеження, «алкіл», «амін», «арил», є еквівалентним їх не обов'язково заміщеним формам. Наприклад, термін «алкіл», як він тут використовується, включає не обов'язково заміщений алкіл.

В певних варіантах здійснення представлені тут сполуки володіють одним або більше стерео центрами. В певних варіантах здійснення цей стерео центр може бути в R конфігурації, S конфігурації або їх комбінації. В певних варіантах здійснення представлені тут сполуки володіють одним або більше подвійними зв'язками. В певних варіантах здійснення представлені тут сполуки володіють одним або більше подвійними зв'язками, де кожний подвійний зв'язок існує в E (транс) або Z (цис) конфігурації або в їх комбінаціях. Згадування одного конкретного стереоізомера, регіоізомера, діастереомера, енантіомера або епімера слід розуміти як таке, що включає всі можливі стереоізомери, регіоізомери, діастереомери, енантіомери або епімери та їх суміші. Отже, представлені тут сполуки включають всі окремі конфігураційні стереоізомерні, регіоізомерні, діастереоізомерні, енантіомерні і епімерні форми, а також їх відповідні суміші. Методи інвертування або залишення без зміни конкретного стереоцентра, як і методи розділення сумішей стереоізомерів можна знайти, наприклад, в Furniss et al. (eds.), VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY 5.sup.TH ED., Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, 1991, 809-816; а також Heller, Acc. Chem. Res. 1990, 23, 128.

Терміни «фрагмент», «хімічний фрагмент», «група» і «хімічна група», як вони тут використовуються, стосуються специфічного сегмента або функціональної групи молекули. Хімічні фрагменти часто є загальновідомими хімічними групами, вбудованими у молекулу або підвішеними до неї.

Термін «реагент», як він тут використовується, стосується нуклеофілу або електрофілу, застосованого для створення ковалентних зв'язків.

Термін «зв'язок» або «одинарний зв'язок» стосується хімічного зв'язку між двома атомами або двома фрагментами, коли атоми, з'єднані цим зв'язком, розглядаються як частина більшої підструктури.

Термін «необов'язковий» або «необов'язково» означає, що описана далі подія або обставина можуть трапитись або не трапитись, і що даний опис включає приклади, коли вказана подія або обставина трапляються, і приклади, коли вони не трапляються. Наприклад, «необов'язково заміщений алкіл» означає «алкіл» або «заміщений алкіл», як визначено далі. Більше того, необов'язково заміщена група може бути незаміщеною (наприклад,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), повністю заміщеною (наприклад,  $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ ), моно-заміщеною (наприклад,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ) або заміщеною на рівні десь між повністю заміщеною і моно-заміщеною (наприклад,  $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CFHCHF}_2$  і т. д.). У відношенні до будь-якої групи, що містить одне або більше заміщень, спеціалістам в цій галузі має бути зрозумілим, що такі групи не призначаються для введення якогось заміщення або схем заміщення (наприклад, заміщений алкіл включає необов'язково заміщені циклоалкільні групи, які, в свою чергу, визначаються як такі, що включають необов'язково заміщені алкільні групи, потенційно ad infinitum), які стержично не підходять для заміщення та/або не придатні з точки зору синтезу. Отже, будь-які описані тут заміщення слід загалом розуміти, як такі, що мають максимальну молекулярну вагу біля 1000 Да, а більш типово приблизно до 500 Да (крім випадків, коли чітко йдеться про макромолекулярні заміщення, наприклад поліпептиди, полісахариди, поліетилен гліколи, ДНК, РНК і т.п.).

В певних не обмежуючих прикладах «необов'язково заміщена» вказує на те, що дана група є необов'язково заміщеною алкілом, алкенілом, алкінілом, гетероалкілом, гетероалкенілом, гетероалкінілом, галоалкілом, галоалкенілом, галоалкінілом, пергалоалкілом, гало, циклоалкілом, циклоалкенілом, гетероаліциклом, арилом, гетероариллом, карбоциклом, гетероциклом, гідрокси, алкокси, ціано, ціаноалкілом, карбоксиллом, сульфгідриллом, аміно, амінокислотою, конденсованим циклоалкілом, спиро-циклоалкілом, конденсованим гетероариллом, конденсованим арилом, сульфонілом, сульфінілом, сульфонамідиллом, сульфамідиллом, фосфонатним ефіром, амідною групою, простим ефіром, алкілефіром або їх комбінаціями. В конкретних випадках група, позначена як «необов'язково заміщена», означає, що ця група є необов'язково заміщеною воднем, гідрокси, нітро, ціано, метилтіолом, тіолом, азидо, метилом, етилом, пропилом, ізопропилом, n-бутилом, ізобутилом, sec-бутилом, tert-бутилом, 2-метил-1-пропилом, 2-метил-2-пропилом, 2-метил-1-бутилом, 3-метил-1-бутилом, 2-метил-3-бутилом, 2,2-диметил-1-пропилом, 2-метил-1-пентилом, 3-метил-1-пентилом, 4-метил-1-пентилом, 2-метил-2-пентилом, 3-метил-2-пентилом, 4-метил-2-пентилом, 2,2-диметил-1-бутилом, 3,3-диметил-1-бутилом, 2-етил-1-бутилом, n-пентилом, ізо-пентилом, нео-пентилом, tert-амілом, гексилом, гептилом, октилом, етенілом ( $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 1-пропенілом ( $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), ізопропенілом [ $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ ], бутенілом, 1,3-бутадієнілом, етинілом, 2-пропинілом, 2-бутинілом, 1,3-бутадінілом, фтором, хлором, бромом, йодом, фторметилом, дифторметилом, трифторметилом, хлорметилом, дихлорметилом, трихлорметилом, бромметилом, дібромметилом, трибромметилом, 1-хлор-1-фтор-1-йодетилом, фторетилом, брометилом, хлоретилом, йодетилом, фторпропилом, хлорпропилом, йодпропилом, фторетенілом, хлоретенілом, брометенілом, йодетенілом, фторетинілом, хлоретинілом, брометинілом, йодетинілом, трифторетенілом, трихлоретенілом, триброметенілом, трифторпропинілом, трихлорпропинілом, трибромпропинілом, циклопропилом, циклобутилом, циклопентилом, циклогексилом, циклогептилом, спіроциклопропилом, спіроциклобутилом, спіроциклопентилом, піридинілом, піранілом, тетрагідрофуранілом, тіофуранілом, азіридинілом, оксиранілом, оксазіридинілом, диоксиранілом, азетидинілом, оксазілом, оксетанілом, теїтанілом (theitanyl), піролідинілом, оксоланілом, тіоланілом, оксазолідинілом, тіазолідинілом, декалінілом, біцикло[2.2.1]гептилом, аламантилом, дигідрофуранілом, тетрагідротієнілом, тетрагідропіранілом, дигідропіранілом, тетрагідротіопіранілом, піперидино, морфоліно, тіоморфоліно, тіоксанілом, піперазинілом, гомопіперидинілом, оксепанілом, тіспанілом, оксазепинілом, діазепинілом,



тіазепінілом, 1,2,3,6-тетрагідропіридинілом, 2-піролініном, 3-піролініном, індолініном, 2Н-піраніном, 4Н-піраніном, діоксаніном, 1,3-діоксоланіном, піразолініном, дітіаніном, дітіоланіном, дигідропіраніном, дигідротієніном, дигідрофураніном, піразолідініном, імідазолініном, імідазолідініном, 3-азабіцикло[3.1.0]гексаніном, 3-азабіцикло[4.1.0]гептаніном, 3Н-індоліном, хінолізініном, циклогексеніном, циклопентадієніном, біцикло[2.2.1]гепт-2-еном, метокси, етокси, n-пропокси, ізопропокси, n-бутокси, ізо-бутокси, sec-бутокси, tert-бутокси, фуранілом, тієніном, акридиніном, фенілом, бензилом, феназиніном, бензімідазоліном, бензофураніном, бензоксазоліном, бензотіазоліном, бензотіадіазоліном, бензотіофеніном, бензоксадіазоліном, бензотриазоліном, імідазоліном, індоліном, ізоксазоліном, ізохінолініном, індолізініном, ізотіазоліном, ізоіндолілоксадіазоліном, індазоліном, піридином, піридазином, піримідіном, піразиніном, піроліном, піразиніном, піразоліном, пуриніном, фталазиніном, птеридиніном, хінолініном, хіназолініном, хіноксалініном, триазоліном, тетразоліном, тіазоліном, триазиніном, тіадіазоліном, піридил-N-оксидом, метилсульфонілом, етилсульфонілом, аміноссульфонілом, трифторметил-сульфонілом, фосфіною, карбоною кислотою, амідо, аміно, метиламіном, етиламіном, диметиламіном, диетиламіном, аміноетилдиметиламіном, аміноетилдиетиламіном, метиловим ефіром, етиловим ефіром, пропиловим ефіром, ізопропиловим ефіром, бутиловим ефіром або їх комбінаціями.

Як використовується тут,  $C_1-C_x$  включає  $C_1-C_2$ ,  $C_1-C_3$ ...  $C_1-C_x$ . Лише в якості прикладу, « $C_1-C_4$ » вказує на те, що у фрагменті є від одного до чотирьох атомів вуглецю, тобто групи містять 1 атом вуглецю, 2 атоми вуглецю, 3 атоми вуглецю або 4 атоми вуглецю, а також діапазони  $C_1-C_2$  і  $C_1-C_3$ . Отже, лише в якості прикладу, « $C_1-C_4$  алкіл» вказує на те, що в алкільній групі є від одного до чотирьох атомів вуглецю, наприклад, алкільна група вибирається з метилу, етилу, пропилу, ізо-пропилу, n-бутилу, ізо-бутилу, sec-бутилу, і t-бутилу. Вказаний в цьому описі будь-де числовий інтервал, такий як «від 1 до 10», стосується кожного числа у вказаному інтервалі; наприклад, «від 1 до 10 атомів вуглецю» означає, що дана група може мати 1 атом вуглецю, 2 атоми вуглецю, 3 атоми вуглецю, 4 атоми вуглецю, 5 атомів вуглецю, 6 атомів вуглецю, 7 атомів вуглецю, 8 атомів вуглецю, 9 атомів вуглецю або 10 атомів вуглецю.

Термін «нижчий», як він використовується тут в комбінації з такими термінами, як алкіл, алкеніл або алкініл (тобто, «нижчий алкіл», «нижчий алкеніл» або «нижчий алкініл») стосується необов'язково заміщеного лінійного або необов'язково заміщеного розгалуженого насиченого вуглеводневого монорадикалу, що містить від одного до шести атомів вуглецю, переважно від одного до трьох атомів вуглецю. Приклади включають, не обмежуючись ними, метил, етил, n-пропил, ізо-пропил, 2-метил-1-пропил, 2-метил-2-пропил, 2-метил-1-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-3-бутил, 2,2-диметил-1-пропил, 2-метил-1-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-етил-1-бутил, n-бутил, ізобутил, sec-бутил, tert-бутил, n-пентил, ізопентил, неопентил, tert-аміл і гексил.

Термін «вуглеводень», як він тут використовується, окремо або в комбінації, стосується сполуки або хімічної групи, що містять тільки атоми вуглецю і водню.

Терміни «гетероатом» або «гетеро», як він тут використовується, окремо або в комбінації, стосується атому, що не є вуглецем або воднем. Гетероатоми можуть незалежно вибиратись з посеред кисню, азоту, сірки, фосфору, кремнію, селену і олова, але вони не обмежуються тільки цими атомами. В тих варіантах здійснення, в яких присутні два або більше гетероатомів, ці два або більше гетероатомів можуть бути однаковими або деякі з цих двох або більше гетероатомів можуть відрізнятись один від одного.

Термін «алкіл», як він тут використовується, окремо або в комбінації, стосується необов'язково заміщеного лінійного або необов'язково заміщеного розгалуженого насиченого вуглеводневого монорадикалу, що містить від одного до десяти атомів вуглецю, переважно від одного до шести атомів вуглецю. Приклади включають, не обмежуючись ними, метил, етил, n-пропил, ізопропил, 2-метил-1-пропил, 2-метил-2-пропил, 2-метил-1-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-3-бутил, 2,2-диметил-1-пропил, 2-метил-1-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-етил-1-бутил, n-бутил, ізобутил, sec-бутил, tert-бутил, n-пентил, ізопентил, неопентил, tert-аміл і гексил, а також алкільні групи більшої довжини, такі як гептил, октил і т.п. Вказаний будь-де в цьому описі числовий інтервал, такий як « $C_1-C_6$  алкіл» або « $C_{1-6}$  алкіл», означає, що алкільна група може містити 1 атом вуглецю, 2 атоми вуглецю, 3 атоми вуглецю, 4 атоми вуглецю, 5 атомів вуглецю або 6 атомів вуглецю, хоча прийняте визначення охоплює також термін «алкіл» без позначення числового інтервалу.

Термін «алкілен», як він тут використовується, окремо або в комбінації, стосується бірадикалу, похідного від раніше визначеного монорадикалу алкілу. Приклади включають, не обмежуючись ними, метилен ( $-CH_2-$ ), етилен ( $-CH_2CH_2-$ ), пропилен ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ), ізопропилен ( $-CH(CH_3)CH_2-$ ) і т.д.

Термін «алкеніл», як він тут використовується, окремо або в комбінації, стосується необов'язково заміщеного лінійного або необов'язково заміщеного розгалуженого насиченого вуглеводневого монорадикалу, що має один або більше подвійних зв'язків вуглець-вуглець і від двох до приблизно десяти атомів вуглецю, переважно від одного до шести атомів вуглецю. Ця група може бути в cis або trans конформації відносно подвійного зв'язку (зв'язків) і охоплює обидва ізомери. Приклади включають, не обмежуючись ними, етеніл ( $-CH=CH_2$ ), 1-пропеніл ( $-CH_2CH=CH_2$ ), ізопропеніл [ $-C(CH_3)=CH_2$ ], бутеніл, 1,3-бутадієніл і т.п. Вказаний будь-де в цьому описі числовий інтервал, такий як « $C_2-C_6$  алкеніл» або « $C_{2-6}$  алкеніл», означає, що алкенільна група може містити 2 атоми вуглецю, 3 атоми вуглецю, 4 атоми вуглецю, 5 атомів вуглецю або 6 атомів вуглецю, хоча прийняте визначення охоплює також термін «алкеніл» без позначення числового інтервалу.

Термін «алкенілен», як він тут використовується, окремо або в комбінації, стосується бірадикалу, похідного від раніше визначеного монорадикалу алкенілу. Приклади включають, не обмежуючись ними, етенілен ( $-CH=CH-$ ), ізомери пропенілену (наприклад,  $-CH_2CH=CH-$  і  $-C(CH_3)=CH-$ ) і т.п.

Термін «алкініл», як він тут використовується, окремо або в комбінації, стосується необов'язково заміщеного лінійного або необов'язково заміщеного розгалуженого насиченого вуглеводневого монорадикалу, що має один або більше потрійних зв'язків вуглець-вуглець і від двох до приблизно десяти атомів вуглецю, переважно від одного до шести атомів вуглецю. Приклади включають, не обмежуючись ними,

етиніл, 2-пропиніл, 2-бутиніл, 1,3-бутадініл і т.п. Вказаний будь-де в цьому описі числовий інтервал, такий як «C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкініл» або «C<sub>2-6</sub> алкініл», означає, що алкінільна група може складатись з 2 атомів вуглецю, 3 атомів вуглецю, 4 атомів вуглецю, 5 атомів вуглецю або 6 атомів вуглецю, хоча прийняте визначення охоплює також термін «алкініл» без позначення числового інтервалу.

Термін «алкінілен», як він тут використовується, окремо або в комбінації, стосується бірадикалу, похідного від раніше визначеного монадикалу алкініл. Приклади включають, не обмежуючись ними, етинілен (-C≡C-), пропаргілен (-CH<sub>2</sub>-C≡C-) і т.п.

Термін «аліфатичний», як він тут використовується, окремо або в комбінації, стосується необов'язково заміщеного, лінійного або розгалуженого, нециклічного, насиченого, частково ненасиченого або повністю ненасиченого неароматичного вуглеводню. Отже, цей термін включає в сукупності алкілну, алкенільну і алкінілну групи.

Терміни «гетероалкіл», «гетероалкеніл» і «гетероалкініл», як вони тут використовуються, окремо або в комбінації, стосуються необов'язково заміщених алкільних, алкенільних і алкінільних структур, відповідно, як описано раніше, в яких один або більше атомів вуглецю в каркасі ланцюга (і будь-які атоми водню, зв'язані з ними) кожний незалежно є заміщеним гетероатомом (тобто, атомом, іншим ніж вуглець, таким як, без обмеження, кисень, азот, сірка, кремній, фосфор, олово або їх комбінації) або гетероатомною групою, такою як, без обмеження, -O-O-, -S-S-, -O-S-, -S-O-, =N-N-, -N=N-, -N=N-NH-, -P(O)<sub>2</sub>-, -O-P(O)<sub>2</sub>-, -P(O)<sub>2</sub>-O-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -SnH<sub>2</sub>- і т.п.

Терміни «галоалкіл», «галоалкеніл» і «галоалкініл», як вони тут використовуються, окремо або в комбінації, стосуються необов'язково заміщених алкільних, алкенільних і алкінільних груп, відповідно, як їх визначено раніше, в яких один або більше атомів водню є заміщеним атомами фтору, хлору, броду або йоду або їх комбінаціями. В певних варіантах здійснення два або більше атомів водню можуть бути заміщеними атомами галогену, що є однаковими (наприклад, як у випадку дифторметилу); в інших варіантах здійснення два або більше атомів водню можуть бути заміщеними атомами галогену, що є різними (наприклад, як у випадку 1-хлор-1-фтор-1-йодетилу). Не обмежувачими прикладами галоалкільних груп є фторметил і брометил. Не обмежувачим прикладом галоалкенільної групи є брометеніл. Не обмежувачим прикладом галоалкінільної групи є хлоретиніл.

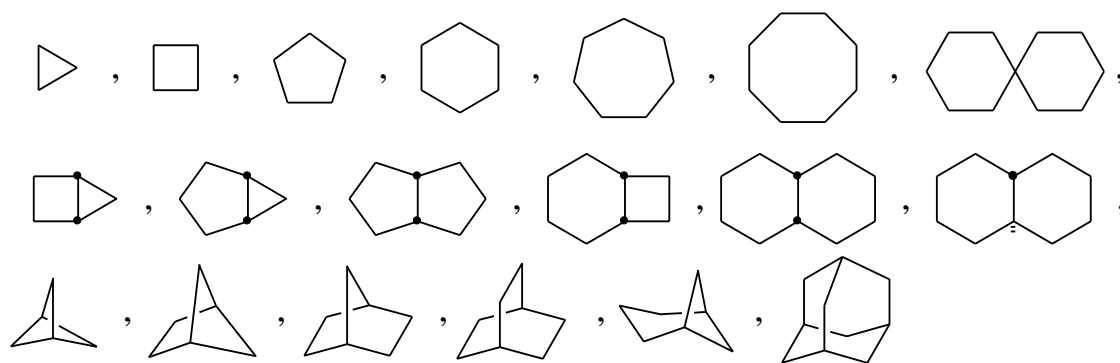
Термін «пергало», як він тут використовується, окремо або в комбінації, стосується груп, в яких всі атоми водню є заміщеними атомами фтору, хлору, броду, йоду або їх комбінаціями. Отже, в якості не обмежувачого прикладу, термін «пергалоалкіл» стосується алкільної групи, як її було визначено раніше, в якій всі атоми водню є заміщеними атомами фтору, хлору, броду, йоду або їх комбінаціями. Не обмежувачим прикладом пергалоалкільної групи є бром, хлор, фторметил. Не обмежувачим прикладом пергалоалкенільної групи є трихлоретеніл. Не обмежувачим прикладом пергалоалкінільної групи є трибромпропиніл.

Термін «вуглецевий ланцюг», як він тут використовується, окремо або в комбінації, стосується будь-якої алкільної, алкенільної, алкінільної, гетероалкільної, гетероалкенільної або гетероалкінільної груп, яка може бути лінійною, циклічною або будь-якою їх комбінацією. Коли цей ланцюг є частиною лінкери і цей лінкер містить одне або більше кілець як частину серцевинного каркасу, для цілей обчислення довжини ланцюга в такий ланцюг включаються тільки ті атоми вуглецю, які становлять нижню або верхню частини даного кільця, але не обидві, а коли нижня і верхня частини кільця (кілець) не еквівалентні по довжині, для визначення довжини ланцюга буде використовуватись коротша відстань. Коли такий ланцюг містить гетероатоми як частину каркасу, ці атоми не враховуються при обчисленні довжини ланцюга.

Терміни «цикл», «циклічний», «кілець» і «багаточленне кілець», як вони тут використовуються, окремо або в комбінації, стосуються будь-якої ковалентно замкнутої структури, включаючи аліциклічні, гетероциклічні, ароматичні, гетероароматичні і поліциклічні конденсовані або неконденсовані кільцеві системи, як тут описано. Кільця можуть бути необов'язково заміщеними. Кільця можуть утворювати частину конденсованої кільцевої системи. Термін «багаточленний» означає кількість каркасних атомів, які утворюють кілець. Отже, тільки задля прикладу, циклогексан, піридин, піран і піримідин являються шестичленними кільцями, а циклопентан, пірол, тетрагідрофуран і тіофен є п'ятичленними кільцями.

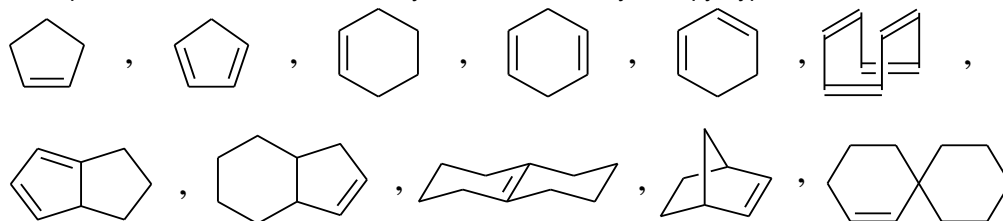
Термін «конденсований», як він тут використовується, окремо або в комбінації, стосується циклічних структур, в яких два або більше кілець поділяють один або більше зв'язків.

Термін «циклоалкіл», як він тут використовується, окремо або в комбінації, стосується необов'язково заміщеного, насиченого, вуглеводневого монадикального кільця, що містить від трьох до приблизно п'ятнадцяти атомів вуглецю або від трьох до приблизно десяти атомів вуглецю, хоча воно може включати додаткові некілецеві атоми вуглецю в якості заміщень (наприклад, метилциклопропил). Вказаний будь-де в цьому описі числовий інтервал, такий як «C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкіл» або «C<sub>3-6</sub> циклоалкіл», означає, що циклоалкільна група може складатись з 3 атомів вуглецю, 4 атомів вуглецю, 5 атомів вуглецю або 6 атомів вуглецю, тобто може бути циклопропилом, циклобутилом, циклопентилом або циклогептилом, хоча прийняте визначення охоплює також термін «циклоалкіл» без позначення числового інтервалу. Цей термін включає конденсовані, неконденсовані, місткові і спіро-радикали. Конденсований циклоалкіл може містити від двох до чотирьох зшитих кілець, де кільцем прикріплення є циклоалкільне кілець, а інші індивідуальні кільця можуть бути аліциклічними, гетероциклічними, ароматичними, гетероароматичними або будь-якою їх комбінацією. Приклади включають, не обмежуючись ними, циклопропил, циклопентил, циклогексил, декалініл і біцикло-[2.2.1] гептильну і адамантильну кільцеві системи. Ілюстративні приклади включають, але без обмеження, наступні структури:



і т.п.

Термін «циклоалкеніл», як він тут використовується, окремо або в комбінації, стосується необов'язково заміщеного, вуглеводневого, неароматичного, монадикального кільця, що має один або більше подвійний зв'язок вуглець-вуглець і від трьох до приблизно двадцяти кільцевих атомів вуглецю, від трьох до приблизно дванадцяти кільцевих атомів вуглецю, або від трьох до приблизно десяти кільцевих атомів вуглецю. Цей термін включає конденсовані, неконденсовані, місткові і спіро-радикали. Конденсований циклоалкеніл може містити від двох до чотирьох зшитих кілець, де кільцем прикріплення є циклоалкенільне кільце, а інші індивідуальні кільця можуть бути аліциклічними, гетероциклічними, ароматичними, гетероароматичними або будь-якою їх комбінацією. Конденсовані кільцеві системи можуть бути зшитими через зв'язок, що є одинарним зв'язком вуглець-вуглець або подвійним зв'язком вуглець-вуглець. Приклади циклоалкенілів включають, не обмежуючись ними, циклогексенілу, циклопентадієнілу і біцикло[2.2.1]гепт-2-єнову кільцеві системи. Ілюстративні приклади включають, не обмежуючись ними, наступні структури:

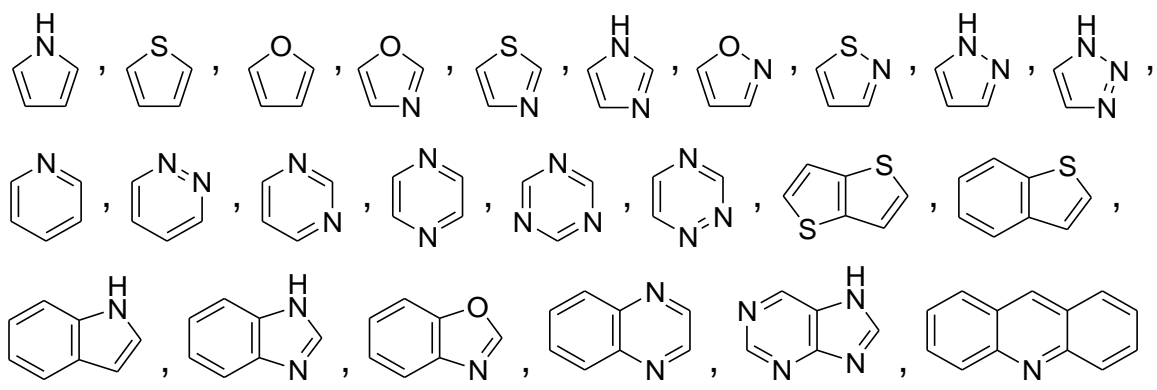


і т.п.

Терміни «аліцикліл» або «аліциклічний», як вони тут використовуються, окремо або в комбінації, стосуються необов'язково заміщених, насичених, частково ненасичених або повністю ненасичених неароматичних вуглеводневих кільцевих систем, що містять від трьох до приблизно двадцяти кільцевих атомів вуглецю, від трьох до приблизно дванадцяти кільцевих атомів вуглецю або від трьох до приблизно десяти кільцевих атомів вуглецю. Таким чином, ці терміни сукупно включають циклоалкільні і циклоалкенільні групи.

Терміни «неароматичний гетероцикліл» і «гетероаліцикліл», як вони тут використовуються, окремо або в комбінації, стосуються необов'язково заміщених, насичених, частково ненасичених або повністю ненасичених неароматичних кільцевих монадикалів, що містять від трьох до приблизно двадцяти кільцевих атомів вуглецю, де один або більше з кільцевих атомів є іншим атомом ніж вуглець, незалежно вибраним з посеред кисню, азоту, сірки, фосфору, кремнію, селену і олова, але без обмеження цими атомами. У варіантах здійснення, в яких присутніми в кільці є два або більше гетероатомів, ці два або більше гетероатомів можуть бути однаковими або певні або всі з цих двох або більше гетероатомів можуть відрізнятися від інших. Ці терміни включають конденсовані, неконденсовані, місткові і спіро-радикали. Конденсований неароматичний гетероциклічний радикал може містити від двох до чотирьох зшитих кілець, де кільцем прикріплення є неароматичний гетеро цикл, а інші індивідуальні кільця можуть бути аліциклічними, гетероциклічними, ароматичними, гетероароматичними або будь-якою їх комбінацією. Конденсовані кільцеві системи можуть зшиватись через одинарний зв'язок або подвійний зв'язок, а також через зв'язки вуглець-вуглець, вуглець-гетероатом або гетероатом-гетероатом. Ці терміни включають також радикали, що містять від трьох до приблизно дванадцяти каркасних кільцевих атомів, а також ті, що містять від трьох до приблизно десяти каркасних кільцевих атомів. Приєднання неароматичної гетероциклічної субодиниці до її материнської молекули може здійснюватись через гетероатом або атом вуглецю. Подібно до цього, додаткове заміщення може здійснюватись через гетероатом або атом вуглецю. В якості не обмежуючого прикладу, імідазолідиновий неароматичний гетеро цикл може бути приєднаним до материнської молекули через свої атоми N (імідазолідин-1-іл або імідазолідин-3-іл) або через будь-який зі своїх атомів вуглецю (імідазолідин-2-іл, імідазолідин-4-іл або імідазолідин-5-іл). В певних варіантах здійснення неароматичні гетероцикли містять одну або більше карбонільних або тіокарбонільних груп, таких як, наприклад, групи, що включають оксо або тіо. Приклади включають, не обмежуючись ними, піролідиніл, тетрагідрофураніл, дигідрофураніл, тетрагідротієніл, тетрагідропіраніл, дигідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, тіоксаніл, піперазиніл, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, гомопіперидиніл, оксепаніл, тієпаніл, оксазепиніл, діазепиніл, тіазепиніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, 2-піролініл, 3-піролініл, індолініл, 2Н-піраніл, 4Н-піраніл, діоксаніл, 1,3-діоксоланіл, піразолініл, дитаніл, дитіоланіл, дигідропіраніл, дигідротієніл, дигідрофураніл, піразолідиніл, імідазолініл, імідазолідиніл, 3-азабіцикло[3.1.0]гексаніло, 3-азабіцикло[4.1.0]гептаніл, 3Н-індоліл і хінолізиніл. Ілюстративні приклади гетероциклоалкільних груп, які називають також неароматичними гетероциклами, включають:

Термін «гетероарил», як він тут використовується, окремо або в комбінації, стосується необов'язково заміщених ароматичних монадикалів, що містять від приблизно п'яти до приблизно двадцяти каркасних кільцевих атомів вуглецю, де один або більше з цих кільцевих атомів є гетероатомом, незалежно вибраним з посеред кисню, азоту, сірки, фосфору, кремнію, селену і олова, але без обмеження цими атомами, і за тієї умови, що кільце вказаної групи не містить двох суміжних атомів O або S. В тих варіантах здійснення, в яких в цьому кільці є присутніми два або більше гетероатоми, ці два або більше гетероатоми можуть бути однаковими або деякі або всі з цих двох або більше гетероатомів можуть відрізнятися один від одного. Термін гетероарил включає необов'язково заміщені, зшиті і незшиті гетероарильні радикали, які мають щонайменше один гетероатом. Термін гетероарил включає також зшиті і незшиті гетероарили, що мають від п'яти до приблизно дванадцяти каркасних кільцевих атомів, а також ті, що мають від п'яти до приблизно десяти каркасних кільцевих атомів. Приєднання до гетероарильної групи може здійснюватись через атом вуглецю або гетероатом. Таким чином, в якості не обмежуючого прикладу, імідазольна група може бути приєднана до материнської молекули через будь-який зі своїх атомів вуглецю (імідазол-2-іл, імідазол-4-іл або імідазол-5-іл) або через свої атоми азоту (імідазол-1-іл або імідазол-3-іл). Подібно до цього, гетероарильна група може заміщуватись далі через будь-який або всі свої атоми вуглецю та/або будь-який або всі свої гетероатоми. Конденсований гетероарильний радикал може містити від двох до чотирьох зшитих кілець, де кільцем прикріплення є гетероароматичне кільце, а інші індивідуальні кільця можуть бути аліциклічними, гетероциклічними, ароматичними, гетероароматичними або будь-якою їх комбінацією. Не обмежуючий приклад однокільцевої гетероарильної групи включає піридил; конденсовані кільцеві гетероарильні групи включають бензімідазоліл, хінолініл, акридиніл; а неконденсованою дигетероарильною групою є дипіридиніл. Додаткові приклади гетероарилів включають, не обмежуючись ними, фураніл, тієніл, оксазоліл, акридиніл, феназиніл, бензімідазоліл, бензофураніл, бензоксазоліл, бензотіазоліл, бензотіадіазоліл, бензотіофеніл, бензоксадіазоліл, бензотріазоліл, імідазоліл, індоліл, ізоксазоліл, ізохінолініл, індолізиніл, ізотіазоліл, ізоіндолілоксадіазоліл, індазоліл, піридил, піридазил, піримідил, піразиніл, піроліл, піразиніл, піразоліл, пуриніл, фталазоліл, птеридиніл, хінілініл, хінізолініл, хіноксалініл, тріазоліл, тетразоліл, тіазоліл, тріазиніл, тіадіазоліл і т.п., та їх оксиди, такі як, наприклад, піридил-N-оксид. Ілюстративні приклади гетероарильних груп включають наступні структури:



Термін «гетероарилен», як він тут використовується, окремо або в комбінації, стосується дирадикалу, похідного від раніше визначеного монарадикалу гетероарилу. Приклади включають, не обмежуючись ними, піридиніл і піримідиніл.

Термін «гетероцикліл», як він тут використовується, окремо або в комбінації, стосується сукупно гетероаліциклічних і гетероарильних груп. При цьому, якою б не була вказана кількість атомів вуглецю (наприклад,  $C_1$ - $C_6$  гетероцикл), в кільці має міститись щонайменше один атом (гетероатом), який не є атомом вуглецю. Такі позначення, як « $C_1$ - $C_6$  гетероцикл», стосуються тільки кількості атомів вуглецю в кільці і не стосуються загальної кількості атомів в кільці. Такі позначення, як «4-6-членний гетероцикл», стосуються загальної кількості атомів, що містяться в кільці (тобто, чотири-, п'яти- або шестичленне кільце, в якому щонайменше один атом є атомом вуглецю, щонайменше один атом є гетероатомом, а решта від двох до чотирьох атомів є атомами вуглецю або гетероатомами). Для гетероциклів, що мають два або більше гетероатомів, ці два або більше гетероатомів можуть бути однаковими або відрізнятись один від одного. Гетероцикли можуть бути необов'язково заміщеними. Неароматичні гетероциклічні групи включають групи, що мають тільки три атоми в кільці, тоді як ароматичні гетероциклічні групи повинні мати щонайменше п'ять атомів в кільці. Зв'язування (тобто, приєднання до материнської молекули або подальше заміщення) з гетероциклом може здійснюватись через гетероатом або атом вуглецю.

Термін «карбоцикліл», як він тут використовується, окремо або в комбінації, стосується сукупно аліциклічних і арильних груп; тобто всіх вуглецевих, ковалентно замкнутих кільцевих структур, які можуть бути насиченими, частково ненасиченими, повністю ненасиченими або ароматичними. Карбоциклічні кільця можуть утворюватись трьома, чотирма, п'ятьма, шістьма, сімома, вісьмома, дев'ятьма або більше ніж дев'ятьма атомами вуглецю. Карбоцикли можуть бути необов'язково заміщеними. Цей термін відрізняє карбоциклічні від гетероциклічних кілець, в яких кільцевий каркас містить щонайменше один атом, який відрізняється від вуглецю.

Терміни «галоген», «гало» або «галід», як вони тут використовуються, окремо або в комбінації, стосуються фтору, хлору, броду або йоду.

Термін «гідрокси», як він тут використовується, окремо або в комбінації, стосується монарадикалу -OH.

Термін «ціано», як він тут використовується, окремо або в комбінації, стосується монарадикалу -CN.

Термін «ціанометил», як він тут використовується, окремо або в комбінації, стосується монарадикалу - $CH_2CN$ .

Термін «нітро», як він тут використовується, окремо або в комбінації, стосується монарадикалу - $NO_2$ .

Термін «окси», як він тут використовується, окремо або в комбінації, стосується дирадикалу -O-.

Термін «оксо», як він тут використовується, окремо або в комбінації, стосується дирадикалу =O-.

Термін «карбоніл», як він тут використовується, окремо або в комбінації, стосується дирадикалу -C(=O)-, який можна записати також як -C(O)-.

Терміни «карбокси» або «карбоксил», як вони тут використовуються, окремо або в комбінації, стосуються фрагменту -C(O)OH, який можна записати також як -COOH.

Термін «алкокси», як він тут використовується, окремо або в комбінації, стосується алкілєфірного радикалу, -O-алкілу, включаючи -O-аліфатичну і -O-карбоциклічну групи, де алкільна, аліфатична і карбоциклічна групи можуть бути необов'язково заміщеними і де терміни алкільна, аліфатична і карбоциклічна групи є такими, як було визначено тут раніше. Не обмежуючі приклади алкоксильних радикалів включають метокси, етокси, n-пропокси, ізопропокси, n-бутокси, ізобутокси, sec-бутокси, tert-бутокси і т.п.

Термін «сульфініл», як він тут використовується, окремо або в комбінації, стосується дирадикалу -S(=O)-.

Термін «сульфоніл», як він тут використовується, окремо або в комбінації, стосується дирадикалу -S(=O) $_2$ -.

Терміни «сульфонамід», «сульфонамідо» і «сульфонамідил», як вони тут використовуються, окремо або в комбінації, стосуються дирадикальних груп -S(=O) $_2$ -NH- і -NH-S(=O) $_2$ -.

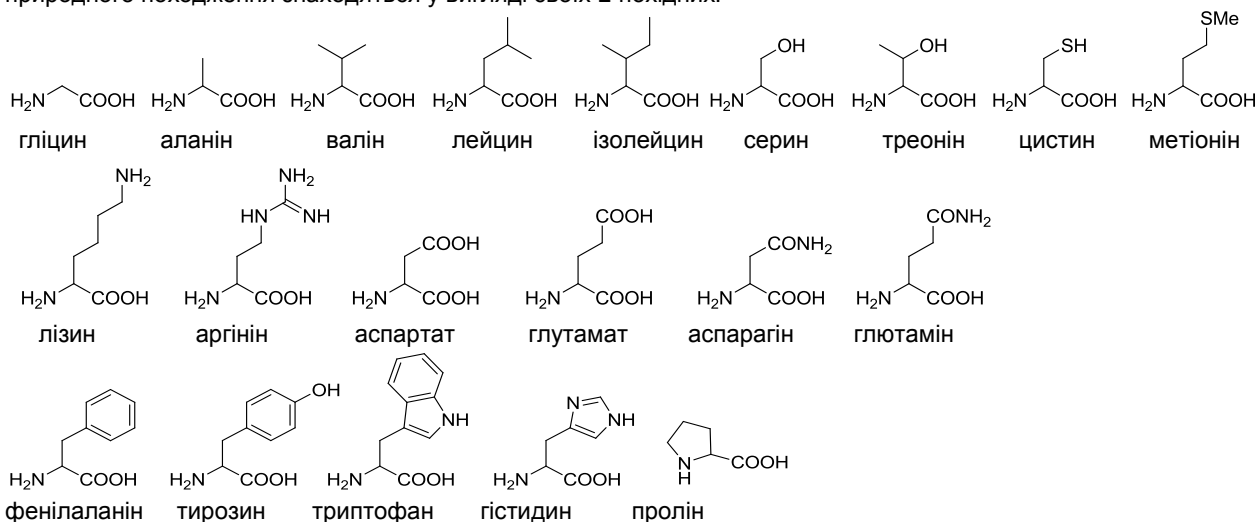
Терміни «сульфамід», «сульфамідо» і «сульфамідил», як вони тут використовуються, окремо або в комбінації, стосуються дирадикальної групи -NH-S(=O) $_2$ -NH-.

Має бути зрозумілим, що у випадках, коли два або більше радикалів використовуються послідовно для визначення заміщення, приєднаного до структури, перший згаданий радикал вважається термінальним, а згаданий останнім вважається приєднаним до даної структури. Отже, наприклад, радикал арилалкіл є приєднаним до структури, про яку йдеться, алкільною групою.

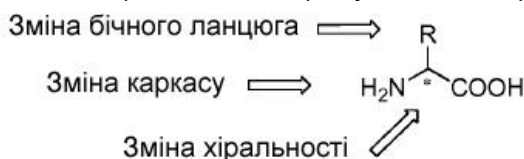
Термін «амінокислота», як він тут використовується, стосується групи або сполуки, що містить аміногрупу, карбоксильну групу, атом H і відмінну групу R (чи бічний ланцюг). «Амінокислота» включає  $\alpha$ -амінокислоти,  $\beta$ -амінокислоти,  $\delta$ -амінокислоти і  $\gamma$ -амінокислоти. Вказані  $\alpha$ -амінокислоти містять аміногрупу, карбоксильну

групу, атом Н і відмінну групу R, яка зв'язана з атомом  $\alpha$ -вуглецю. Термін «амінокислота» включає природні амінокислоти, неприродні амінокислоти, аналоги амінокислот, міметики амінокислот і т.п.

У відповідності до одного аспекту цього винаходу, термін «амінокислота» стосується однієї з двадцяти природних амінокислот (тобто,  $\alpha$ -амінокислот), як буде показано далі. Амінокислоти складаються з аміногрупи, карбоксильної групи, атому Н і відмінної групи R (або бічного ланцюга), які всі зв'язані з атомом  $\alpha$ -вуглецю. Як результат знаходження трьох різних груп на атомі  $\alpha$ -вуглецю, амінокислоти мають хіральний центр і, відповідно, можуть існувати як будь-який з двох оптично активних енантіомерів, D- і L-. Амінокислоти природного походження знаходяться у вигляді своїх L-похідних.

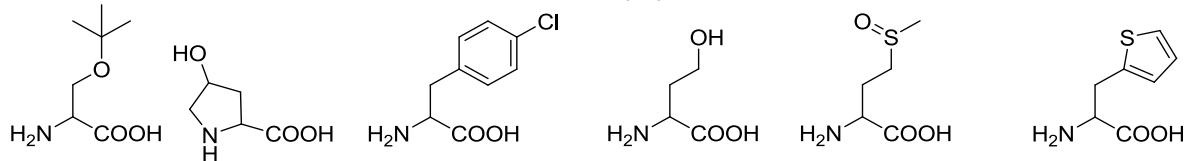


У відповідності до другого аспекту, амінокислота є «неприродною амінокислотою», «штучною амінокислотою», «аналогом амінокислоти», «міметиком амінокислоти». Терміни «неприродна амінокислота», «штучна амінокислота», «аналог амінокислоти», «міметик амінокислоти» і т.п., як вони тут використовуються, стосуються амінокислоти, яка не є однією з 20 природних амінокислот. Ці терміни стосуються амінокислот, в яких молекулу було певним чином модифіковано. Такі модифікації включають, без обмеження, зміни бічного ланцюга, заміщення або зміни аміно-СН-карбоксильного каркасу; D-енантіомери; їх комбінації і т. п.

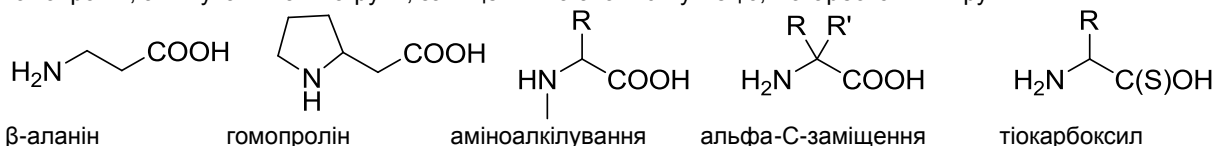


Ці терміни також включають, не обмежуючись ними, амінокислоти, які трапляються в природі, але неприродним шляхом вводяться в поліпептидний ланцюг, що росте, так як, наприклад, N-ацетилглюкозамініл-L-серин, N-ацетилглюкозамініл-L-треонін, O-фосфотирозин і т.п. Далі, ці терміни включають, без обмеження, амінокислоти, які не трапляються в природі і можуть бути одержані синтетичним шляхом або шляхом модифікації природних амінокислот, амінокислот природного походження або неприродних амінокислот.

Ілюстративні приклади змін бічного ланцюга включають, не обмежуючись ними, O-t-бутил-серин, гідроксипролін, 4-хлорфеніلالанін, гомосерин, метіоніну сульфоксид, тієнілаланін і т.п.



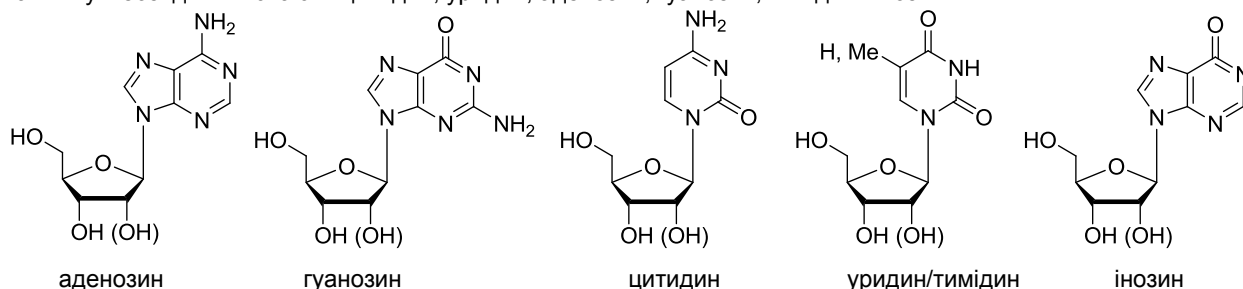
Ілюстративні приклади змін каркасу включають, не обмежуючись ними,  $\beta$ -амінокислоти, такі як  $\beta$ -аланін, гомопролін, алкілювання аміногрупи, заміщення на атомі  $\alpha$ -вуглецю, тіокарбоксильні групи і т.п.



Пептид може бути природним або неприродним і складається з амінокислот, які зв'язані разом. Терміни «природний пептид», «природний поліпептид», «природний білок» і т.п., як вони тут використовуються, стосуються полімеру із залишків природних амінокислот, зв'язаних ковалентними пептидними зв'язками, і включають амінокислотні ланцюги будь-якої довжини, в тому числі білки повної довжини. Терміни «неприродний пептид», «міметик пептиду», «аналог пептиду», «неприродний поліпептид», «неприродний білок» і т.п., як вони тут використовуються, стосуються полімеру із залишків амінокислот будь-якої довжини, включаючи білки повної довжини, де одна або більше амінокислот є неприродною амінокислотою та/або де одна або більше амінокислот з'єднані іншими хімічними засобами, ніж природні пептидні зв'язки. Ілюстративні приклади з'єднувальних груп, які можуть бути застосовані в якості альтернатив природним пептидним зв'язкам, включають, без обмеження, етилен ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ), етинілен ( $-\text{CH}=\text{CH}-$ ), кетометилен ( $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$ ) або -

$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ ), амінометилена ( $-\text{CH}_2-\text{NH}-$  або  $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ ), метиленовий простий ефір ( $-\text{CH}_2-\text{O}-$  або  $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ), тіоефір ( $-\text{CH}_2-\text{S}-$  або  $-\text{S}-\text{CH}_2-$ ), тіоамід ( $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}-$  або  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-$ ), складний ефір ( $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$  або  $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ ), тетразол, тіазол і т.п.

Термін «нуклеозид» представляє собою глікозиламін, який складається з нуклеосови (яку часто називають просто основою), зв'язаної з рибозою або дезоксирибозою сахарозою. Нуклеозид може бути природним нуклеозидом або неприродним нуклеозидом. Термін «природний нуклеозид», як він тут використовується, стосується нуклеосови, зв'язаної з рибозою або дезоксирибозою сахарозою. Приклади таких нуклеозидів включають цитидин, уридин, аденозин, гуанозин, тимідин і інозин.



Терміни «неприродний нуклеозид», «аналог нуклеозиду» і т.п., як вони тут використовуються, стосуються нуклеозиду, який не є одним з 6 вказаних нуклеозидів. Ці терміни стосуються нуклеозидів, основну молекулу яких було якимось чином модифіковано. Такі модифікації включають, без обмеження, модифікацію основ, модифікацію цукрів, зміни зв'язків між основою і цукром, застосування альтернативної стереохімії; їх комбінації і т.п.

Терміни «нуклеотид», «полінуклеотид», «олігонуклеотид», «нуклеїнова кислота», «полімер нуклеїнової кислоти» і т.п., як вони тут використовуються, стосуються дезоксирибонуклеотидів, дезоксирибонуклеозидів, рибонуклеозидів або рибонуклеотидів та їх полімерів в одно- або двонитчастій формі, включаючи, але не обмежуючись ними, (i) аналоги природних нуклеотидів, які мають подібні зв'язувальні властивості з референтною нуклеїновою кислотою і метаболізуються у спосіб, подібний до нуклеотидів природного походження; (ii) аналоги олігонуклеотидів, включаючи, але не обмежуючись ними, ПНК (пептидонуклеїнову кислоту), аналоги ДНК, використовувані в анти-смісловій технології (фосфортіоати, фосфорамідати і т.п.).

Термін «ліпід», як він тут використовується, стосується будь-якої жиророзчинної (ліпофільної) молекули природного походження, такої як жири, олії, воски, холестерин, стерини, жиророзчинні вітаміни (такі як вітаміни А, D, Е і К), моногліцериди, дигліцериди, фосфоліпіди, жирна кислота, ефіри жирних кислот і т.п. Ліпіди можуть бути природними і неприродними. У відповідності до одного аспекту цього винаходу, ліпід – це жирна кислота. Жирні кислоти бувають насиченими і ненасиченими. Насичені жирні кислоти включають, не обмежуючись ними, лауринову кислоту, міристинову кислоту, пальмітинову кислоту, стеаринову кислоту, арахідинову кислоту. Ненасичені жирні кислоти включають, не обмежуючись ними, пальмітолеїнову кислоту, олеїнову кислоту, лінолеву кислоту, ліноленову кислоту, арахідонову кислоту.

«Фосфоліпід» являє собою такий тип ліпиду, що є амфіпатичним. Фосфоліпіди є класом ліпідів і містять гліцериновий каркас, де дві з гідроксильних груп гліцеринового каркасу є етерифікованими жирною кислотою (насиченою, ненасиченою, природною, неприродною), а третя гідроксильна група використовується для утворення фосфатного ефіру з фосфорною кислотою. Фосфатний фрагмент одержаної фосфатидової кислоти етерифікується далі етанол аміном, холіном або серином. Природні фосфоліпіди включають, не обмежуючись ними, плазмалоген, кардіоліпін, дипальмітоїлфосфатидилхолін, гліцерофосфоліпід, гліцерофосфору кислоту, лецитин, лізофосфатидову кислоту, фосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін, фосфатидилінозитол, фосфатидилінозитолу (3,4)-дифосфат, фосфатидилінозитолу (3,4,5)-трифосфат, фосфатидилінозитолу (3,5)-дифосфат, фосфатидилінозитолу (4,5)-дифосфат, фосфатидилінозитолу 3-фосфат, фосфатидилінозитолу 4-фосфат, фосфатидилінозитолу фосфат, фосфатидилінозитолу манозиди, фосфатидилсерин, фактор активації тромбоцитів, сфінгомелін, сфінгозилфосфатид. «Неприродні фосфоліпіди» містять дигліцеридну, фосфатну групу і просту органічну молекулу, таку як холін, але готуються природою.

Термін «глікозид», як він тут використовується, стосується групи, що містить будь-який гідрофільний цукор (наприклад, сахарозу, мальтозу, глюкозу, глюкуронову кислоту і т.п.). Глікозид – це будь-яка цукрова група, зв'язана через глікозидний зв'язок. Глікозиди включають природні глікозиди і неприродні глікозиди. Глікозиди включають асиметричний вуглець (вуглеці) і існують в L-формі або D-формі. Глікозиди включають моносахариди, дисахариди і полісахариди. Приклади моносахаридів включають, не обмежуючись ними, тріози (наприклад, гліцеральдегід, дигідроксиацетон), тетрози (наприклад, еритрозу, треозу, еритрулозу), пентози (наприклад, арабінозу, ліксозу, рибозу, дезоксирибозу, ксилозу, рибулозу, ксилулозу), гексози (алоу, альтрозу, галактозу, глюкозу, гулозу, ідозу, манозу, талозу, фруктозу, психозу, сорбозу, тагатозу), гептози (маногептулозу, седогептулозу); октози (наприклад, октолозу, 2-кет-3-дезокс-мано-октонат), нонози (наприклад, сіалозу). Дисахариди включають, не обмежуючись ними, сахарозу, лактозу, мальтозу, трегалозу, целобіозу, койбіозу, нігерозу, ізомальтозу,  $\beta$ , $\beta$ -трегалозу, софорозу, ламінарібіозу, гентиобіозу, туранозу, мальтулозу, палатинозу, гентиобіулозу, манобіозу, мелібіозу, мелібіулозу, рутинозу, рутинулозу, ксилобіозу. Полісахариди включають глікани. Термін «глікозид» охоплює також аза-цукри.

Термін «поліетилен гліколь» стосується лінійних або розгалужених полімерних поліефірполіолів.

Фармацевтична термінологія

Терміни «пацієнт», «суб'єкт» або «індивід» використовуються взаємозамінно. Ці терміни, як вони тут використовуються, стосуються індивідів, які страждають від якогось розладу і т.п., і охоплюють ссавців і не ссавців. Жодний з цих термінів не вимагає, щоб такий індивід знаходився під медичним наглядом професійного медика. Ссавці можуть бути представниками будь-якого класу ссавців, включаючи, але не

обмежуючись ними, людей, приматів, таких як шимпанзе та інші примати і мавпи; сільськогосподарських тварин, таких як велика рогата худоба, коні, вівці, кози, свині; домашніх тварин, таких як кролі, собаки і кішки; лабораторних тварин, включаючи гризунів, таких як щури, миші і гвінейські свинки і т.п. Приклади не ссавців включають, не обмежуючись ними, птицю, рибу і т.п. В певних варіантах здійснення способів і композицій, запропонованих тут, таким індивідом є ссавець. В кращих варіантах здійснення індивідом є людина.

Терміни «лікувати», «лікування» та інші граматичні еквіваленти, як вони тут використовуються, включають ослаблення, зменшення або поліпшення хвороби або стану, або одного або більше їх симптомів, попередження появи додаткових симптомів, поліпшення або профілактику метаболічних причин симптомів, інгібування хвороби або стану, наприклад зупинку розвитку хвороби або стану, полегшення хвороби або стану, появу регресії хвороби або стану, полегшення стану, викликаного хворобою або розладом, або припинення симптомів хвороби або стану, і це включає також профілактику. Ці терміни додатково включають досягнення терапевтичної користі та/або профілактичної користі. Під терапевтичною користю розуміють ерадикацію або ослаблення основного розладу, який лікується. Крім того, терапевтична користь досягається ерадикацією або ослабленням одного або більше фізіологічних симптомів, пов'язаних з основним розладом, так що у індивіда спостерігається поліпшення, не дивлячись на те, що його все ще турбує основний розлад. Для досягнення профілактичної користі композиції за цим винаходом вводять індивіду, що має ризик захворіти якоюсь конкретно хворобою, або індивіду, який повідомляє про один або більше фізіологічних симптомів хвороби, навіть якщо діагноз ще не поставлено.

Терміни «вводити», «введення» і т.п., як вони тут використовуються, стосуються способів, які можуть бути застосовані для забезпечення доставки сполук або композицій до бажаного місця їх біологічної дії. Ці способи включають, не обмежуючись ними, оральні шляхи, інтрадуоденальні шляхи, парентеральну ін'єкцію (включаючи внутрішньовенну, підшкірну, інтраперитонеальну, внутрішньом'язову, внутрішньосудинну або інфузію), місцеве і ректальне введення. Спеціалісти в цій галузі знайомі з методами введення, які можуть бути застосовані для описаних тут сполук і способів. В кращих варіантах здійснення описані тут сполуки і композиції вводяться орально.

Терміни «ефективна кількість», «терапевтично ефективна кількість» або «фармацевтично ефективна кількість», як вони тут використовуються, стосуються достатньої кількості щонайменше одного агента або сполуки, що вводяться, яка здатна полегшити якоюсь мірою один або більше симптомів хвороби або стану, які лікуються. Результатом може бути редукція та/або ослаблення ознак, симптомів або причин хвороби або будь-яка інша бажана зміна біологічної системи. Наприклад, «ефективною кількістю» для терапевтичних цілей є кількість композиції, що містить описану тут сполуку, необхідна для забезпечення клінічно суттєвого зменшення хвороби. Конкретна «ефективна» кількість може відрізнятися від одного індивіда до іншого. Конкретна «ефективна» кількість в кожному індивідуальному випадку може бути визначена за допомогою такої методики, як дослідження з підвищенням дози.

Термін «прийнятний», як він тут використовується, по відношенню до лікарської форми, композиції або інгредієнта означає такий, що не чинить стійкої погіршуючої дії на загальний стан здоров'я індивіда, який лікується.

Термін «фармацевтично прийнятний», як він тут використовується, стосується матеріалу, такого як носій або розчинник, який не анулює біологічну активність або властивості описаних тут сполук і є відносно нетоксичним, тобто такий матеріал може вводитись індивіду без спричинення небажаних біологічних ефектів або взаємодії у шкідливий спосіб з будь-яким з компонентів композиції, в якій він міститься.

Термін «проліки», як він тут використовується, стосується попередників ліків, які після введення індивіду і наступного всмоктування перетворюються на активні або більш активні речовини в результаті певного процесу, такого як перетворення метаболічним шляхом. Отже, цей термін охоплює будь-яке похідне сполуки, яка після введення реципієнту здатна забезпечити прямо або непрямо сполуку за цим винаходом або її фармацевтично активний метаболіт або залишок. Певні проліки містять хімічну групу, яка робить їх менш активними та/або надає розчинності або певної іншої властивості цим лікам. Після відщеплення та/або модифікації такої хімічної групи утворюються активні ліки. Проліки часто використовуються, оскільки в певних ситуаціях їх легше вводити ніж материнські ліки. Вони можуть, наприклад, бути біодоступними при оральному введенні, тоді як материнська сполука не є біодоступною орально. Особливо доцільними є ті похідні або проліки, які підвищують біодоступність сполук за цим винаходом, коли такі сполуки вводяться індивіду (наприклад, дозволяючи орально введеній сполуці більш легко всмоктуватись у кров), або які посилюють доставку материнської сполуки до якогось біологічного компартменту (наприклад, головний мозок або лімфатичну систему).

Термін «фармацевтично прийнятна сіль», як він тут використовується, стосується солей, які зберігають біологічну ефективність вільних кислот і основ конкретної сполуки і які не є біологічно або якимось по-іншому небажаними. Описані тут сполуки можуть містити кислотні або основні групи і, відповідно, можуть реагувати з будь-якою з широкого кола неорганічних або органічних основ і неорганічних або органічних кислот з утворенням фармацевтично прийнятної солі. Такі солі можуть одержуватись *in situ* під час кінцевого виділення і очистки сполук за цим винаходом або шляхом окремої реакції очищеної сполуки у формі її вільної основи з відповідною органічною або неорганічною кислотою і виділення солі, яка при цьому утворилась.

Термін «фармацевтична композиція», як він тут використовується, стосується біологічно активної сполуки, необов'язково змішаної з щонайменше одним фармацевтично прийнятним хімічним компонентом, таким як, без обмеження, носії, стабілізатори, розріджувачі, диспергатори, агенти для утворення суспензії, згущувачі, допоміжні речовини і т.п.

Термін «носій», як він тут використовується, стосується відносно нетоксичних хімічних сполук або агентів, які полегшують включення сполуки за цим винаходом в клітини або тканини.

Терміни «фармацевтична комбінація», «проведення додаткової терапії», «введення додаткового терапевтичного агента» і т.п., як вони тут використовуються, стосуються фармацевтичної терапії, що є результатом змішування або комбінування більше ніж одного активного інгредієнта, і включають як фіксовані,



так і нефіксовані комбінації активних інгредієнтів. Термін «фіксована комбінація» означає, що принаймні одна з описаних тут сполук і принаймні один ко-агент разом вводяться індивіду одночасно у вигляді однієї лікарської форми або дози. Термін «нефіксована комбінація» означає, що принаймні одна з описаних тут сполук і принаймні один ко-агент вводяться індивіду як окремі лікарські форми одночасно, сумісно або послідовно з різними інтервалами часу, де таке введення забезпечує ефективні рівні двох або більше сполук в організмі цього індивіда. Ці терміни застосовні також до коктейль-терапії, наприклад до введення трьох або більше активних інгредієнтів.

Терміни «спільне введення», «введений в комбінації з» та їх граматичні еквіваленти або т.п., як вони тут використовуються, мають на увазі охопити введення вибраних терапевтичних агентів одному індивіду і включають схеми лікування, в яких ці агенти вводяться тим самим або різними шляхами введення і в той самий або в різний час. В певних варіантах здійснення описані тут сполуки будуть вводитись спільно з іншими агентами. Ці терміни охоплюють введення двох або більше агентів тварині, так щоб обидва агенти та/або їх метаболіти були присутніми в цій тварині одночасно. Вони включають одночасне введення в окремих композиціях, введення в різний час в окремих композиціях та/або введення в композиції, в якій присутні обидва агенти. Так, в певних варіантах здійснення сполуки за цим винаходом і інший агент (агенти) вводяться в єдиній композиції. В певних варіантах здійснення сполуки за цим винаходом і інший агент (агенти) змішуються в одній композиції.

Термін «метаболіт», як він тут використовується, стосується похідного сполуки, яка утворюється, коли ця сполука метаболізується.

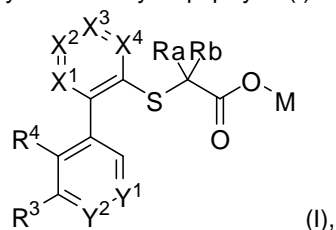
Термін «активний метаболіт», як він тут використовується, стосується біологічно активного похідного сполуки, яка утворюється, коли ця сполука метаболізується.

Термін «метаболізований», як він тут використовується, стосується суми процесів (включаючи, без обмеження ними, реакції гідролізу і реакції, каталізовані ферментами), під впливом яких конкретна речовина змінюється організмом. Так, ферменти можуть викликати специфічні структурні зміни в сполуці. Наприклад, цитохром P450 каталізує широке коло окислювальних і відновлювальних реакцій, тоді як уродин дифосфат глюкуронілтрансферази каталізують перехід активованої молекули глюкуронієвої кислоти в ароматичні спирти, аліфатичні спирти, карбонові кислоти, аміни і вільні сульфгідрильні групи. Подальшу інформацію щодо метаболізму можна одержати з The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw-Hill (1996).

Сполуки

Тут описані сполуки формули (I), їх метаболіти, фармацевтично прийнятні солі, сольвати, поліморфи, ефіри, таутомери або проліки.

В одному варіанті здійснення пропонується сполука формули (I):



де:

$R^a$  і  $R^b$  вибираються з H, галогену,  $C_1$ - $C_6$  алкілу; або  $R^a$  і  $R^b$ , разом з атомом вуглецю, до якого вони прикріплені, утворюють 3-, 4-, 5- або 6-членне кільце, яке необов'язково містить один або два гетероатоми, вибрані з O, N і S;

M є H,  $C_{1-3}$  алкіл або фармацевтично прийнятний катіон;

$X^1$  є N, CH, C(галоген) або C( $C_1$ - $C_4$  алкіл);

$X^2$  є N або CH;

$X^3$  є N, CH, C(галоген) або C( $C_1$ - $C_4$  алкіл);

$X^4$  ає N або CH; де щонайменше один з  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  або  $X^4$  являє собою N;

$Y^1$  є N або  $CR^1$ ;

$Y^2$  є N або  $CR^2$ ;

$R^1$  є H,  $CF_3$ ,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ , F або Cl;

$R^2$  є H, метил, етил, пропил, ізопропил, tert-бутил, циклопропил, циклобутил,  $CF_3$ , OH,  $OCH_3$ , етокси, SH,  $SCH_3$ ,  $SCH_2CH_3$ ,  $CH_2OH$ ,  $C(CH_3)_2OH$ , Cl, F, CN, COOH,  $COOR^2$ ,  $CONH_2$ ,  $CONHR^2$  або  $SO_2NH_2$ ; де  $R^2$  є H або  $C_{1-3}$  алкіл;

$R^3$  є H, галоген, -CN,  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_1$ - $C_6$  алкокси; і

$R^4$  є H, галоген, -CN,  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_1$ - $C_6$  алкокси; або

$R^3$  і  $R^4$ , разом з атомами вуглецю, до яких вони прикріплені, утворюють необов'язково заміщене 5- або 6-членне кільце, яке необов'язково містить один або два гетероатоми, вибрані з O, N і S, де вказане 5- або 6-членне кільце може бути насиченим, ненасиченим або ароматичним кільцем.

В певних варіантах здійснення тут пропонується сполука формули (I), в якій, коли  $X^2$  і  $X^4$  обидва є N, то  $X^1$  не є C(галогеном).

В подальших або альтернативних варіантах здійснення тут пропонується сполука формули (I), в якій  $X^2$  і  $X^4$  обидва є N, а  $X^1$  є N, CH або C( $C_1$ - $C_4$  алкіл). В подальших або альтернативних варіантах здійснення тут пропонується сполука формули (I), в якій  $X^2$  є N,  $X^4$  є CH, а  $X^1$  є N, CH, C(галоген) або C( $C_1$ - $C_4$  алкіл). В ще подальших або альтернативних варіантах здійснення тут пропонується сполука формули (I), в якій  $X^2$  є CH,  $X^4$  є N, а  $X^1$  є N, CH, C(галоген) або C( $C_1$ - $C_4$  алкіл). В певних варіантах здійснення  $X^2$  і  $X^4$  обидва є CH, а  $X^1$  є N, CH, C(галоген) або C( $C_1$ - $C_4$  алкіл).

В подальших або альтернативних варіантах здійснення тут пропонується сполука формули (I), в якій  $X^2$  і  $X^4$  обидва є N і  $X^1$  є N. В певних варіантах здійснення  $X^2$  і  $X^4$  обидва є N, а  $X^1$  є CH. В інших варіантах



В подальших або альтернативних варіантах здійснення тут пропонується сполука формули (I), в якій  $X^2$  і  $X^4$  обидва є CH і  $Y^2$  є N. В певних варіантах здійснення  $X^2$  і  $X^4$  обидва є CH, а  $Y^2$  є  $CR^2$ , де  $R^2$  є H. В певних варіантах здійснення  $X^2$  і  $X^4$  обидва є CH, а  $Y^2$  є  $CR^2$ , де  $R^2$  є метил. В певних варіантах здійснення  $X^2$  і  $X^4$  обидва є CH, а  $Y^2$  є  $CR^2$ , де  $R^2$  є етил. В певних варіантах здійснення  $X^2$  і  $X^4$  обидва є CH, а  $Y^2$  є  $CR^2$ , де  $R^2$  є пропил. В певних варіантах здійснення  $X^2$  і  $X^4$  обидва є CH, а  $Y^2$  є  $CR^2$ , де  $R^2$  є ізопропил. В певних варіантах здійснення  $X^2$  і  $X^4$  обидва є CH, а  $Y^2$  є  $CR^2$ , де  $R^2$  є tert-бутил. В певних варіантах здійснення  $X^2$  і  $X^4$  обидва є CH, а  $Y^2$  є  $CR^2$ , де  $R^2$  є циклопропил. В певних варіантах здійснення  $X^2$  і  $X^4$  обидва є CH, а  $Y^2$  є  $CR^2$ , де  $R^2$  є циклобутил. В певних варіантах здійснення  $X^2$  і  $X^4$  обидва є CH, а  $Y^2$  є  $CR^2$ , де  $R^2$  є  $CF_3$ . В інших варіантах здійснення  $X^2$  і  $X^4$  обидва є CH, а  $Y^2$  є  $CR^2$ , де  $R^2$  є OH. В певних варіантах здійснення  $X^2$  і  $X^4$  обидва є CH, а  $Y^2$  є  $CR^2$ , де  $R^2$  є  $OCH_3$ . В певних варіантах здійснення  $X^2$  і  $X^4$  обидва є CH, а  $Y^2$  є  $CR^2$ , де  $R^2$  є етокси. В інших



В подальших або альтернативних варіантах здійснення  $X^1 \in N$ ,  $X^2 \in CH$  і  $X^3 \in CH$ . В певних варіантах здійснення  $X^1 \in N$ ,  $X^2 \in CH$  і  $X^3 \in C(\text{галоген})$ . В певних варіантах здійснення  $X^1 \in N$ ,  $X^2 \in CH$  і  $X^3 \in C-F$ . В певних варіантах здійснення  $X^1 \in N$ ,  $X^2 \in CH$  і  $X^3 \in C-Cl$ . В певних варіантах здійснення  $X^1 \in N$ ,  $X^2 \in CH$  і  $X^3 \in C-Br$ . В певних варіантах здійснення  $X^1 \in N$ ,  $X^2 \in CH$  і  $X^3 \in C-I$ . В інших варіантах здійснення  $X^1 \in N$ ,  $X^2 \in CH$  і  $X^3 \in C(C_1-C_4 \text{ алкіл})$ .

В подальших або альтернативних варіантах здійснення  $X^1 \in N$  і  $X^3 \in N$ . В певних варіантах здійснення  $X^1 \in N$  і  $X^3 \in CH$ . В певних варіантах здійснення  $X^1 \in N$  і  $X^3 \in C(\text{галоген})$ . В певних варіантах здійснення  $X^1 \in N$  і  $X^3 \in C-F$ . В певних варіантах здійснення  $X^1 \in N$  і  $X^3 \in C-Cl$ . В певних варіантах здійснення  $X^1 \in N$  і  $X^3 \in C-Br$ . В певних варіантах здійснення  $X^1 \in N$  і  $X^3 \in C-I$ . В певних варіантах здійснення  $X^1 \in N$  і  $X^3 \in C(C_1-C_4 \text{ алкіл})$ .

В подальших або альтернативних варіантах здійснення  $X^1 \in CH$  і  $X^3 \in N$ . В певних варіантах здійснення  $X^1 \in CH$  і  $X^3 \in CH$ . В певних варіантах здійснення  $X^1 \in CH$  і  $X^3 \in C(\text{галоген})$ . В певних варіантах здійснення  $X^1 \in CH$  і  $X^3 \in C-F$ . В певних варіантах здійснення  $X^1 \in CH$  і  $X^3 \in C-Cl$ . В певних варіантах здійснення  $X^1 \in CH$  і  $X^3 \in C-Br$ . В певних варіантах здійснення  $X^1 \in CH$  і  $X^3 \in C-I$ . В інших варіантах здійснення  $X^1 \in CH$  і  $X^3 \in C(C_1-C_4 \text{ алкіл})$ .

В подальших або альтернативних варіантах здійснення  $X^1 \in C(\text{галоген})$  і  $X^3 \in N$ . В певних варіантах здійснення  $X^1 \in C(\text{галоген})$  і  $X^3 \in CH$ . В певних варіантах здійснення  $X^1 \in C(\text{галоген})$  і  $X^3 \in C(\text{галоген})$ . В певних варіантах здійснення  $X^1 \in C(\text{галоген})$  і  $X^3 \in C-F$ . В певних варіантах здійснення  $X^1 \in C(\text{галоген})$  і  $X^3 \in C-Cl$ . В певних варіантах здійснення  $X^1 \in C(\text{галоген})$  і  $X^3 \in C-Br$ . В певних варіантах здійснення  $X^1 \in C(\text{галоген})$  і  $X^3 \in C-I$ . В інших варіантах здійснення  $X^1 \in C(\text{галоген})$  і  $X^3 \in C(C_1-C_4 \text{ алкіл})$ .

В подальших або альтернативних варіантах здійснення  $X^1 \in C(C_1-C_4 \text{ алкіл})$  і  $X^3 \in N$ . В певних варіантах здійснення  $X^1 \in C(C_1-C_4 \text{ алкіл})$  і  $X^3 \in CH$ . В певних варіантах здійснення  $X^1 \in C(C_1-C_4 \text{ алкіл})$  і  $X^3 \in C(\text{галоген})$ . В певних варіантах здійснення  $X^1 \in C(C_1-C_4 \text{ алкіл})$  і  $X^3 \in C-F$ . В певних варіантах здійснення  $X^1 \in C(C_1-C_4 \text{ алкіл})$  і  $X^3 \in C-Cl$ . В певних варіантах здійснення  $X^1 \in C(C_1-C_4 \text{ алкіл})$  і  $X^3 \in C-Br$ . В певних варіантах здійснення  $X^1 \in C(C_1-C_4 \text{ алкіл})$  і  $X^3 \in C-I$ . В певних варіантах здійснення  $X^1 \in C(C_1-C_4 \text{ алкіл})$  і  $X^3 \in C(C_1-C_4 \text{ алкіл})$ .

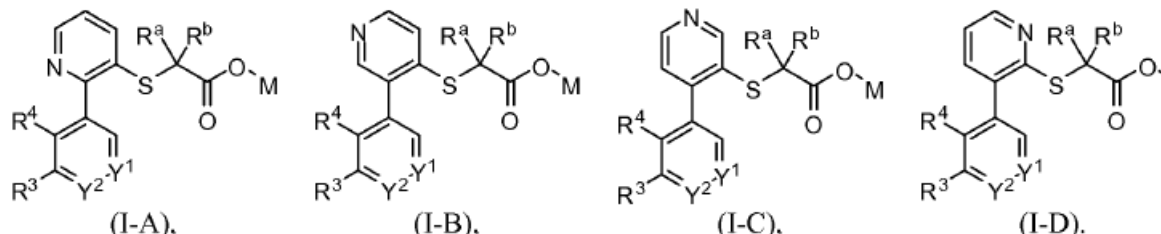
В подальших або альтернативних варіантах здійснення  $X^2 \in CH$  і  $X^3 \in N$ . В певних варіантах здійснення  $X^2 \in CH$  і  $X^3 \in CH$ . В певних варіантах здійснення  $X^2 \in CH$  і  $X^3 \in C(\text{галоген})$ . В певних варіантах здійснення  $X^2 \in CH$  і  $X^3 \in C-F$ . В певних варіантах здійснення  $X^2 \in CH$  і  $X^3 \in C-Cl$ . В певних варіантах здійснення  $X^2 \in CH$  і  $X^3 \in C-Br$ . В певних варіантах здійснення  $X^2 \in CH$  і  $X^3 \in C-I$ . В інших варіантах здійснення  $X^2 \in CH$  і  $X^3 \in C(C_1-C_4 \text{ алкіл})$ .

В подальших або альтернативних варіантах здійснення  $X^2 \in N$  і  $X^3 \in N$ . В певних варіантах здійснення  $X^2 \in N$  і  $X^3 \in CH$ . В певних варіантах здійснення  $X^2 \in N$  і  $X^3 \in C(\text{галоген})$ . В певних варіантах здійснення  $X^2 \in N$  і  $X^3 \in C-F$ . В певних варіантах здійснення  $X^2 \in N$  і  $X^3 \in C-Cl$ . В певних варіантах здійснення  $X^2 \in N$  і  $X^3 \in C-Br$ . В певних варіантах здійснення  $X^2 \in N$  і  $X^3 \in C-I$ . В інших варіантах здійснення  $X^2 \in N$  і  $X^3 \in C(C_1-C_4 \text{ алкіл})$ .

В певних варіантах здійснення сполука формули (I) не є 1-(3-(4-ціанофеніл)піридин-4-ілтіо)циклопропан карбоною кислотою.

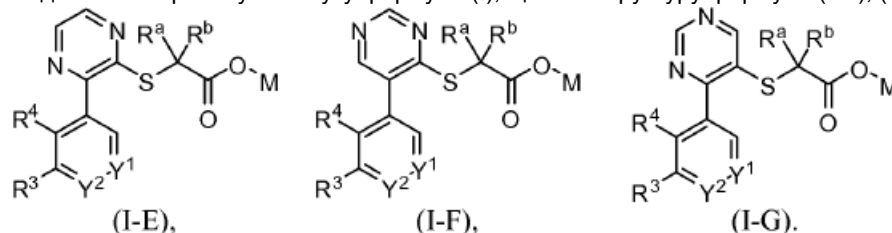
Інший варіант здійснення пропонує сполуку формули (I), в якій один з  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ , або  $X^4 \in N$ .

Інший варіант здійснення пропонує сполуку формули (I), що має структуру формули (I-A), (I-B), (I-C) або (I-D):

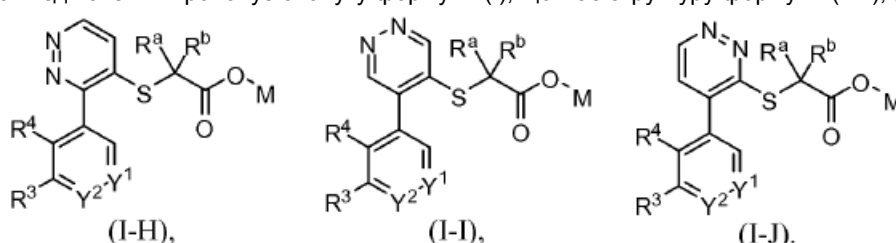


Інший варіант здійснення пропонує сполуку формули (I), в якій два з  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  або  $X^4 \in N$ .

Інший варіант здійснення пропонує сполуку формули (I), що має структуру формули (I-E), (I-F) або (I-G):



Інший варіант здійснення пропонує сполуку формули (I), що має структуру формули (I-H), (I-I) або (I-J):



Інший варіант здійснення пропонує сполуку формули (I), в якій  $R^3 \in H$ ,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ ,  $CF_3$ ,  $F$  або  $Cl$ ; і  $R^4 \in H$ ,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ ,  $CF_3$ ,  $F$  або  $Cl$ .

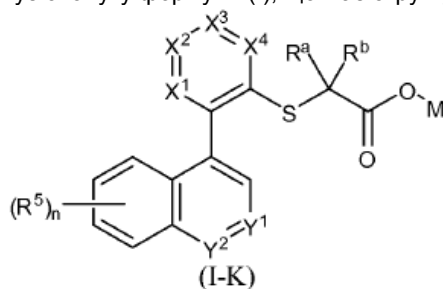
Інший варіант здійснення пропонує сполуку формули (I), в якій  $R^3$  і  $R^4$  обидва є  $H$ .

Інший варіант здійснення пропонує сполуку формули (I), в якій  $R^3$  і  $R^4$ , разом з атомами вуглецю, до яких вони прикріплені, утворюють необов'язково заміщене 5- або 6-членне кільце, яке необов'язково містить один

або два гетероатоми, вибрані з O, N і S, при цьому вказане 5- або 6-членне кільце може бути насиченим, ненасиченим або ароматичним кільцем.

Інший варіант здійснення пропонує сполуку формули (I), в якій  $R^3$  і  $R^4$ , разом з атомами вуглецю, до яких вони прикріплені, утворюють необов'язково заміщене 6-членне ароматичне кільце.

Інший варіант здійснення пропонує сполуку формули (I), що має структуру формули (I-K):



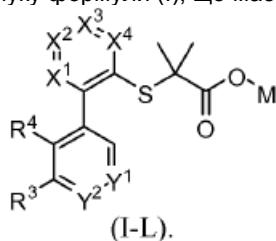
де  $n$  – це 1, 2, 3 або 4; і

кожний  $R^5$  незалежно вибирається з H, метилу, етилу, пропилу, ізопропилу, *tert*-бутилу, циклопропилу, циклобутилу,  $CF_3$ , OH,  $OCH_3$ , етокси, SH,  $SCH_3$ ,  $SCH_2CH_3$ ,  $CH_2OH$ ,  $C(CH_3)_2OH$ , Cl, F, CN, COOH,  $COOR^5$ ,  $CONH_2$ ,  $CONHR^5$  або  $SO_2NH_2$ , де  $R^5$  є H або  $C_{1-3}$  алкіл.

Інший варіант здійснення пропонує сполуку формули (I), в якій  $R^a$  є H або  $CH_3$ ; і  $R^b$  є H або  $CH_3$ .

Інший варіант здійснення пропонує сполуку формули (I), в якій  $R^a$  і  $R^b$  обидва є  $CH_3$ .

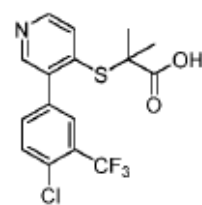
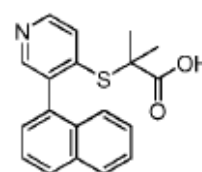
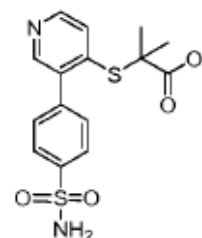
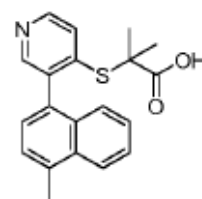
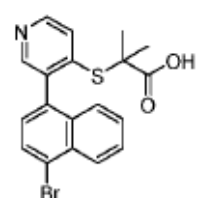
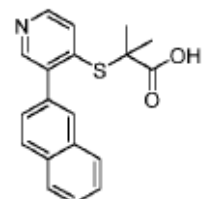
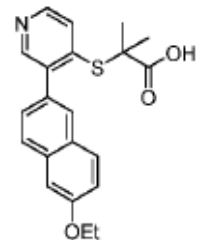
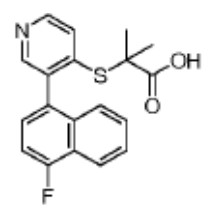
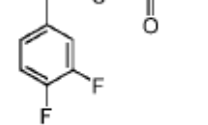
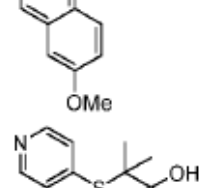
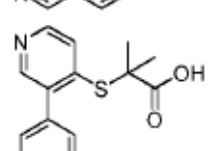
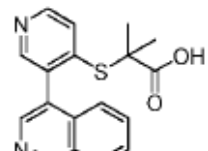
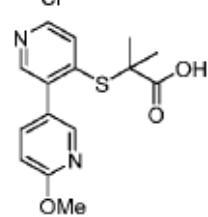
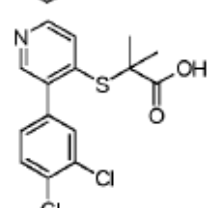
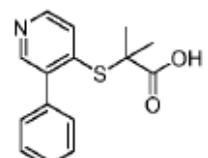
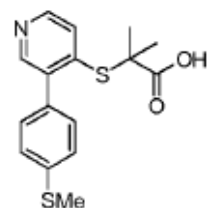
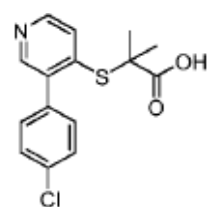
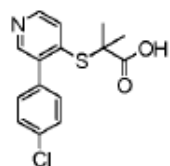
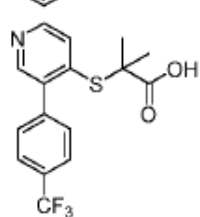
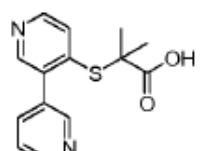
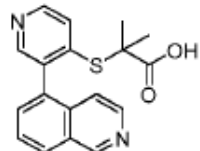
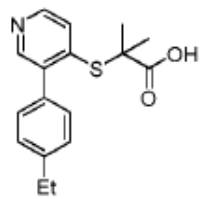
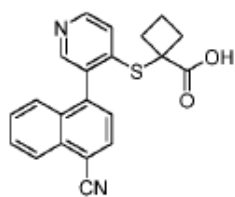
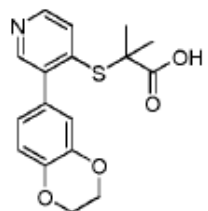
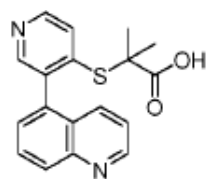
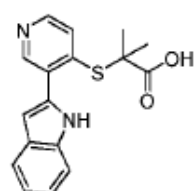
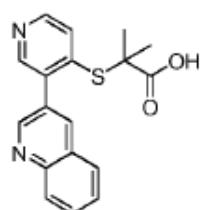
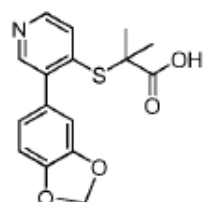
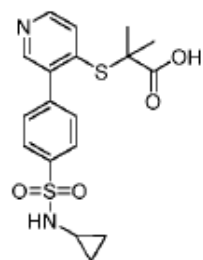
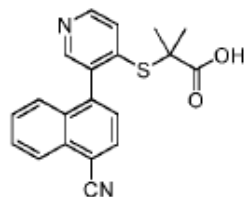
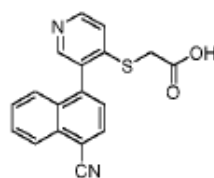
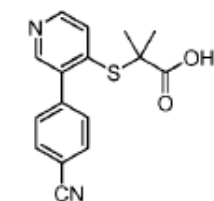
Інший варіант здійснення пропонує сполуку формули (I), що має структуру формули (I-L):



Інший варіант здійснення пропонує сполуку формули (I-L), в якій  $X^1$  є CH,  $X^2$  є N,  $X^3$  є CH і  $X^4$  є CH.

Інший варіант здійснення пропонує сполуку формули (I-L), в якій  $Y^1$  є  $CR^1$ , а  $Y^2$  є  $CR^2$ .

Інший варіант здійснення пропонує сполуку формули (I-L), вибрану з:



CN1C=CC=C(C=C1C2=CC=C(C=C2)C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4)SC(C)(C)C(=O)OC5=CC=CC=C5

Інший варіант здійснення пропонує сполуку формули (I), в якій  $R^a$  і  $R^b$ , разом з атомом вуглецю, до якого вони прикріплені, утворюють 3-, 4-, 5- або 6-членне кільце, яке необов'язково містить один або два гетероатоми, вибрані з O, N і S.



Інший варіант здійснення пропонує сполуку формули (I), в якій  $R^a$  і  $R^b$ , разом з атомом вуглецю, до якого вони прикріплені, утворюють 3-, 4-, 5- або 6-членне кільце.

Інший варіант здійснення пропонує сполуку формули (I), в якій  $R^a$  і  $R^b$ , разом з атомом вуглецю, до якого вони прикріплені, утворюють 3-членне кільце.

Інший варіант здійснення пропонує сполуку формули (I), в якій  $M \in H$ .

Інший варіант здійснення пропонує сполуку формули (I), в якій  $M \in C1-C3$  алкіл.

Інший варіант здійснення пропонує сполуку формули (I), в якій  $M$  є фармацевтично прийнятний катіон.

Інший варіант здійснення пропонує сполуку формули (I), де цим фармацевтично прийнятним катіоном є  $Na^+$ ,  $Li^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $NH_4^+$ , тетраметиламоній, тетраетиламоній, метиламіно, диметиламіно, триметиламіно або триетиламіно.

Способи синтезу

У відповідності до іншого аспекту цього винаходу, пропонуються способи синтезування описаних тут сполук. В певних варіантах здійснення описані тут сполуки можуть бути приготовлені описаними далі способами. Наведені далі методики і приклади призначені для ілюстрації цих способів. Ні ці методики, ні приклади не повинні сприйматись як такі, що якимось чином обмежують даний винахід. В певних варіантах здійснення описані тут сполуки можуть синтезуватись будь-яким доцільним способом.

В певних варіантах здійснення вихідні матеріали, використовувані для синтезу описаних тут сполук, одержуються з комерційних джерел, таких як Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.), Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.). В певних варіантах здійснення вихідні матеріали, використовувані для синтезу описаних тут сполук, синтезуються з використанням способів і матеріалів, описаних, наприклад, в March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4<sup>th</sup> Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4<sup>th</sup> Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001) та Green and Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3<sup>rd</sup> Ed., (Wiley 1999) (всі вони включені в цей опис за посиланням). В певних варіантах здійснення використовуються наступні способи синтезу.

Утворення ковалентних зв'язків шляхом реакції електрофіла з нуклеофілом

Описані тут сполуки можуть бути модифіковані із застосуванням різних електрофілів і нуклеофілів для утворення нових функціональних груп або заміщень. Наведена далі таблиця, названа «Приклади ковалентних зв'язків та їх попередників», показує вибрані приклади ковалентних зв'язків і функціональних груп-попередників, які утворюють ці зв'язки, і може бути використана як довідник з вибору широкого кола наявних комбінацій електрофілів і нуклеофілів. Функціональні групи-попередники показані як електрофілові групи і нуклеофільні групи.

Приклади ковалентних зв'язків та їх попередників

Ковалентний зв'язок	Електрофіл	Нуклеофіл
Карбоксаміди	Активовані складні ефіри	Аміни/аніліни
Карбоксаміди	Ацилазиди	Аміни/аніліни
Карбоксаміди	Ацилгаліди	Аміни/аніліни
Ефіри	Ацилгаліди	Спирти/феноли
Ефіри	Ацилнітрили	Спирти/феноли
Карбоксаміди	Ацилнітрили	Аміни/аніліни
Іміни	Альдегіди	Аміни/аніліни
Гідразони	Альдегіди або кетони	Гідразини
Оксими	Альдегіди або кетони	Гідроксиламіни
Алкіламіни	Алкілгаліди	Аміни/аніліни
Складні ефіри	Алкілгаліди	Карбонові кислоти
Тіоефіри	Алкілгаліди	Тіоли
Прості ефіри	Алкілгаліди	Спирти/феноли
Тіоефіри	Алкілсульфонати	Тіоли
Складні ефіри	Алкілсульфонати	Карбонові кислоти
Прості ефіри	Алкілсульфонати	Спирти/феноли
Складні ефіри	Ангідриди	Спирти/феноли
Карбоксаміди	Ангідриди	Аміни/аніліни
Тіофеноли	Арилгаліди	Тіоли
Арилами́ни	Арилгаліди	Аміни
Тіоефіри	Азиридини	Тіоли
Боронатні ефіри	Боронати	Гліколи
Карбоксаміди	Карбонові кислоти	Аміни/аніліни
Складні ефіри	Карбонові кислоти	Спирти
Гідразини	Гідразиди	Карбонові кислоти
N-ацилсечовни або ангідриди	Карбодііміди	Карбонові кислоти

Ковалентний зв'язок	Електрофіл	Нуклеофіл
Складні ефіри	Діазоалкани	Карбонові кислоти
Тіоефіри	Епоксиди	Тіоли
Тіоефіри	Галоацетаміди	Тіоли
Амотриазини	Галотриазини	Аміни/аніліни
Триазинілові ефіри	Галотриазини	Спирти/феноли
Амідини	Імідоефіри	Аміни/аніліни
Сечовини	Ізоціанати	Аміни/аніліни
Уретани	Ізоціанати	Спирти/феноли
Тіосечовини	Ізотіоціанати	Аміни/аніліни
Тіоефіри	Малеїміди	Тіоли
Фосфітні ефіри	Фосфорамідити	Спирти
Силілові ефіри	Силілгаліди	Аміни/аніліни
Алкіламіни	Сульфонатні ефіри	Аміни/аніліни
Тіоефіри	Сульфонатні ефіри	Тіоли
Складні ефіри	Сульфонатні ефіри	Карбонові кислоти
Прості ефіри	Сульфонатні ефіри	Спирти
Сульфонаміди	Сульфонілгаліди	Аміни/аніліни
Сульфонатні ефіри	Сульфонілгаліди	Спирти/феноли

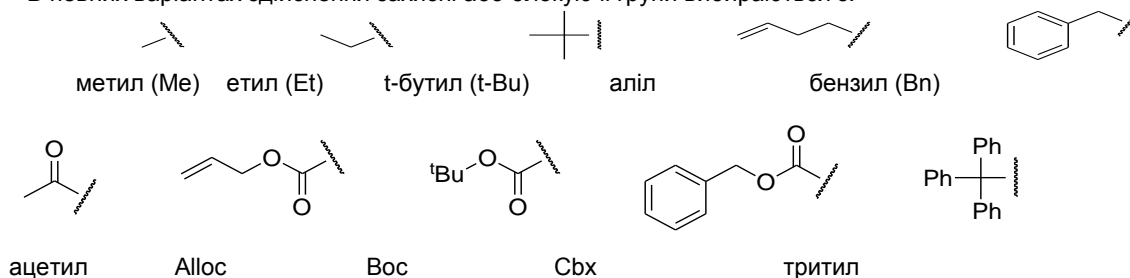
#### Застосування захисних груп

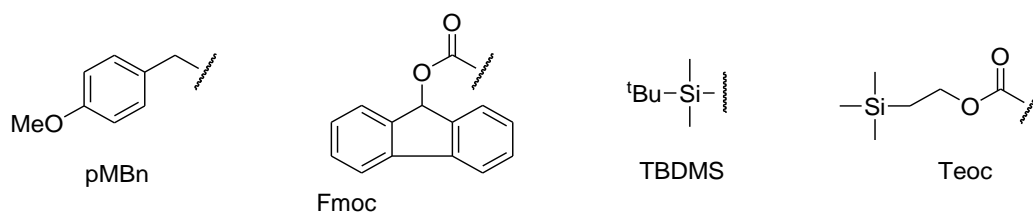
В певних варіантах здійснення описаних тут реакцій необхідно захищати реакційно здатні функціональні групи, наприклад групи гідрокси, аміно, іміно, тіо або карбокси, якщо вони є бажаними в кінцевому продукті, щоб уникнути їх небажаної участі в реакціях. Захисні групи використовуються для блокування певних або всіх реакційно здатних груп і попередження участі таких груп в хімічних реакціях, доки захисна група не буде видалена. Краще, щоб кожна захисна група видалювалась різними методами. Захисні групи, які відщеплюються в повністю неспівставних умовах реакції, виконують вимогу диференційованого видалення. Захисні групи можуть видалюватись за допомогою кислоти, основи або гідрогенолізу. Такі групи, як тритил, диметокситритил, ацеталь і t-бутилдиметилсиліл, є нестійкими в кислоті і, в певних варіантах здійснення, використовуються для захисту реакційно здатних груп карбокси і гідрокси в присутності аміногруп, захищених групами Cbz, які видалюються шляхом гідрогенолізу, і груп Fmoc, що є нестійкими в основах. В певних варіантах здійснення карбонова кислота і групи гідрокси блокуються групами, лабільними до основ, такими як, без обмеження ними, метил, етил і ацетил, в присутності амінів, блокованих групами, лабільними до кислоти, такими як t-бутилкарбамат, або карбаматами, які стабільні в кислотах і основах, але видалюються гідролітичним шляхом.

В певних варіантах здійснення карбонова кислота і активні групи гідрокси блокуються також захисними групами, які видалюються гідролітичним шляхом, такими як бензольна група, тоді як аміногрупи, здатні зв'язувати водень з кислотами, блокуються групами, нестійкими до основ, такими як Fmoc. В певних варіантах здійснення активні групи карбонової кислоти захищають шляхом її перетворення на простий ефір, як тут показано на прикладах, або їх блокують захисними групами, які видалюються при окислюванні, такими як 2,4-диметоксибензил, тоді як одночасно існуючі аміногрупи блокуються силілкарбаматами, лабільними в присутності фторидів.

Алільні блокуючі групи використовуються в присутності кислотних і основних захисних груп, оскільки перші є стабільними, а потім можуть бути видалені за допомогою металічних або пі-кислотних каталізаторів. Наприклад, блокована алільною групою карбонова кислота може бути позбавлена захисту за допомогою каталізованої паладієм реакції в присутності захисних груп – t-бутилкарбамату, лабільного в кислому середовищі, і аміноацетату, лабільного в основному середовищі. В певних варіантах здійснення описані тут сполуки або їх проміжні форми приєднуються до смоли. Доки залишок залишається приєднаним до смоли, така функціональна група є заблокованою і не може вступати в реакцію. Як тільки функціональна група вивільнюється зі смоли, вона стає доступною для вступу в реакцію.

В певних варіантах здійснення захисні або блокуючі групи вибираються з:





Інші захисні групи, плюс докладний опис методик, наявних для створення захисних груп та їх видалення, можна знайти у Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, та Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, NY, 1994, які є включеними в даний опис за посиланням.

Приготування сполук формули (I)

Далі описані процеси для приготування сполук формули (I). В певних варіантах здійснення синтез сполук за цим винаходом здійснюється за методиками, описаними далі. Загалом, бічний ланцюг тїооцтової кислоти приєднується за допомогою реакцій нуклеофільного заміщення, а diarильний зв'язок утворюється за допомогою опосередкованого Pd (0) з'єднання боронової кислоти з арилбромідом. Одержана diarильна сполука може бути перетворена на бажані сполуки формули (I) стандартними методами. Схеми від I-A-a до I-H-a ілюструють деякі з підходів до синтезу, але їх не слід розглядати як такі, що обмежують об'єм методів синтезу, придатних для приготування сполук формули (I).

Схема I-A-a:

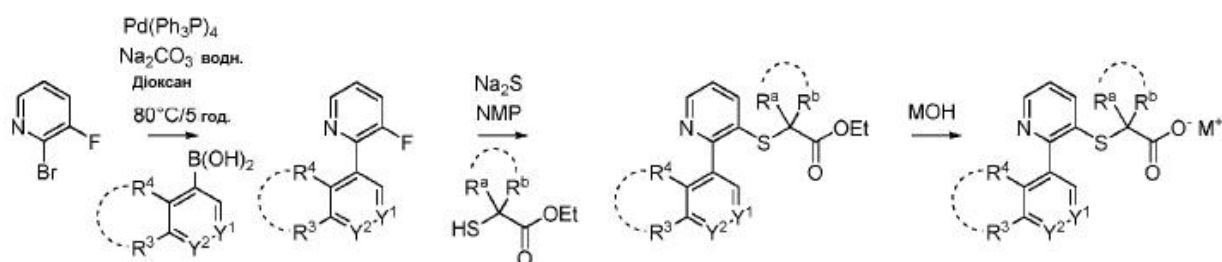
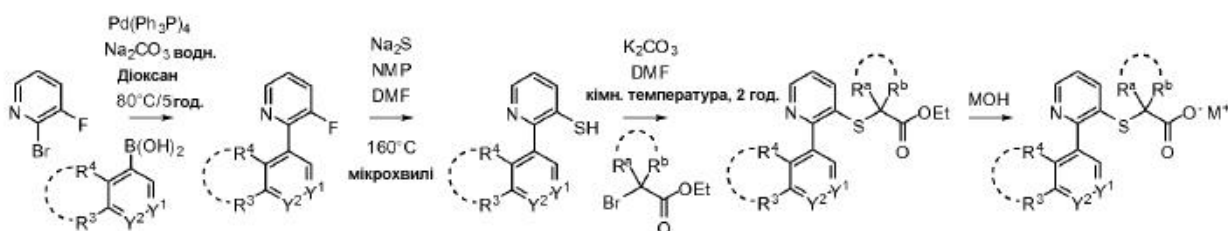


Схема I-A-b:



Подібні методики можуть бути використані для синтезу похідних піридину, показаних далі.

Схема I-B-a:

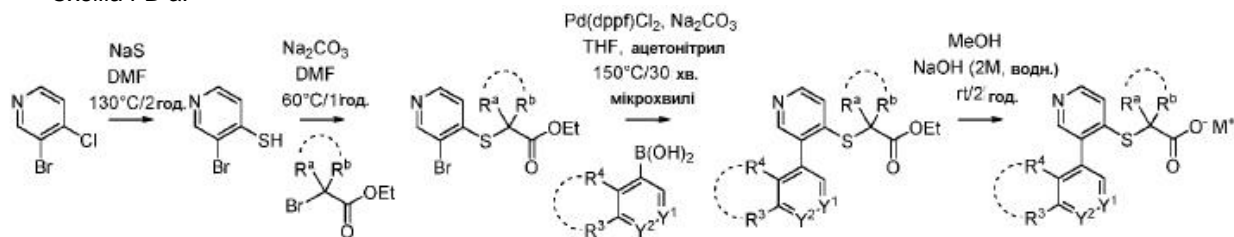


Схема I-B-b:

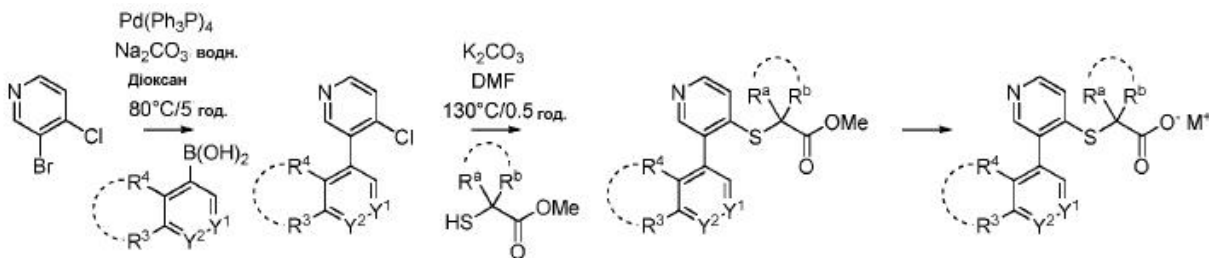


Схема I-B-c:

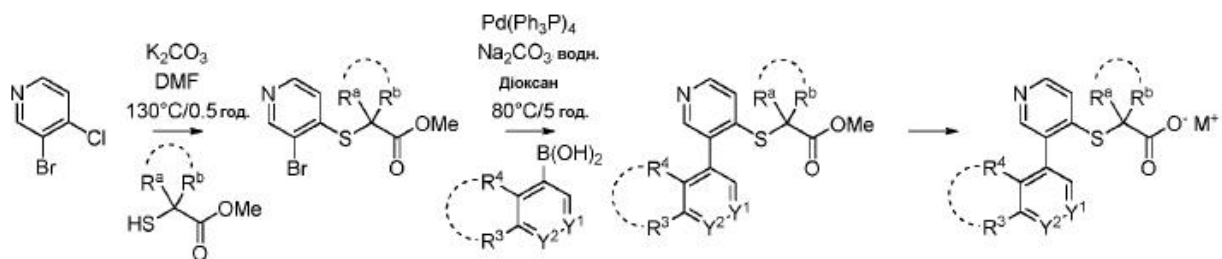


Схема I-C:

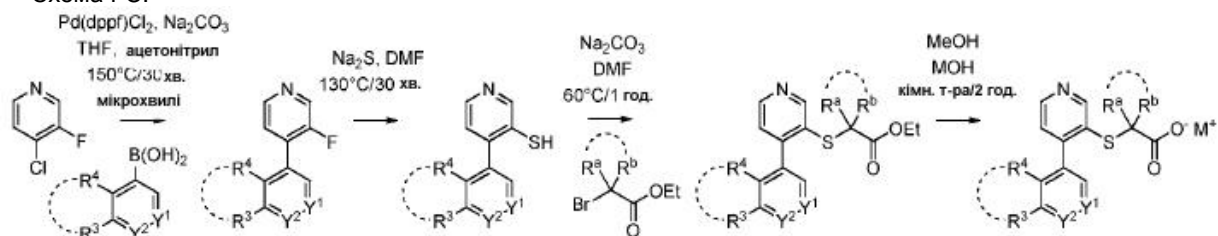


Схема I-D-a:

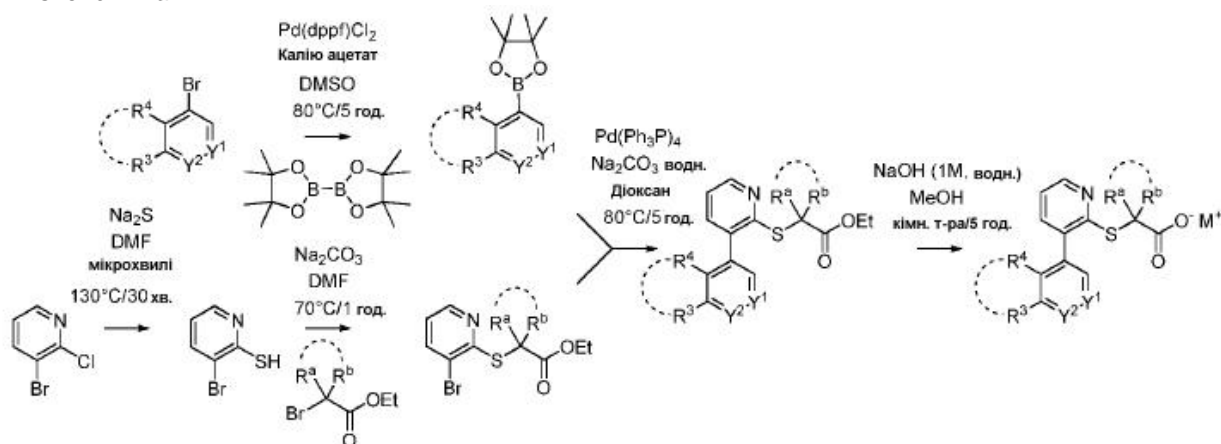


Схема I-D-b:

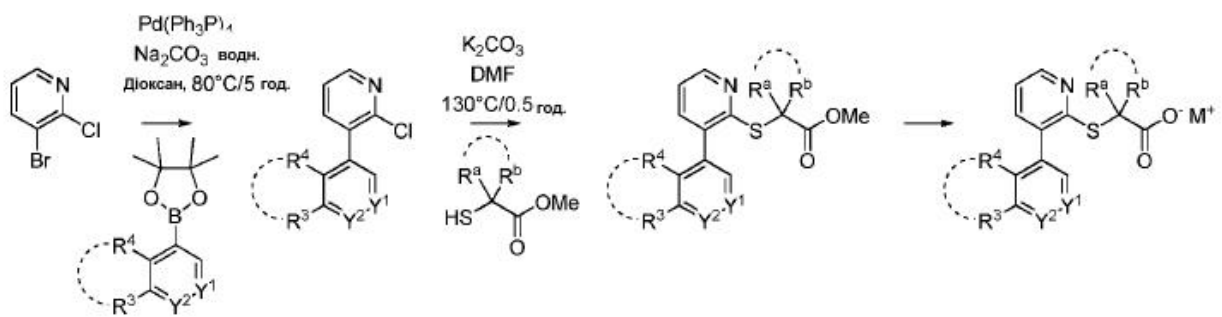


Схема I-D-c:

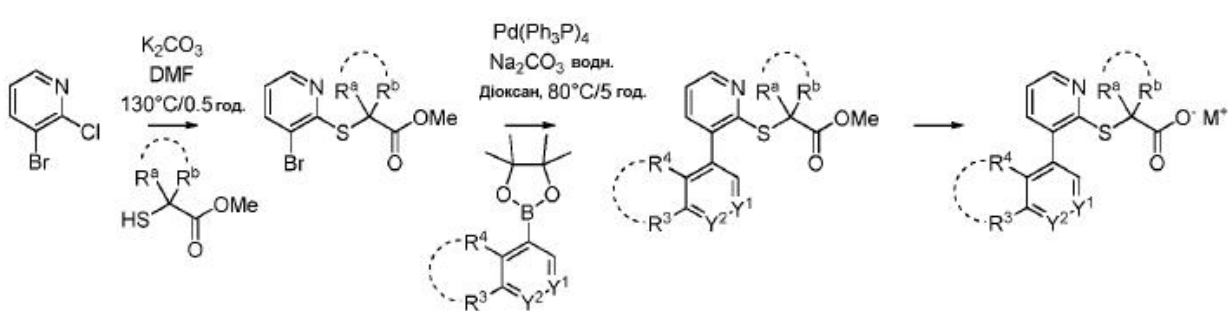


Схема I-E-a:

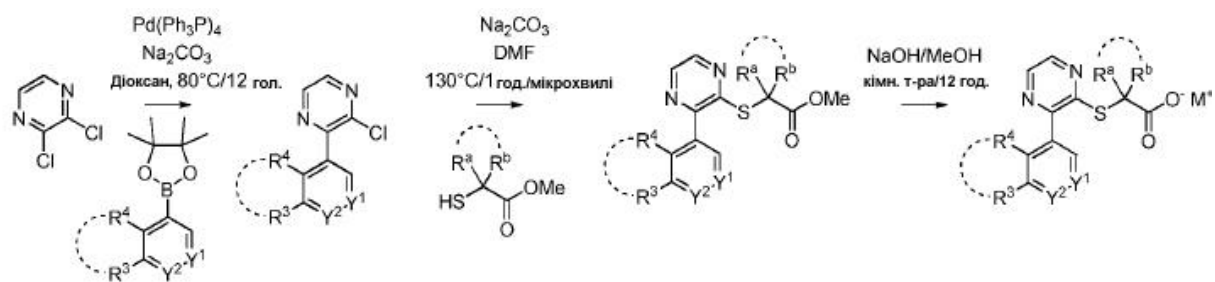


Схема I-E-b:

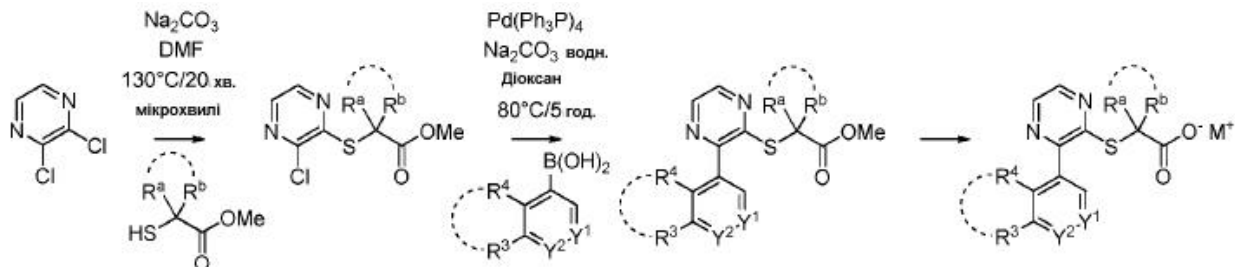


Схема I-F-a:

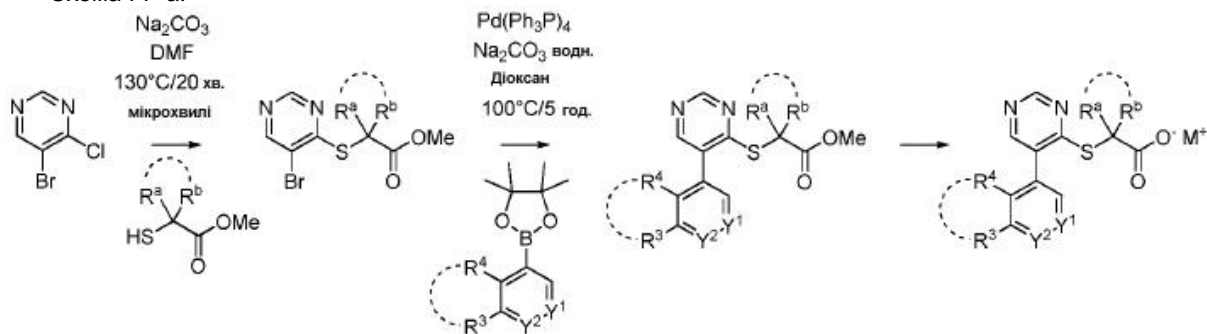


Схема I-F-b:

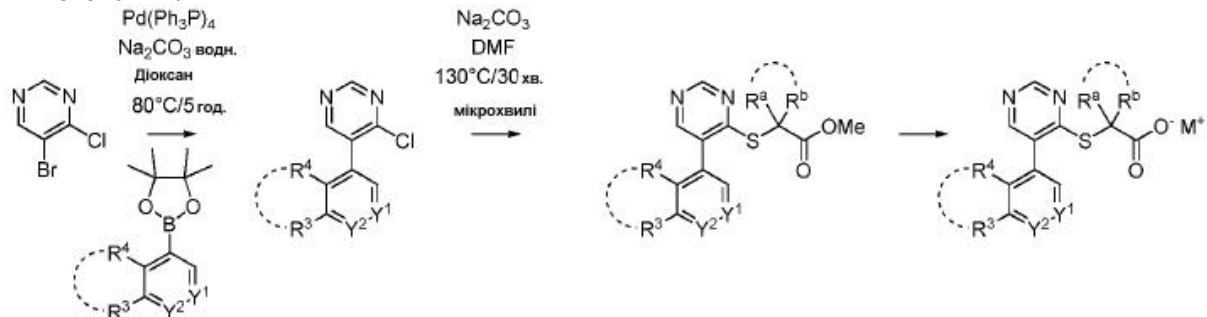


Схема I-G-a:

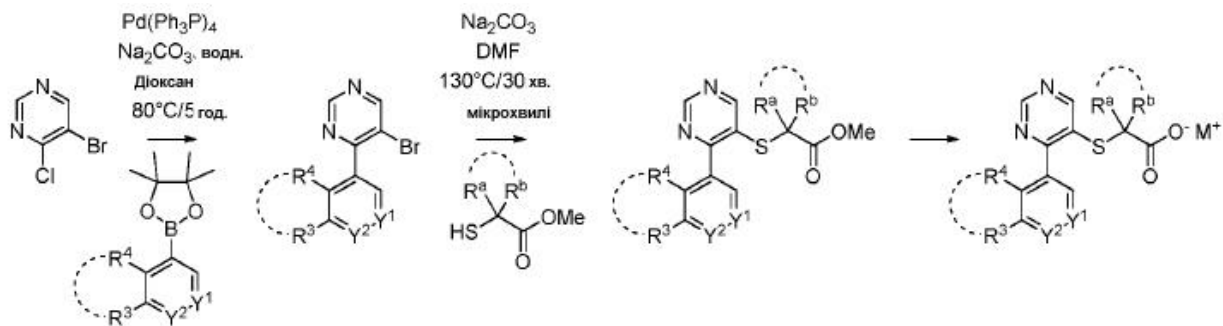


Схема I-G-b:

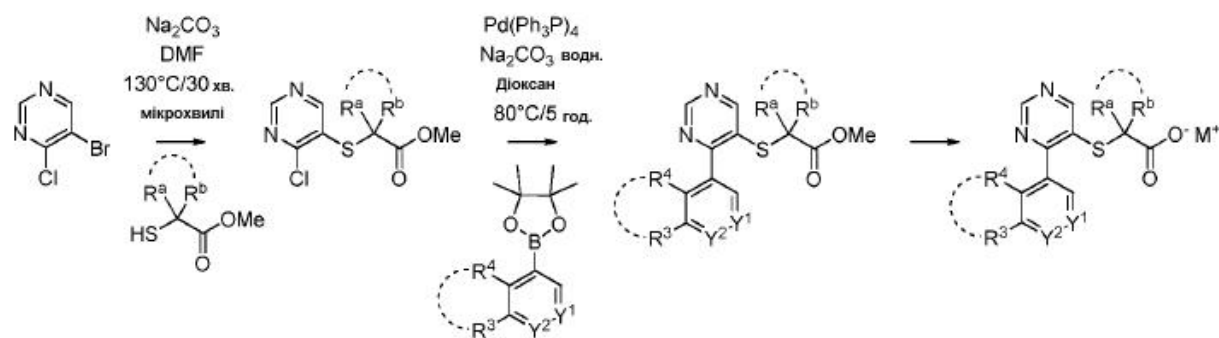
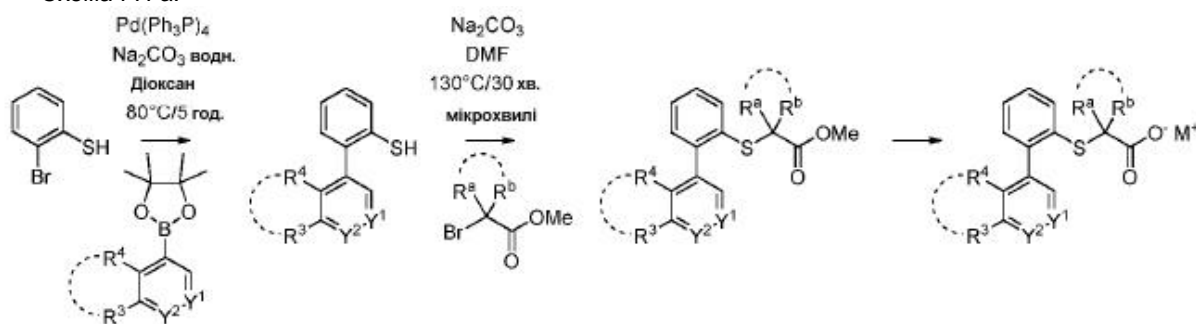


Схема I-H-a:



Інші форми сполук, описаних в заявці  
Ізомери

В певних варіантах здійснення описані тут сполуки існують як геометричні ізомери. В певних варіантах здійснення описані тут сполуки володіють одним або більше подвійними зв'язками. Представлені тут сполуки включають всі *cis*, *trans*, *syn*, *anti*, *entgegen* (*E*) (від німецького слова *entgegen* - навпроти), (*Z*)- (від німецького слова *zusammen* - разом) ізомери, а також відповідні їх суміші. В певних ситуаціях ці сполуки існують як таутомери. Описані тут сполуки включають всі можливі таутомери в межах представлених тут формул. В певних випадках описані тут сполуки володіють одним або більше хіральними центрами, і кожний такий центр існує в *R*-конфігурації або *S*-конфігурації. Описані тут сполуки включають всі діастереомерні, енантіомерні і епімерні форми, а також відповідні їх суміші. В додаткових варіантах здійснення сполук і способів, запропонованих тут, суміші енантіомерів та/або діастереомерів, одержані на єдиному етапі приготування, комбінування або взаємного перетворення, є придатними для описаних тут застосувань. В певних варіантах здійснення описані тут сполуки одержують у вигляді їх окремих стереоізомерів в результаті реакції рацемічної суміші сполуки з оптично активним розділяючим агентом з утворенням пари діастереоізомерних сполук, розділення діастереомерів і виділення оптично чистих енантіомерів. В певних варіантах здійснення перевага віддається комплексам, що дисоціюють (наприклад, кристалічним діастереоізомерним солям). В певних варіантах здійснення діастереомери мають різні фізичні властивості (наприклад, температуру плавлення, температуру кипіння, розчинність, реакційну здатність і т.п.) і розділяються за рахунок використання таких відмінностей. В певних варіантах здійснення діастереомери розділяються за допомогою хіральної хроматографії або краще методів розділення на основі різної розчинності. В певних варіантах здійснення оптично чистий енантіомер потім відділяють разом з агентом, який використовувався для розділення, будь-яким відомим методом, що не призводить до рацемізації.

Мічені сполуки

В певних варіантах здійснення описані тут сполуки існують в їх ізотопно-мічених формах. В певних варіантах здійснення описані тут способи включають способи лікування захворювань шляхом введення таких ізотопно-мічених сполук. В певних варіантах здійснення описані тут способи включають способи лікування захворювань шляхом введення таких ізотопно-мічених сполук у вигляді фармацевтичних композицій. Так, в певних варіантах здійснення, описані тут сполуки включають ізотопно-мічені сполуки, що є ідентичними наведеним тут, за виключенням того факту, що один або більше атомів є заміщені атомом, який має атомну масу або масове число, відмінне від атомної маси або масового числа, звичайно існуючих у природі. Приклади ізотопів, які можуть бути введені в сполуки за цим винаходом, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору і хлору, такі як  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  і  $^{36}\text{Cl}$ , відповідно. Описані тут сполуки та їх метаболіти, фармацевтично прийнятні солі, ефіри, проліки, сольвати, гідрати або їх похідні, які містять вищезгадані ізотопи та/або інші ізотопи інших атомів входять до об'єму даного винаходу. Певні ізотопно-мічені сполуки, наприклад ті, в які введені радіоактивні ізотопи, такі як  $^3\text{H}$  і  $^{14}\text{C}$ , застосовуються для проведення аналізів розподілу лікарської речовини та/або субстрату в тканинах. Оброблені тритієм, тобто  $^3\text{H}$ -ізотопи, і  $^{14}\text{C}$ -ізотопи застосовуються особливо широко через легкість їх приготування і виявлення. Більше того, заміщення важкими ізотопами, такими як дейтерій, тобто  $^2\text{H}$ , дає певну терапевтичну перевагу внаслідок більшої метаболічної стабільності, наприклад збільшеному періоду напівжиття або зменшеній застосовуваній дозі. В певних варіантах здійснення ізотопно-мічені сполуки, їх фармацевтично прийнятна сіль, ефір, проліки, сольват, гідрат або похідне готуються будь-яким доцільним методом.

В певних варіантах здійснення описані тут сполуки мітять іншими засобами, включаючи, без обмеження ними, застосування хромофорів або флуоресцентних груп, біологумінесцентних міток або хемілюмінесцентних міток.

#### Фармацевтично прийнятні солі

В певних варіантах здійснення описані тут сполуки існують як їх фармацевтично прийнятні солі. В певних варіантах здійснення описані тут способи включення лікування захворювань шляхом введення таких фармацевтично прийнятних солей. В певних варіантах здійснення описані тут способи включення способи лікування захворювань шляхом введення таких фармацевтично прийнятних солей у вигляді фармацевтичних композицій.

В певних варіантах здійснення описані тут сполуки володіють кислотними або основними групами і, відповідно, вступають в реакцію з будь-якою з низки неорганічних і органічних основ і неорганічних і органічних кислот з утворенням фармацевтично прийнятної солі. В певних варіантах здійснення ці солі одержують *in situ* під час останньої стадії виділення і очистки сполук за цим винаходом або як окрему стадію, на якій очищена сполука в своїй вільній формі вступає в реакцію з відповідною кислотою або основою з наступним виділенням одержаної у такий спосіб солі.

Приклади фармацевтично прийнятних солей включають солі, одержані як результат реакції описаних тут сполук з мінеральною, органічною кислотою або неорганічною основою. Такі солі включають ацетат, акрилат, адипінат, альгінат, аспартат, бензоат, бензосульфат, бісульфат, бісульфіт, бромід, бутират, бутин-1,4-діоат, камфорат, камфосульфат, капроат, каприлат, хлорбензоат, хлорид, цитрат, циклопентанпропіонат, деканоат, диілюконтат, диідродифосфат, динітробензоат, додецилсульфат, етансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептаноат, гліцерофосфат, гліколят, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, гексин-1,6-діоат, гідроксибензоат,  $\gamma$ -гідроксибутират, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, 2-гідроксietансульфонат, йодид, ізобутират, лактат, малеат, малонат, метансульфонат, манделата метафосфат, метансульфонат, метоксибензоат, метилбензоат, моногідродифосфат, 1-нафталінсульфонат, 2-нафталінсульфонат, нікотинат, нітрат, пальмоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, фосфат, пікрат, півалат, пропіонат, піросульфат, пірофосфат, пропіолат, фталат, фенілацетат, фенілбутират, пропансульфонат, саліцилат, сукцинат, сульфат, сульфід, сукцинат, суберат, себацінат, сульфат, тартрат, тіоціанат, тозилата ундеканоат і ксилосульфат.

Крім того, описані тут сполуки можна одержати у вигляді фармацевтично прийнятних солей в результаті реакції вільної основи сполуки з фармацевтично прийнятною неорганічною або органічною кислотою, включаючи, без обмеження ними, такі неорганічні кислоти, як соляна кислота, бромисто-воднева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота, метафосфорна кислота і т.п.; і з органічними кислотами, такими як оцтова кислота, пропіонова кислота, гексанова кислота, циклопентанпропіонова кислота, гліколева кислота, піровиноградна кислота, молочна кислота, малінова кислота, сукцинова кислота, яблучна кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, О-толуолсульфокислота, винна кислота, трифтороцтова кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, 3-(4-гідроксибензоїл)бензойна кислота, корична кислота, мигдалева кислота, арилсульфокислота, метансульфокислота, етансульфокислота, 1,2-етандисульфокислота, 2-гідроксietансульфокислота, бензолсульфокислота, 2-нафталінсульфокислота, 4-метилбіцикло-[2.2.2]окт-2-ен-1-карбонова кислота, глюкогептонова кислота, 4,4'-метиленбіс-(3-гідрокси-2-ен-1-карбонова кислота, 3-фенілпропіонова кислота, триметилоцтова кислота, *tert*-бутилоцтова кислота, лаурилсірчана кислота, глюконова кислота, глютамінова кислота, гідроксинафтоїна кислота, саліцилова кислота, стеаринова кислота і муконова кислота. В певних варіантах здійснення інші кислоти, такі як щавлева кислота, хоча самі по собі не є фармацевтично прийнятними, використовуються при одержанні солей, придатних в якості проміжних продуктів для синтезу сполук за цим винаходом та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання кислоти.

В певних варіантах здійснення ті описані тут сполуки, які містять групу вільної кислоти, вступають в реакцію з відповідною основою, такою як гідроокис, карбонат, бікарбонат, сульфат, фармацевтично прийнятного катіону металу, з аміаком або з фармацевтично прийнятим органічним первинним, вторинним або третинним аміном. Приклади лужних і лужноземельних солей включають солі літію, натрію, калію, кальцію, магнію і алюмінію і т.п. Ілюстративні приклади основ включають гідроокис натрію, гідроокис калію, гідроокис холіну, карбонат натрію,  $N^+(C_{1-4} \text{ алкіл})_4$  і т.п.

Показові органічні аміни, придатні для утворення солей приєднання основи, включають етиламін, діетиламін, етилендіамін, етаноламін, диетаноламін, піперазин і т.п. Має бути зрозумілим, що описані тут сполуки включають також сполуки, одержані кватернізацією будь-яких основних груп в їх складі, що містять азот. В певних варіантах здійснення шляхом такої кватернізації одержують продукти, розчинні у воді або олії, або продукти, що диспергуються. Описані тут сполуки можуть бути одержані як фармацевтично прийнятні солі, утворені, коли кислотний протон, присутній в материнській сполуці, заміщується іоном металу, наприклад іоном лужного металу, іоном лужноземельного металу або іоном алюмінію, або координується з органічною основою. Солі приєднання основи можуть бути одержані також шляхом реакції описаних тут сполук у формі вільної кислоти з фармацевтично прийнятною неорганічною або органічною основою, включаючи, але не обмежуючись такими органічними основами, як етаноламін, диетаноламін, триетаноламін, трометамін, *N*-метилглюкамін і т.п., і з неорганічною основою, такою як гідроокис алюмінію, гідроокис кальцію, гідроокис калію, карбонат натрію, гідроокис натрію і т.п. Крім того, сольові форми описаних тут сполук можуть бути одержані, використовуючи солі вихідних матеріалів або проміжних продуктів.

#### Сольвати

В певних варіантах здійснення описані тут сполуки існують як сольвати. Даний винахід пропонує способи лікування захворювань шляхом введення таких сольватів. Цей винахід пропонує також способи лікування захворювань шляхом введення таких сольватів у вигляді фармацевтичних композицій.

Сольвати містять стехіометричні або нестехіометричні кількості розчинника і, в певних варіантах здійснення, утворюються в процесі кристалізації з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етиловий спирт і т.п. Гідрати утворюються тоді, коли розчинником є вода, алкоголяти ж утворюються тоді, коли розчинником є спирт. Сольвати описаних тут сполук можуть бути легко одержані або утворені при здійсненні процесів, описаних в цій заявці. Наприклад, гідрати описаних тут сполук можна легко одержати шляхом рекристалізації з суміші води з органічним розчинником, в якості якого використовуються, без

обмеження ними, діоксан, тетрагідрофуран або метиловий спирт. Крім того, запропоновані тут сполуки можуть існувати в несольватованій, а також сольватованій формі. Загалом, сольватовані форми вважаються еквівалентними несольватованим формам для цілей сполук і способів, запропонованих тут.

#### Поліморфи

В певних варіантах здійснення описані тут сполуки існують як поліморфи. Даний винахід пропонує способи лікування захворювань шляхом введення таких поліморфів. Цей винахід пропонує також способи лікування захворювань шляхом введення таких поліморфів у вигляді фармацевтичних композицій.

Отже, описані тут сполуки включають всі свої кристалічні форми, відомі як поліморфи. Поліморфи включають сполуки з різним кристалічним упакуванням однієї і тієї ж елементарної композиції такої сполуки. В певних випадках поліморфи мають різні картини порошкової рентгенівської дифракції, інфрачервоні спектри, температуру плавлення, щільність, твердість, форму кристалів, оптичні і електричні властивості, стабільність і розчинність. В певних випадках різні чинники, такі як використаний для рекристалізації розчинник, швидкість кристалізації і температура зберігання, приводять до домінування якоїсь однієї форми кристалів.

#### Проліки

В певних варіантах здійснення описані тут сполуки існують як проліки. Даний винахід пропонує способи лікування захворювань шляхом введення таких проліків. Цей винахід пропонує також способи лікування захворювань шляхом введення таких проліків у вигляді фармацевтичних композицій.

Проліки загалом є попередниками ліків, які після введення індивіду і наступного всмоктування перетворюються на активний або більш активний вид в результаті певного процесу, такого як конверсія метаболічним шляхом. Деякі проліки мають хімічну групу на собі, яка робить їх менш активними та/або надає лікарській речовині розчинності або якоїсь іншої властивості. Коли така хімічна група відщеплюється від проліків та/або модифікується, утворюється активна лікарська речовина. Проліки використовуються часто, оскільки в певних ситуаціях їх легше вводити ніж материнський препарат. Вони є, наприклад, біодоступними при оральному введенні, тоді як материнська сполука не володіє такою властивістю. В певних випадках проліки мають також поліпшену розчинність в фармацевтичних композиціях порівняно з материнською сполукою. Прикладом проліків, без обмеження, могла б бути описана тут сполука, яка вводиться у вигляді складного ефіру для полегшення переходу через клітинну мембрану, коли розчинність у воді є несприятливою для рухливості, але який потім метаболічно гідролізується до карбонової кислоти, активної сполуки, як тільки опиниться всередині клітини, де розчинність у воді є сприятливим чинником. Ще одним прикладом проліків міг би бути короткий пептид (поліамінокислота), зв'язаний з кислотною групою, де цей пептид метаболізується з вивільненням активної сполуки (дивись, наприклад, Bundgaard, "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, 113-191; це джерело є включеним в дану заявку за посиланням).

В певних варіантах здійснення проліки розроблені як оборотні похідні ліків для застосування в якості модифікаторів для посилення транспорту лікарської речовини до сайт-специфічних тканин. Розробка проліків до теперішнього часу була спрямована на підвищення ефективної розчинності у воді терапевтичної сполуки для націлювання на ділянки, де вода є основним розчинником.

Проліки, похідні від описаних тут сполук, можуть бути одержані способами, описаними в цій заявці або відомими з рівня техніки (дивись докладніше в Saulnier et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 1994, 4, 1985). Тільки для прикладу, відповідні проліки можна приготувати шляхом реакції недериватизованої сполуки з придатним агентом для карбамілювання, таким як, без обмеження, 1-ацилоксиалкілкарбанохлоридат, пара-нітрофенілкарбонат і т.п. Описані тут сполуки у формі проліків, де ці проліки метаболізуються *in vivo*, щоб дати похідне, про яке тут йшлося, є включеними в об'єм формули винаходу. В дійсності, певні з описаних тут сполук є проліками для іншої похідної або активної сполуки.

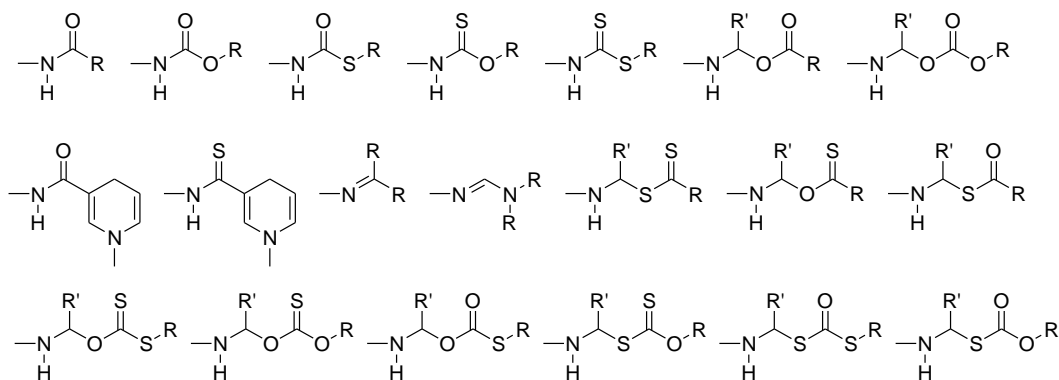
В певних варіантах здійснення проліки включають сполуки, в яких амінокислотний залишок або поліпептидний ланцюг з двох або більше (наприклад, двох, трьох або чотирьох) амінокислотних залишків є ковалентно приєднаним через амідний або ефірний зв'язок до вільної аміногрупи, гідроксильної групи або групи карбонової кислоти сполук за цим винаходом. Такі амінокислотні залишки включають, не обмежуючись ними, залишки 20 природних амінокислот і також включають 4-гідроксипролін, гідроксилізін, демозин, ізодемозин, 3-метилгістидин, норвалін, бета-аланін, гамма-аміномасляну кислоту, циртулін, гомоцистеїн, гомосерин, орнітин і метіонінсульфон. В інших варіантах здійснення проліки включають сполуки, в яких залишок нуклеїнової кислоти або олігонуклеотид з двох або більше (наприклад, двох, трьох або чотирьох) залишків нуклеїнової кислоти є ковалентно приєднаним до сполуки за цим винаходом.

Фармацевтично прийнятні проліки описаних тут сполук включають також, не обмежуючись ними, ефіри, карбонати, тіокарбонати, N-ацилпохідні, N-ацилоксиалкільні похідні, четвертинні похідні третинних амінів, основи N-Манніха, шиффові основи, кон'югати амінокислот, фосфатні ефіри, солі металів і сульфонатні ефіри. Сполуки, які містять вільні аміногрупи, гідроксильні групи або карбоксильні групи, можуть бути перетворені на проліки. Наприклад, вільні карбоксильні групи можуть бути дериватизовані як амідні або алкіл ефіри. В певних випадках всі описані проліки охоплюють групи, включаючи, без обмеження, функціональності простого ефіру, аміну і карбонової кислоти.

Проліки, що містять гідроксильні групи, включають складні ефіри, такі як, без обмеження, ацилоксиалкільні (наприклад, ацилоксиметильні, ацилоксietильні) ефіри, алкоксикарбонілоксиалкільні ефіри, алкільні ефіри, арильні ефіри, фосфатні ефіри, сульфонатні ефіри, сульфатні ефіри або сульфідні ефіри; прості ефіри, амідні, карбамати, гемісукцинати, диметиламіноацетати і фосфорилоксиметилоксикарбонільні сполуки, як описано в *Advanced Drug Delivery Reviews* 1996, 19, 115.

Проліки, похідні від амінів, включають, але без обмеження, наступні групи і комбінації груп:





а також сульфонаміди і фосфонаміди.

В певних випадках сайти на частинах будь-якого ароматичного кільця є чутливими до різних метаболічних реакцій, так що включення відповідних заміщень в структуру ароматичних кілець може зменшити, мінімізувати або анулювати цей метаболічний шлях.

Фармацевтичні композиції

В даній заявці описані також фармацевтичні композиції. В певних варіантах здійснення фармацевтичні композиції містять ефективну кількість сполуки формули I або її метаболіт, фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір, проліки, сольват, гідрат або похідне. В певних варіантах здійснення фармацевтичні композиції містять ефективну кількість сполуки формули I або її метаболіт, фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір, проліки, сольват, гідрат або похідне і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій. В певних варіантах здійснення такі фармацевтичні композиції призначені для лікування розладів. В певних варіантах здійснення такі фармацевтичні композиції призначені для лікування розладів у ссавця. В певних варіантах здійснення такі фармацевтичні композиції призначені для лікування розладів у людини.

Способи введення

В певних варіантах здійснення описані тут сполуки і композиції вводяться окремо або в комбінації з фармацевтично прийнятними носіями, допоміжними речовинами або розріджувачами у вигляді фармацевтичної композиції. Введення описаних тут сполук і композицій може здійснюватись будь-яким методом, що забезпечує доставку цих сполук до місця їх дії. Ці методи включають, без обмеження, доставку через ентеральні шляхи (включаючи оральний, застосування трубок для введення їжі у шлунок або дванадцятипалу кишку, ректальний супозиторій і ректальну клізму), парентеральні шляхи (ін'єкція або інфузія, включаючи внутрішньо артеріальне, внутрішньо серцеве, інтрадермальне, інтрадуоденальне, інтрамедулярне, внутрішньом'язове, внутрішньо кісткове, інтраперитонеальне, інтратекальне, внутрішньо судинне, внутрішньовенне, інтравітреальне, епідуральне і підшкірне введення), інгаляційне, трансдермальне введення, через слизове, сублінгвальне, букальне і топічне введення (включаючи нашкірне, дермальне, с допомогою клізми, очні краплі, вушні краплі, інтраназальне введення, вагінальне введення), хоча найбільш доцільний шлях може залежати, наприклад, від стану і розладу реципієнта. Наприклад, описані тут сполуки можуть вводитись локально в ділянку, що потребує лікування, наприклад як локальна інфузія під час хірургічного втручання, топічне нанесення кремів і мазей, шляхом ін'єкції, за допомогою катетера або імпланта, виготовленого, наприклад, з пористого, непористого або желеподібного матеріалу, включаючи мембрани, такі як сіаластикові мембрани, або волокна. Введення можна також здійснювати шляхом прямої ін'єкції в хвору тканину або орган.

В певних варіантах здійснення лікарські форми, придатні для орального введення, представлені дискретними одиницями, такими як капсули, облатки або таблетки, кожна з яких містить попередньо визначену кількість активного інгредієнта; як порошок або гранули; як розчин або суспензія у водній або неводній рідині; або як рідка емульсія олія-у-воді або рідка емульсія вода-в-олії. В певних варіантах здійснення активний інгредієнт є представленим як болус, лікарська кашка (електуарій) або паста.

Фармацевтичні препарати, які можуть використовуватись орально, включають таблетки, тверді желатинові капсули, а також м'які герметичні капсули, виготовлені з желатину і пластифікатору, такого як гліцерин або сорбіт. Таблетки можуть виготовлятися пресуванням або формуванням, необов'язково з одним або більше допоміжними інгредієнтами. Пресовані таблетки можуть виготовлятися на призначеній для цього машині шляхом пресування активного інгредієнта у вільно текучій формі, такій як порошок або гранули, необов'язково змішаного зі зв'язувальною речовиною, інертним розріджувачем, лубрикантом, сурфактантом або диспергатором. Формовані таблетки виготовляються на відповідній формувальній машині шляхом формування подрібненої у порошок сполуки, зволоженої інертним рідким розріджувачем. В певних варіантах здійснення таблетки мають покриття або борозенку, а їх склад підбирається таким, щоб забезпечити повільне або контрольоване вивільнення з них активного інгредієнта. Всі лікарські форми для орального введення повинні містити дози, придатні для такого введення. Тверді капсули можуть містити активні інгредієнти в суміші з наповнювачем, таким як лактоза, зв'язувальною речовиною, такою як крохмаль, та/або лубрикантом, таким як тальк або стеарат магнію, і необов'язково стабілізатор. В м'яких капсулах активні сполуки можуть бути розчиненими або суспендованими у відповідних рідинах, таких як нелетучі олії, рідкий парафін або рідкі поліетилен гліколі. В певних варіантах здійснення додаються стабілізатори. Серцевина драже може оснащуватись відповідним покриттям. З цією метою може застосовуватись концентрований розчин цукру, який необов'язково може містити гуміарабік, тальк, полівініл піролідон, гель карбопол, поліетилен гліколь, та/або двоокис титану, розчин лаку у відповідні органічні розчинники або суміші розчинників. В покритті таблеток і драже можуть додаватися барвники і пігменти для ідентифікації або позначення різних комбінацій доз активних сполук.

В певних варіантах здійснення фармацевтичні препарати призначаються для парентерального введення шляхом ін'єкції, наприклад ін'єкції болюса, або шляхом безперервної інфузії. Препарати для ін'єкції можуть бути представлені в дозованій лікарській формі, наприклад в ампулах або в контейнерах, розрахованих на багато доз, з доданим консервантом. Композиції можуть приймати таку форму, як суспензія, розчин або емульсія в олійних або водних носіях, і можуть містити технологічні добавки, такі як агенти для суспендування, стабілізації та/або диспергування. Препарати можуть знаходитись в однодозових і багатодозових контейнерах, наприклад в герметичних ампулах і флаконах, і можуть зберігатись у вигляді порошку або в ліофілізованому (висушеному заморожуванням) стані, який вимагає тільки додавання стерильного рідкого носія, наприклад фізіологічного розчину або стерильної апірогенної води, безпосередньо перед застосуванням. Призначені для негайного прийому ін'єкційні розчини і суспензії можуть готуватись зі стерильних порошків, гранул і таблеток вже описаного типу.

Препарати для парентерального введення містять водні і неводні (олійні) стерильні ін'єкційні розчини активних сполук, які можуть містити антиоксиданти, буферні речовини, бактеріостатики і розчинені речовини, які роблять препарат ізотонічним з кров'ю запланованого реципієнта; і водні і неводні стерильні суспензії, які можуть включати агенти для суспендування і згущувачі. Придатні ліпофільні розчинники або носії включають нелетучі олії, такі як кунжутна олія, або ефіри синтетичних жирних кислот, такі як етил олеат або тригліцериди, або ліпосоми. Водні суспензії для ін'єкції можуть містити речовини, які збільшують в'язкість суспензії, такі як натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, сорбіт або декстран. необов'язково, суспензія може містити також відповідні стабілізатори або агенти, які підвищують розчинність сполук, щоб мати можливість готувати висококонцентровані розчини.

Фармацевтичні препарати можуть також готуватись як препарати-депо. Такі препарати тривалої дії можуть вводитись шляхом імплантації (наприклад, підшкірно або внутрішньом'язово) або шляхом внутрішньом'язової ін'єкції. Так, наприклад, сполуки за цим винаходом можуть сполучатись з відповідними полімерними або гідрофобними матеріалами (наприклад, як емульсія в прийнятній олії) або з іонообмінними смолами, або як помірно розчинні похідні, наприклад як помірно розчинна сіль.

Для букального або сублінгвального введення композиції можуть приймати форму таблеток, льодяників, пастилок або гелів, виготовлених у звичайний спосіб. Такі композиції можуть містити активний інгредієнт в основі зі смаковим наповнювачем, таким як сахароза і смола акації або трагакант.

Фармацевтичні препарати можуть також входити в рецептуру ректальних композицій, таких як для супозиторіїв або клізм з утримуванням, наприклад таких, що містять звичайну основу для супозиторіїв, таку як масло какао, поліетилен гліколь або інші гліцериди.

Фармацевтичні препарати можуть вводитись місцево, тобто шляхом несистемного введення. Це включає нанесення сполуки за цим винаходом зовнішньо на епідерміс або букальну порожнину і інстиляцію такої сполуки у вухо, око і ніс таким чином, щоб ця сполука в значній кількості не попала в кровоток. В протилежність цьому, системне введення стосується орального, внутрішньовенного, інтраперитонеального і внутрішньом'язового введення.

Фармацевтичні препарати, придатні для місцевого введення, включають рідкі і напіврідкі препарати, здатні проникати через шкіру до місця запалення, такі як гелі, лініменти, лосьйони, креми, мазі або пасти, а також краплі, придатні для введення у вухо, око і ніс. У випадку місцевого введення активний інгредієнт може становити від 0,001% до 10% м/в, наприклад від 1% до 2% від маси препарату. Його вміст може досягати цілих 10 мас. %, хоча переважно становить менше ніж 5 мас. %, краще від 0,1 до 1 мас. % від маси препарату.

Фармацевтичні препарати, придатні для місцевого введення інгаляційним шляхом, звичайно подаються з інсуфлятора, небулайзера або інших звичайних засобів доставки аерозолі. Упаковки під тиском можуть містити відповідний пропелент, такий як дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторетан, двоокис вуглецю або інший придатний газ. У випадку аерозолі під тиском стандартна доза може бути встановлена за допомогою клапана для видачі відміреної кількості. Як варіант, для введення шляхом інгаляції або інсуфляції фармацевтичні препарати можуть приймати форму сухої порошкової композиції, наприклад порошкової суміші сполуки і відповідної порошкової основи, такої як лактоза або крохмаль. Така порошкова композиція може бути представлена у вигляді дозованої лікарської форми, наприклад в капсулах, картриджах, желатинових або блістер-упаковках, з яких порошок може вводитись за допомогою інгалятора або інсуфлятора.

Має бути зрозумілим, що крім інгредієнтів, конкретно згаданих вище, описані тут сполуки і композиції можуть включати інші агенти, звичайні в цій галузі, з урахуванням типу препарату, про який йдеться, наприклад ті, що призначені для орального введення, можуть включати ароматизатори.

#### Лікарські форми

Описані тут сполуки і композиції можуть доставлятися у везикулі, такий як ліпосома. Описані тут сполуки і фармацевтичні композиції можуть також доставлятися в системі контрольованого вивільнення або система контрольованого вивільнення може розміщуватись поблизу терапевтичної мішені. В одному варіанті здійснення може використовуватись насос.

Описані тут фармацевтичні композиції можуть також містити активний інгредієнт у формі, придатній для орального застосування, наприклад у вигляді таблеток, пастилок, льодяників, водних або олійних суспензій, порошків або гранул, що диспергуються, емульсій, твердих або м'яких капсул або сиропів або еліксирів. Композиції, призначені для орального застосування, необов'язково готуються у відповідності до відомого способу, і такі композиції можуть містити один або більше агентів, вибраних з групи, яка складається з підсолоджувачів, ароматизаторів, барвників і консервантів, для того, щоб забезпечити фармацевтично елегантні їстівні препарати. Таблетки містять активний інгредієнт в суміші з нетоксичними, фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами, які призначені для виготовлення таблеток. Такі допоміжні речовини можуть бути, наприклад, інертними розріджувачами, такими як карбонат кальцію, карбонат натрію, лактоза, фосфат кальцію або фосфат натрію; агентами для грануляції і дезінтеграції, такими як мікрокристалічна целюлоза, натрієва сіль кроскармелози, кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; агентами для

зв'язування, такими як крохмаль, желатин, полівініл піролідон або смола акації, і лубрикантами, такими як стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Таблетки можуть бути непокритими або покритими відомими методами, щоб замаскувати смак ліків або відстрочити їх дезінтеграцію і всмоктування в шлунково-кишковому тракті і тим самим забезпечити стабільну дію впродовж більш тривалого періоду часу. Наприклад, можуть застосовуватись водорозчинний, маскуючий смак матеріал, такий як гідроксипропилметилцелюлоза або гідроксипропилцелюлоза, або матеріал, що затримує вивільнення лікарської речовини, такий як етилцелюлоза або ацетат бутират целюлоза. Лікарські форми для орального застосування можуть бути представлені також як тверді желатинові капсули, в яких активний інгредієнт є змішаним з інертним твердим розріджувачем, наприклад карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном, або як м'які желатинові капсули, в яких активний інгредієнт є змішаним з водорозчинним носієм, таким як поліетилен гліколь або олійне середовище, наприклад арахісова олія, рідкий парафін або оливкова олія.

Водні суспензії містять активний матеріал в суміші з допоміжними речовинами, призначеними для одержання водних суспензій. Такими допоміжними речовинами є агенти для суспендування, наприклад натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, метилцелюлоза, гідроксипропилметил-целюлоза, альгінат натрію, полівініл піролідон, трагакантова камедь і камедь акації; агентами для диспергування і зволоження можуть бути природний фосфатид, наприклад лецитин, або продукти конденсації окису етилену з жирними кислотами, наприклад поліоксиетилстеарат, або продукти конденсації окису етилену з аліфатичними спиртами з довгим ланцюгом, наприклад гептадекаетилен-оксикетанол, або продукти конденсації окису етилену з частковими ефірами, похідними від жирних кислот і ангідридів гекситолу, такі як поліоксиетилен сорбітол моноолеат. Водні суспензії можуть містити також один або більше консервантів, наприклад етил або n-пропил p-гідроксибензоат, один або більше барвників, один або більше ароматизаторів і один або більше підсолоджувачів, таких як сахароза, сахарин або аспартам.

Придатні фармацевтичні носії включають інертні розріджувачі і наповнювачі, воду і різні органічні розчинники. Фармацевтичні композиції можуть, коли це бажано, містити додаткові інгредієнти, такі як ароматизатори, зв'язувальні речовини, допоміжні речовини і т.п. Так, для орального введення, таблетки, що містять різні допоміжні речовини, такі як лимонна кислота, можуть застосовуватись разом з різними дезінтегрантами, такими як крохмаль, альгінова кислота і певні комплексні силікати, і з агентами для зв'язування, такими як сахароза, желатин і смола акації. Крім того, для цілей таблетування часто застосовуються лубриканти, такі як стеарат магнію, лаурил сульфат натрію і тальк. Тверді композиції подібного типу можуть застосовуватись також в м'яких і твердих наповнених желатинових капсулах. Відповідно, кращі матеріали включають лактозу або молочний цукор і високомолекулярні поліетилен гліколі. Коли для орального введення бажаними є суспензії і еліксири, активна сполука в них може комбінуватись з різними підсолоджувачами і ароматизаторами, барвниками і пігментами і, якщо це бажано, з емульгаторами і агентами для суспендування, разом з розріджувачами, такими як вода, етиловий спирт, пропілен гліколь, гліцерин або їх комбінації.

Олійні суспензії можуть готуватись шляхом суспендування активного інгредієнта в рослинній олії, наприклад арахісовій олії, оливковій олії, кунжутній олії або кокосовій олії, або в мінеральній олії, такий як рідкий парафін. Олійні суспензії можуть містити згущувач, наприклад бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Для одержання їстівного орального препарату можуть додаватись вище згадувані підсолоджувачі і ароматизатори. Такі композиції можуть стабілізуватись додаванням антиоксиданту, такого як бутильований гідроксианізол або альфа-токоферол.

Дисперсійні порошки і гранули, придатні для приготування водної суспензії при додаванні води, містять активний інгредієнт в суміші з диспергатором або зволожувачем, агентом для суспендування і одним або більше консервантами. Придатними диспергаторами або зволожувачами і агентами для суспендування можуть бути ті, що вже згадувались в якості прикладів. Можуть бути присутніми також додаткові допоміжні речовини, наприклад підсолоджувачі, ароматизатори і барвники. Такі композиції можуть стабілізуватись додаванням антиоксиданту, такого як аскорбінова кислота.

Фармацевтичні композиції можуть також бути у вигляді емульсії олія-у-воді. Олійною фазою може слугувати рослинна олія, наприклад оливкова олія або арахісова олія, або мінеральна олія, наприклад рідкий парафін, або їх суміші. Придатними емульгаторами можуть бути природні фосфати, наприклад лецитин з соєвих бобів, ефіри або часткові ефіри, одержані з жирних кислот і ангідридів гекситолу, наприклад сорбітан моноолеат, і продукти конденсації вказаних часткових ефірів з окисом етилену, наприклад поліоксиетилен сорбітан моноолеат. Емульсії можуть містити також підсолоджувачі, ароматизатори, консерванти і антиоксиданти.

До рецептури сиропів і еліксирів входять підсолоджувачі, такі як гліцерин, пропілен гліколь, сорбіт або сахароза. Такі препарати можуть містити також пом'якшувач, консервант, ароматизатор, барвник і антиоксидант.

Фармацевтичні композиції можуть також бути у вигляді стерильного водного розчину для ін'єкцій. Серед прийнятних носіїв і розчинників, які можуть бути використані, можна назвати воду, розчин Рінгера і ізотонічний розчин хлористого натрію. Стерильним препаратом для ін'єкцій може бути також стерильна мікроемульсія олія-у-воді для ін'єкцій, де активний інгредієнт є розчинним в олійній фазі. Наприклад, активний інгредієнт може спочатку бути розчинним в суміші соєвої олії і лецитину. Потім цей олійний розчин вводять в суміш води і гліцерину і обробляють до одержання мікроемульсії. Ін'єкційні розчини або мікроемульсії можуть вводитись в кровоток індивіда як ін'єкція локального болюса. Як варіант, перевага може бути віддана введенню розчину або мікроемульсії у такий спосіб, щоб підтримувати постійну циркулюючу концентрацію активної сполуки. Для підтримання такої постійної концентрації може використовуватись пристрій для постійного внутрішньовенного введення. Прикладом такого пристрою є внутрішньовенний насос Deltac CADD-PLUS™, модель 5400. Фармацевтичні композиції можуть також бути у вигляді стерильної водної або олійної суспензії для внутрішньом'язового і підшкірного введення. Така суспензія може бути одержана відомими методами із застосуванням диспергаторів, зволожувачів і агентів для суспендування, які вже тут згадувались.

Стерильний ін'єкційний препарат може також бути стерильним ін'єкційним розчином або суспензією в нетоксичному, парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, такому як розчин 1,3-бутандіолу. Крім того, в якості розчинника або середовища для суспендування широко застосовуються стерильні нелетучі олії. З цією метою можна скористатись будь-якою нелетучою олією, включаючи синтетичні моно- або тригліцериди. В приготуванні ін'єкційних препаратів знаходять використання також жирні кислоти, такі як олеїнова кислота.

Фармацевтичні композиції можуть також вводитись у вигляді супозиторіїв для ректального введення лікарської речовини. Такі композиції можуть готуватись змішуванням активного інгредієнта з відповідною не подразнюючою допоміжною речовиною, яка є твердою при звичайній температурі, але рідкою при ректальній температурі, і буде там плавитись з вивільненням лікарської речовини. Такі матеріали включають масло какао, оброблений гліцерином желатин, гідрогенізовані рослинні олії, суміші поліетилен гліколів з різною молекулярною вагою і жирно-кислотні ефіри поліетилен гліколю.

Для місцевого застосування можуть застосовуватись креми, мазі, гелі, розчини або суспензії і т.п., які містять сполуку або композицію за цим винаходом. Як тут використовується, місцеве застосування може включати рідини для ополіскування ротової порожнини і горла.

Фармацевтичні композиції можуть вводитись в інтраназальній формі із застосуванням відповідних інтраназальних носіїв і пристроїв для доставки або трансдермальними шляхами із застосуванням трансдермальних накладок на шкіру. При введенні з використанням системи трансдермальної доставки забезпечується швидше безперервне введення дози, а не періодичне, впродовж схеми прийому лікарського засобу.

Препарати за цим винаходом можуть бути представлені дозованою лікарською формою і можуть готуватись будь-яким з методів, відомих в галузі фармації. Всі такі методи включають етап поєднання сполуки за цим винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, ефіру, проліків або сольвату («активного інгредієнту») з носієм, який являє собою один або більше допоміжних інгредієнтів. Загалом, такі препарати готуються шляхом однорідного і ретельного поєднання активного інгредієнта з рідкими носіями або з тонко дисперсними твердими носіями або з ними обома з наступним, коли це необхідно, формуванням продукту з одержанням бажаної лікарської форми.

#### Дозовані форми

Фармацевтична композиція може, наприклад, бути у формі, придатній для орального введення, як таблетка, капсула, пігулка, порошок, препарат з пролонгованим вивільненням, розчину, суспензії, для парентеральної ін'єкції – як стерильний розчин, суспензія або емульсія, для місцевого введення – як мазь або крем або для ректального введення – як супозиторій. Фармацевтична композиція може бути у вигляді дозованої лікарської форми, придатної для одноразового введення точних доз. Фармацевтична композиція може включати звичайний фармацевтичний носій або допоміжну речовину і сполуку за цим винаходом в якості активного інгредієнта. Крім того, вона може включати інші медичні або фармацевтичні агенти, носії, ад'юванти і т.п.

Показові форми для парентерального введення включають розчини або суспензії активних сполук в стерильних водних розчинах, наприклад водному пропілен гліколі або розчинах декстрази. Такі дозовані форми, при бажанні, можуть включати відповідні буферні добавки.

#### Дози

Кількість фармацевтичної композиції, що вводиться, буде перед усім залежати від ссавця, який лікується. В тих випадках, коли фармацевтичні композиції вводяться людині, добова доза звичайно буде визначатись лікарем, який лікує, і доза загалом буде коливатись в залежності від віку, статі, харчування, маси тіла, загального стану здоров'я і реакції індивіда, тяжкості симптомів індивіда, точного показання або стану, який лікується, часу введення, шляху введення, характеристик композиції, швидкості екскреції, комбінації лікарських препаратів і судження лікаря, який лікує. Крім того, шлях введення може змінюватись в залежності від стану і його тяжкості. Переважно, фармацевтична композиція застосовується в дозованій лікарській формі. В такій формі препарат є поділений на одиничні дози, що містять відповідну кількість активного інгредієнта, наприклад ефективну кількість, для досягнення бажаної цілі. Визначення правильної дози для конкретної ситуації знаходиться в компетенції спеціаліста. Загалом, лікування розпочинають з менших доз, які є меншими ніж оптимальна доза даної сполуки. Потім дозу підвищують невеликими кількостями, доки не буде досягнутий оптимальний ефект за даних обставин. Для зручності загальну добову дозу можна розділити і вводити частинами впродовж доби, коли це бажано. Кількість і частота введення описаних тут сполук і принагідно інших терапевтичних агентів та/або терапій будуть регулюватись в залежності від судження клініциста з урахуванням вищеописаних чинників. Так, кількість фармацевтичної композиції, що вводиться, може коливатись в широких межах. Введення може здійснюватись в кількості від приблизно 0,001 мг/кг маси тіла до приблизно 100 мг/кг маси тіла на добу (як одна доза або розділені дози), краще щонайменше приблизно 0,1 мг/кг маси тіла на добу. Конкретна терапевтична доза може містити, наприклад, від приблизно 0,01 мг до приблизно 7000 мг сполуки і переважно містить, наприклад, від приблизно 0,05 мг до приблизно 2500 мг. Кількість активної сполуки в стандартній дозі препарату буде коливатись або регулюватись від приблизно 0,1 мг до 1000 мг, переважно від 1 мг до 300 мг, краще від 10 мг до 200 мг у відповідності до конкретного призначення. В певних випадках рівні дози нижче нижньої межі, наведеної вище, можуть бути більш ніж адекватними, тоді як в інших випадках можуть використовуватись більш високі дози, не викликаючи ушкоджуючого побічного ефекту, наприклад коли розділити таку високу дозу на кілька менших доз і приймати їх впродовж доби. Введена кількість буде коливатись в залежності від конкретної величини  $IC_{50}$  використовуваної сполуки. У випадку комбінованої терапії, коли сполука за цим винаходом не є єдиною лікарською речовиною, може з'явитись можливість вводити менші кількості сполуки і все ще одержувати терапевтичний або профілактичний ефект.

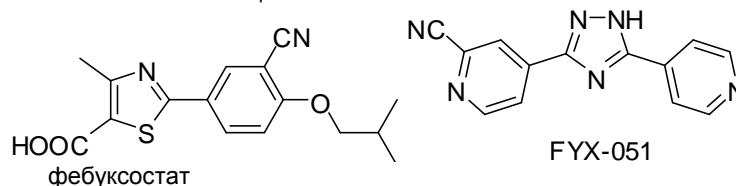
#### Комбінована терапія

Описані тут сполуки або їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, поліморфи, складні ефіри, таутомери і проліки можуть вводитись як єдина терапія. Описані тут сполуки або їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, поліморфи, складні ефіри, таутомери і проліки можуть також вводитись в комбінації з іншою терапією або терапіями.

Наприклад, терапевтичну ефективність однієї з описаних тут сполук можна посилити введенням ад'юванту (тобто, сам по собі ад'ювант може принести тільки мінімальну терапевтичну користь, але в комбінації з іншим терапевтичним агентом загальна терапевтична користь для індивіда посилюється). Або, тільки задля прикладу, корисний ефект для індивіда може посилитись при введенні однієї з описаних тут сполук з іншим терапевтичним агентом (що також включає схему лікування), який також приносить терапевтичну користь. Тільки задля прикладу, в лікуванні подагри, яке передбачає введення однієї з описаних тут сполук, можна одержати посилений терапевтичний ефект, якщо додатково призначити індивіду інший терапевтичний агент для лікування подагри. Або, наприклад, коли одним з побічних ефектів у індивіда після прийому однієї з описаних тут сполук є нудота, було б корисно в комбінації з цією сполукою вводити препарат проти нудоти. Така додаткова терапія або терапії можуть включати, без обмеження, фізіотерапію, психотерапію, променеву терапію, накладання компресів на уражену ділянку, спокій, дієту і т.п. Незалежно від хвороби, розладу або стану, які лікуються, загальна користь для індивіда може бути адитивною від двох терапій або терапевтичних агентів або може досягатись синергічний ефект.

В тих випадках, коли описані тут сполуки вводяться в комбінації з іншими терапевтичними агентами, описані тут сполуки не обов'язково мають вводитись в тій самій фармацевтичній композиції, що й інші терапевтичні агенти, і через різні фізичні і хімічні характеристики може вводитись іншим шляхом. Наприклад, такі сполуки/композиції можуть вводитись орально для створення і підтримання потрібних рівнів у крові, тоді як другий терапевтичний агент може вводитись внутрішньовенно. Описані тут сполуки можуть вводитись одночасно (наприклад, в той самий час, суттєво в той самий час або за тим самим протоколом лікування), послідовно або окремо від інших терапевтичних агентів. Початкове введення може здійснюватись згідно зі встановленим протоколом, відомим в цій галузі, а потім на основі спостережуваних ефектів досвідчений клініцист може модифікувати дозу, спосіб введення і інтервали введення.

Конкретний вибір сполуки і іншого терапевтичного агента буде залежати від діагнозу лікарів, які лікують, і їх судження стосовно стану індивіда і відповідного протоколу лікування. В певних варіантах здійснення додатковим агентом є інгібітор URAT 1, інгібітор ксантин-оксидази, ксантин дегідрогеназа, інгібітор ксантин-оксидоредуктази, інгібітор пурин-нуклеозид-фосфорилази (PNP), інгібітор транспортеру сечової кислоти, інгібітор транспортера глюкози (GLUT), інгібітор GLUT-9, родина 2 переносників розчиненої речовини (полегшений транспортер глюкози), інгібітор члена 9 (SLC2A9), інгібітор транспортера органічних аніонів (OAT), інгібітор OAT-4 або їх комбінації. В певних випадках URAT 1 є іонообмінником, який опосередковує транспортування урату в проксимальному каналці. В певних випадках URAT 1 обмінює урат в проксимальному каналці на лактат і нікотинат. В певних випадках ксантиноксидаза окислює гіпоксантин до ксантину, а потім до сечової кислоти. В певних випадках ксантин-дегідрогеназа каталізує перетворення ксантину,  $\text{NAD}^+$  і  $\text{H}_2\text{O}$  на урат,  $\text{NADH}$  і  $\text{H}^+$ . В певних варіантах здійснення додатковим агентом є алопуринол, фебуксостат, (2-(3-ціано-4-ізобутоксифеніл)-4-метил-1,3-тіазол-5-карбонова кислота), FYX-051 (4-(5-піридин-4-іл-1H-[1,2,4]тріазол-3-іл)піридин-2-карбонітрил), пробенецид, сульфінпіразон, бензбромарон, ацетамінофен, стероїди, нестероїдні протизапальні препарати (NSAID), адренокортикотропний гормон (ACTH), колхіцин, глюкокортикоїд, адроген, інгібітор Cox-2, агоніст PPAR, напроксен, севеламер, сібутмаїн, троглітазон, проглітазон, другий агент, що знижує рівень сечової кислоти, лозартан, фібринова кислота, бензіодарон, саліцилат, анлодипін, вітамін С або їх комбінації.



#### Хвороби

Описаними тут є способи лікування хвороби у індивіда, страждаючого від вказаної хвороби, які включають введення вказаному індивіду ефективної кількості композиції, що містить описану тут сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, поліморф, ефір, таутомер або проліки.

Також описаними тут є способи попередження або відстрочення початку хвороби у індивіда з ризиком розвитку вказаної хвороби, які включають введення вказаному індивіду ефективної для попередження або відстрочення початку вказаної хвороби кількості композиції, що містить описану тут сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, поліморф, ефір, таутомер або проліки.

Також описаними тут є способи профілактики або лікування будь-якої хвороби або розладу, в яких відіграють роль аномальні рівні сечової кислоти, включаючи, без обмеження: гіперурікемію, подагру, подагричний артрит, запальний артрит, хвороба нирок, нефролітіаз (камінці в нирках), запалення суглобів, відкладання кристалів урату в суглобах, уролітіаз (утворення конкрементів в сечовому тракті), відкладання кристалів урату в нирковій паренхімі, синдром Леша-Ніхана, синдром Келлі-Зигмлера, напад подагри, подагричне відкладання солей, ниркову недостатність або їх комбінації, у людини або іншого ссавця. Описані тут способи поширюються на таке застосування і на використання таких сполук для виготовлення медикаментів для лікування таких хвороб і розладів. Крім того, описані тут способи поширюються на введення людині ефективної кількості описаної тут сполуки для лікування будь-якої такої хвороби або розладу.

Індивіди, яких можна лікувати описаними тут сполуками або їх фармацевтично прийнятною сіллю, ефіром, проліками, сольватом, гідратом або похідним вказаних сполук у відповідності до способів за цим винаходом, включають, наприклад, індивідів, яким поставлено діагноз подагри, подагричного артриту, запального артриту,

хвороби нирок, нефролітазу (камінці в нирках), запалення суглобів, відкладання кристалів урату в суглобах, уролітазу (утворення конкрементів в сечовому тракті), відкладання кристалів урату в нирковій паренхімі, синдрому Леша-Ніхана, синдрому Келлі-Зигмільєра, нападу подагри, подагричного відкладання солей, ниркової недостатності або їх комбінації.

В певних варіантах здійснення індивіду, що має аномальний рівень сечової кислоти, вводять кількість щонайменше однієї описаної тут сполуки, достатньої для того, щоб модулювати аномальний рівень сечової кислоти (наприклад, до рівня, прийнятного з медичної точки зору). В певних варіантах здійснення індивіду, якого лікують описаними тут сполуками, демонструє аномальні рівні сечової кислоти, коли рівні сечової кислоти у крові перевищують межі, прийнятні з медичної точки зору (тобто, демонструє гіперурікемію). В певних варіантах здійснення індивіду, якого лікують описаними тут сполуками, демонструє аномальні рівні сечової кислоти, коли рівні сечової кислоти у крові перевищують 360 мкмоль/л (6 мг/дл) для жінок або 400 мкмоль/л (6,8 мг/дл) для чоловіків. В певних варіантах здійснення індивіду, якого лікують описаними тут сполуками, демонструє аномальні рівні сечової кислоти, коли рівні сечової кислоти у сечі перевищують межі, прийнятні з медичної точки зору (тобто, демонструє гіперурікозурію). В певних варіантах здійснення індивіду, якого лікують описаними тут сполуками, демонструє аномальні рівні сечової кислоти, коли рівні сечової кислоти у сечі перевищують 800 мг/день для чоловіків і 750 мг/день для жінок.

В певних варіантах здійснення індивіду, якого лікують описаними тут сполуками, (1) демонструє аномальні рівні сечової кислоти і (2) страждає від серцево-судинного розладу. В певних варіантах здійснення індивіду, якого лікують описаними тут сполуками, (1) демонструє аномальні рівні сечової кислоти і (2) страждає від аневризми, стенокардії; атеросклерозу; інсульту; цереброваскулярної хвороби; застійної серцевої недостатності; хвороби коронарних артерій; та/або інфаркту міокарда. В певних варіантах здійснення індивіду, якого лікують описаними тут сполуками, (1) демонструє аномальні рівні сечової кислоти і (2) має (а) рівень С-реактивного білка (CRP), який перевищує приблизно 3 мг/л; (б) рівень гомоцистеїну, який перевищує приблизно 15,9 ммоль/л; (с) рівень ліпопротеїнів низької щільності (LDL), який перевищує приблизно 160 мг/дл; (д) рівень ліпопротеїнів високої щільності (HDL) менше приблизно 40 мг/дл; та/або (е) рівень креатиніну в сироватці, який перевищує приблизно 1,5 мг/дл.

В певних варіантах здійснення індивіду, якого лікують описаними тут сполуками, (1) демонструє аномальні рівні сечової кислоти і (2) страждає від діабету. В певних варіантах здійснення індивіду, якого лікують описаними тут сполуками, (1) демонструє аномальні рівні сечової кислоти і (2) страждає від діабету типу I. В певних варіантах здійснення індивіду, якого лікують описаними тут сполуками, (1) демонструє аномальні рівні сечової кислоти і (2) страждає від діабету типу II. В певних варіантах здійснення індивіду, якого лікують описаними тут сполуками, (1) демонструє аномальні рівні сечової кислоти і (2) страждає від втрати бета-клітин острівців Лангерганса в підшлунковій залозі. В певних варіантах здійснення індивіду, якого лікують описаними тут сполуками, (1) демонструє аномальні рівні сечової кислоти і (2) страждає від резистентності до інсуліну та/або зниженої чутливості до інсуліну. В певних варіантах здійснення індивіду, якого лікують описаними тут сполуками, (1) демонструє аномальні рівні сечової кислоти і (2) має (а) рівень глюкози в плазмі натще  $\geq 126$  мг/дл; (б) вміст глюкози в плазмі крові  $\geq 200$  мг/дл через 2 години після тесту на переносимість глюкози; та/або (с) симптоми гіперглікемії і випадкові рівні глюкози в плазмі  $\geq 200$  мг/дл (11,1 ммоль/л).

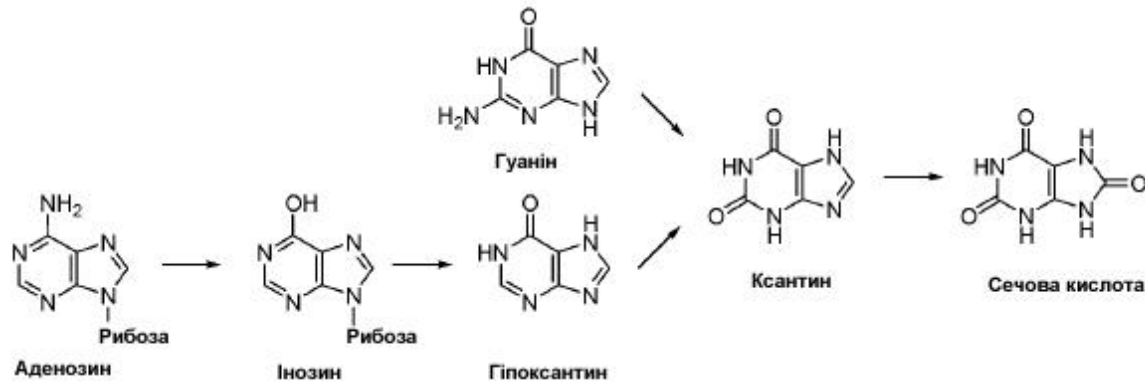
В певних варіантах здійснення індивіду, якого лікують описаними тут сполуками, (1) демонструє аномальні рівні сечової кислоти і (2) страждає від метаболічного синдрому. В певних варіантах здійснення індивіду, якого лікують описаними тут сполуками, (1) демонструє аномальні рівні сечової кислоти і (2) страждає від (а) цукрового діабету, погіршеної переносимості глюкози, аномального рівня глюкози натще та/або резистентності до інсуліну; (б) щонайменше двох з (i) тиску крові  $\geq 140/90$  мм рт.ст.; (ii) дизліпідемії: тригліцериди (TG):  $\geq 1,695$  ммоль/л і вмісту холестерину, зв'язаного з ЛПП високої щільності (HDL-C)  $\leq 0,9$  ммоль/л (у чоловіків),  $\leq 1,0$  ммоль/л (у жінок); (iii) центрального ожиріння: відношення об'ємів талія: стегна  $> 0,90$  (у чоловіків);  $> 0,85$  (у жінок), та/або індексу маси тіла  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>; і (iv) мікроальбумінурії: показник швидкості екскреції альбуміну з сечі  $\geq 20$  мг/хв. або відношення альбумін:креатинін  $\geq 30$  мг/г. В певних варіантах здійснення індивіду, якого лікують описаними тут сполуками, (1) демонструє аномальні рівні сечової кислоти і (2) страждає від резистентності до інсуліну (тобто, максимально 25%-ний вміст інсуліну натще у не діабетиків) і (б) щонайменше двох з (i) центрального ожиріння: об'єм талії  $\geq 94$  см (у чоловіків),  $\geq 80$  см (у жінок); (ii) дизліпідемії: TG  $\geq 2,0$  ммоль/л та/або HDL-C  $< 1,0$  ммоль/л або вони лікувались від дизліпідемії; (iii) гіпертонії: тиск крові  $\geq 140/90$  мм рт.ст. або приймає засоби від тиску; і (iv) рівень глюкози в плазмі натще  $\geq 6,1$  ммоль/л. В певних варіантах здійснення індивіду, якого лікують описаними тут сполуками, (1) демонструє аномальні рівні сечової кислоти і (2) має щонайменше три показника з наступних: (а) збільшений об'єм талії: чоловіки  $\geq 40$  дюймів і  $\geq 35$  дюймів (жінки); (б) підвищений рівень тригліцеридів:  $\geq 150$  мг/дл; (с) знижений рівень HDL:  $< 40$  мг/дл (чоловіки) і  $< 50$  мг/дл (жінки); (д) підвищений кров'яний тиск:  $\geq 130/85$  мм рт.ст або прийом засобів від тиску; і (е) підвищений рівень глюкози натще:  $\geq 100$  мг/дл (5,6 ммоль/л) або прийом засобів від гіперглікемії.

В певних варіантах здійснення індивіду, якого лікують описаними тут сполуками, (1) демонструє аномальні рівні сечової кислоти і (2) страждає від хвороби нирок або ниркової недостатності. В певних варіантах здійснення індивіду, якого лікують описаними тут сполуками, (1) демонструє аномальні рівні сечової кислоти і (2) має олігурію (зниженої продукції сечі). В певних варіантах здійснення індивіду, якого лікують описаними тут сполуками, (1) демонструє аномальні рівні сечової кислоти і (2) продукує менше ніж 400 мл сечі за добу (дорослі), продукує менше ніж 0,5 мл/кг/год. (діти) або продукує менше ніж 1 мл/кг/год. (немовлята).

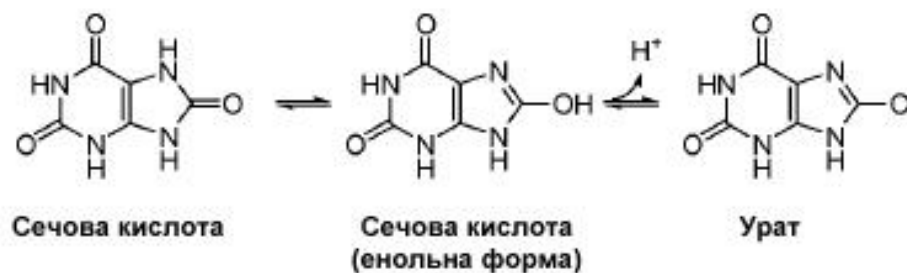
#### Сечова кислота

В певних випадках пурини (аденін, гуанін), похідні від продуктів харчування або тканинного обміну (клітинні нуклеотиди піддаються постійному метаболізму), катаболізуються у людей до свого кінцевого продукту окислення – сечової кислоти. В певних випадках гуанін окислюється до ксантину, який, в свою чергу, окислюється далі під дією ксантиноксидази до сечової кислоти; аденозин перетворюється на інозит, який окислюється далі до гіпоксантину. В певних випадках ксантиноксидаза окислює гіпоксантин до ксантину і далі

до сечової кислоти. В певних випадках, як частина зворотного процесу, фермент гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансфераза (HGPRT) відновлює гуанін і гіпоксантин.



В певних випадках кето-форма сечової кислоти знаходиться в рівновазі з фенольною формою, яка втрачає протон при фізіологічних значеннях рН з утворенням урату. В певних випадках (наприклад, в умовах сироватки (рН 7,40; 37°C)) приблизно 98% сечової кислоти іонізується як сіль монанатрію урат. В певних випадках урат є сильним відновлювальним агентом і сильним антиоксидантом. У людей близько половини антиоксидантної здатності плазми приходить на сечову кислоту.



В певних випадках більша частина сечової кислоти розчиняється у крові і попадає в нирки, де вона виділяється шляхом гломерулярної фільтрації і каналцевої секреції. В певних випадках значна фракція сечової кислоти реабсорбується нирковими каналцями. Одна з характерних особливостей транспортної системи сечової кислоти полягає в тому, що, хоча основною функцією ниркових каналців є реабсорбція сечової кислоти, її молекула і декретується, і реабсорбується при проходженні через нефрон. В певних випадках реабсорбція домінує в сегментах S1 і S3 проксимального каналця, а секреція домінує в сегменті S2. В певних випадках такий транспорт в двох напрямках має своїм результатом те, що препарати, які пригнічують транспорт сечової кислоти, швидше знижують, ніж підвищують, екскрецію сечової кислоти, погіршуючи їх терапевтичну ефективність. В певних випадках нормальні рівні сечової кислоти у дорослих людей (5,1 +/- 0,93 мг/дл) є близькими до межі розчинності урату (~7 мг/дл при 37°C), що створює делікатний фізіологічний баланс урату. В певних випадках нормальний інтервал вмісту сечової кислоти у жінок приблизно на 1 мг/дл нижчий, ніж у чоловіків.

#### Гіперурікемія

В певних випадках гіперурікемія характеризується рівнем сечової кислоти в крові, який перевищує нормальний і підтримується впродовж тривалих періодів часу. В певних випадках підвищений рівень урату в крові може обумовлюватись збільшеною продукцією сечової кислоти (~10-20%) та/або зменшеною нирковою екскрецією сечової кислоти (~80-90%). В певних випадках причини гіперурікемії можуть включати:

- Ожиріння/збільшення маси тіла
- Надлишкове вживання алкоголю
- Надлишкове споживання пуринів з продуктами харчування (моллюски, ракоподібні, ікра риби, гребінці, чечевиця, боби, червоне м'ясо, особливо мізки, нирки, рубець, печінка)
- Певні лікарські препарати, включаючи аспірин в низьких дозах, диуретики, ніацин, циклоспорин, піразинамід, етамбутол, деякі ліки від високого тиску і деякі протиракові хіміотерапевтичні препарати, імуносупресиви і цитотоксичні агенти.
- Особливі патологічні стани, особливо пов'язані з високою швидкістю обміну клітин (такі як злоякісні новоутворення, лейкоз, лімфома або псоріаз), а також ті, які характеризуються високим кров'яним тиском, аномальним рівнем гемоглобіну, гемолітичною анемією, анемією серпоподібних клітин, різними нефропатіями, мієлопроліферативними і лімфопроліферативними розладами, гіперпаратирозом, хворобою нирок, стани, пов'язані з резистентністю до інсуліну і цукровим діабетом, і стани, пов'язані з пересадкою органів і можливою хворобою серця.
- Успадкована ензимопатія.
- Аномальна функція нирок (наприклад, підвищений обмін АТФ, зменшена гломерулярна фільтрація урату).
- Вплив свинцю (отруєння свинцем або «сатурнізм»).

В певних випадках гіперурікемія може бути безсимптомною, хоча і пов'язаною з наступними станами:

- Подагра
- Подагричний артрит
- Каміні сечової кислоти в сечовому тракті (уролітіаз)

- Відкладання сечової кислоти в м'якій тканині (тофи)
- Відкладання сечової кислоти в нирках (уратна нефропатія)
- Порушена функція нирок з можливим розвитком хронічної і гострої ниркової недостатності

## ПОДАГРА

### Поширеність

Частота подагри збільшилась за останні два десятиліття, і в США подагрою вражені цілих 2,7% населення віком 20 років і старше, що становить понад 5,1 мільйона дорослих американців. Подагра зустрічається у чоловіків частіше, ніж у жінок (3,8% або 3,4 млн. чоловіків і 1,6% або 1,7 млн. жінок), звичайно вражаючи чоловіків після 40 і 50 років (хоча напади подагри можуть з'являтися після настання статевої зрілості, коли підвищуються рівні сечової кислоти). Зростання поширеності подагри з 2,9 до 5,2 випадків на 1000 чоловік спостерігалось в період з 1990 по 1999 роки, при цьому більшість випадків траплялись у людей старших 65 років. Напади подагри є більш поширеними у жінок після менопаузи. В певних випадках подагра є однією з найпоширеніших форм артриту – на її долю приходить біля 5% всіх випадків артриту. В певних випадках ниркова недостатність і уролітіаз трапляються у 10-18% індивідів з подагрою і є поширеною причиною захворюваності і смертності від цієї хвороби.

### Основні причини

В більшості випадків подагра асоціюється з гіперурікемією. В певних випадках індивіди, що страждають на подагру, екскретують приблизно на 40% менше сечової кислоти, ніж індивіди без подагри, для будь-якої даної концентрації урату в плазмі. В певних випадках рівні урату підвищуються до досягнення точки насичення. В певних випадках при досягненні точки насичення відбувається преципітація кристалів урату. В певних випадках ці затверділі кристалізовані відкладення (тофи) утворюються в суглобах і шкірі, викликаючи запалення суглобів (артрит). В певних випадках відкладення з'являються в суглобовій рідині (синовіальній рідині) та/або в суглобовій оболонці (синовіальній вистилці). Поширеними зонами для таких відкладень є великі пальці ноги, ступні, лікті і кисті рук (рідше ці зони включають вуха і очі). В певних випадках шкіра навколо враженого суглоба стає червоною і блискучою і при цьому чутливою і болісною при торканні. В певних випадках частота нападів подагри зростає. В певних випадках гострі напади подагри без лікування призводять до постійного пошкодження суглобів і інвалідності. В певних випадках відкладання урату в тканинах приводить до: гострого запального артриту, хронічного артриту, відкладання кристалів урату в нирковій паренхімі та уролітіазу. В певних випадках частота подагричного артриту зростає 5-кратно у індивідів з рівнями урату в сироватці від 7 до 8,9 мг/дл і 50-кратно у індивідів з рівнями урату в сироватці > 9 мг/дл (530 мкмоль/л). В певних випадках у індивідів з подагрою розвивається ниркова недостатність і кінцева стадія хвороби нирок (тобто, «подагрична нефропатія»). В певних випадках подагрична нефропатія характеризується хронічною інтерстиціальною нефропатією, чому сприяє медулярне відкладання мононатрію урату.

В певних випадках перебіг подагри включає болісні напади гострого моноартикулярного запального артриту, відкладання кристалів урату в суглобах, відкладання кристалів урату в нирковій паренхімі, уролітіаз (утворення конкременту в сечовому тракті) і нефролітіаз (утворення каменів в нирках). В певних випадках вторинна подагра трапляється у індивідів, страждаючих на рак, особливо лейкемію, і у тих, хто має захворювання крові (наприклад, поліцитемію, мієлоїдну метаплазію і т.п.).

### Симптоми

В певних випадках напади подагри розвиваються дуже швидко, часто перший напад трапляється вночі. В певних випадках симптоми включають раптовий сильний біль в суглобах і дуже сильну чутливість в ділянці суглобів, опухання суглобів і появу блискучої червоної шкіри навколо суглобів. В певних випадках напади бувають нечасто і тривають 5-10 днів, причому між нападами симптоми відсутні. В певних випадках напади стають частішими і можуть тривати довше, особливо тоді, коли стан не контролюється. В певних випадках напади призводять до пошкодження враженого суглобу (суглобів), викликаючи ригідність, опухання, обмежену рухливість та/або стійкий біль від слабкого до помірного.

### Лікування

В певних випадках подагру лікують шляхом зменшення продукції сечової кислоти. В певних випадках подагру лікують шляхом збільшення екскреції сечової кислоти. В певних випадках подагру лікують з використанням URAT 1, ксантин-оксидази, ксантин-дегідрогенази, ксантин-оксоредуктази, інгібітору пурин-нуклеозид-фосфорилази (PNP), інгібітору транспортера сечової кислоти (URAT), інгібітору транспортера глюкози (GLUT), інгібітору GLUT-9, родини 2 переносників розчиненої речовини (полегшений транспортер глюкози), інгібітору члена 9 (SLC2A9), інгібітору транспортера органічних аніонів (OAT), інгібітору OAT-4 або їх комбінацій. Загалом, метою лікування подагри є: i) зменшення болю, опухання і тривалості гострого нападу і ii) профілактика наступних нападів і пошкодження суглобів. В певних випадках напади подагри успішно лікують з використанням комбінованої терапії. В певних випадках подагра являє собою одну з найбільш виліковних форм артриту.

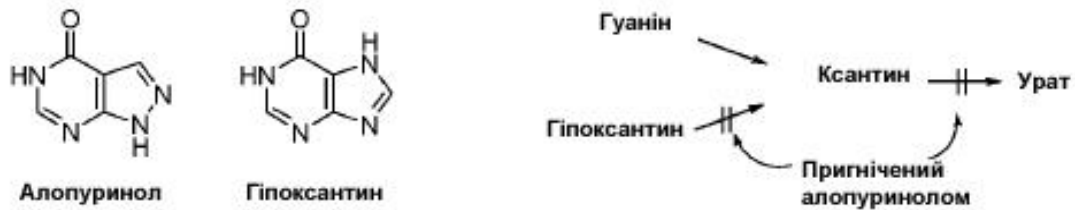
i) Лікування нападу подагри. В певних випадках біль і опухання суглобу, пов'язані з гострим нападом подагри, можна лікувати такими лікарськими препаратами, як ацетаминофен, стероїди, нестероїдні протизапальні препарати (NSAIDs), адренкортикотропний гормон (ACTH) або колхіцин. В певних випадках правильна медикація контролює подагру в межах 12-24 годин, і лікування припиняється через кілька днів. В певних випадках медикація використовується в поєднанні з відпочинком, збільшеним вживанням рідини, обгортанням з льодом, підніманням та/або оберіганням враженої ділянки (ділянок). В певних випадках вказані методи лікування не запобігають рецидивним нападам і не впливають на основний розлад – порушений метаболізм сечової кислоти.

ii) Профілактика майбутніх нападів. В певних випадках зниження рівня сечової кислоти в сироватці нижче рівня насичення є метою профілактики майбутніх нападів подагри. В певних випадках це досягається шляхом зменшення продукції сечової кислоти (наприклад, алопуринолом) або збільшення екскреції сечової кислоти за



допомогою засобів, які сприяють виведенню сечової кислоти (наприклад, пробенецид, сульфінпіразон, бензбромарон).

В певних випадках алопуринол пригнічує утворення сечової кислоти, знижуючи рівні сечової кислоти в сироватці і в сечі, і стає повністю ефективним через 2-3 місяці.



В певних випадках алопуринол є структурним аналогом гіпоксантину (відрізняючись тільки положенням атомів вуглецю і азоту в позиціях 7 і 8), який інгібує дію ксантиноксидази, ферменту, що відповідає за перетворення гіпоксантину і ксантину на сечову кислоту. В певних випадках він метаболізується з утворенням відповідного аналога ксантину алоксантину (оксипуринолу), який також являється інгібітором ксантиноксидази. В певних випадках алоксантин, хоча він і більш активний в інгібуванні ксантиноксидази, фармацевтично є менш прийнятним через низьку оральну біодоступність. В певних випадках повідомлялось про летальні реакції при застосуванні алопуринолу, пов'язані з гіперчутливістю, пригніченням кісткового мозку, гепатитом і васкулітом. В певних випадках частота побічних ефектів може досягати 20% серед всіх індивідів, які лікувались цим препаратом. Лікування розладів метаболізму сечової кислоти суттєво не просунулось впродовж двох десятиліть після введення алопуринолу.

В певних випадках агенти, які сприяють виведенню сечової кислоти (наприклад, пробенецид, сульфінпіразон, бензбромарон), збільшують екскрецію сечової кислоти. В певних випадках пробенецид викликає збільшення секреції сечової кислоти нирковими канальцями і, коли використовується хронічно, мобілізує запаси урату в організмі. В певних випадках у 25-50% індивідів, які лікувались пробенецидом, не вдається досягти зниження рівня сечової кислоти в сироватці < 6 мг/дл. В певних випадках нечутливість до пробенециду є результатом непереносимості препарату, одночасного прийому саліцилатів і порушеної функції нирок. В певних випадках у третини індивідів розвивається непереносимість до пробенециду. В певних випадках введення агентів, що збільшують екскрецію сечової кислоти також має своїм результатом утворення камінців у сечовому міхурі, непрохідності шлунково-кишкового тракту, жовтяниці і анемії.

#### Отруєння свинцем або «сатурнізм»

В певних випадках надлишкове піддавання дії свинцю (отруєння свинцем або сатурнізм) призводить до «свинцевої подагри», індукованої свинцем гіперурікемії, через пригнічення свинцем канальцевого транспорту урату з наступним зниженням екскреції сечової кислоти нирками. В певних випадках більше ніж 50% індивідів, страждаючих свинцевою нефропатією, страждають від подагри. В певних випадках гострі напади свинцевої подагри в коліні трапляються частіше, ніж у великому пальці ноги. В певних випадках хвороба нирок є частішою і більш тяжкою в разі свинцевої подагри, ніж при первинній подагрі. В певних випадках лікування полягає у виключенні подальшої дії свинцю на індивіда, застосуванні хелатуючих агентів для видалення свинцю і контролі гострого подагричного артриту і гіперурікемії. В певних випадках свинцева подагра характеризується менш частими нападами, ніж первинна подагра. В певних випадках асоційована зі свинцем подагра трапляється у жінок перед вступом у менопаузу, що не є характерним для подагри, не пов'язаної зі свинцем.

#### Синдром Леша-Ніхана

В певних випадках синдром Леша-Ніхана (LNS або синдром Ніхана) вражає близько одного на 100000 живо народжених дітей. В певних випадках LNS викликається генетичним дефіцитом ферменту гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази (HGPRT). В певних випадках LNS представляє собою рецесивну хворобу за X-з'являним типом. В певних випадках LNS вже є присутнім у немовлят-хлопчиків при народженні. В певних випадках цей розлад призводить до тяжкої подагри, поганого контролю за м'язами і помірного розумового відставання, яке проявляється в перший рік життя немовляти. В певних випадках цей розлад призводить також до самокалічення (наприклад, кусання губ, пальців, мотання головою), яке починається на другому році життя. В певних випадках цей розлад призводить також до опухання суглобів, як при подагрі, і до серйозних проблем з нирками. В певних випадках цей розлад викликає неврологічні симптоми, включаючи гримасування, мимовільні корчі і повторні рухи руками і ногами, які нагадують рухи. Спостережувані в разі хвороби Хантінгтона. Прогноз для індивідів з LNS є несприятливим. В певних випадках очікувана тривалість життя у індивідів з LNS, які не лікуються, становить менше ніж приблизно 5 років. В певних випадках очікувана тривалість життя у індивіда з LNS, який лікується, перевищує приблизно 40 років.

#### Гіперурікемія та інші хвороби

В певних випадках гіперурікемію виявляють у індивідів з серцево-судинною хворобою та/або хворобою нирок. В певних випадках гіперурікемію виявляють у індивідів з прегіпертензією, гіпертензією, підвищеною проксимальною реабсорбцією натрію, мікроальбумінурією, протеїнурією, хворобою нирок, ожирінням, гіпертригліцеридемією, низьким рівнем холестерину ліпопротеїнів високої щільності, гіперінсулініемією, гіперлептинемією, гіпоадипонектинемією, хворобою периферичних, коронарних і сонних артерій, атеросклерозом, застійною серцевою недостатністю, інсультом, синдромом лізису пухлини, ендотеліальною дисфункцією, окислювальним стресом, підвищеними рівнями реніну, підвищеними рівнями ендотеліну та/або підвищеними рівнями С-реактивного білка. В певних випадках гіперурікемію виявляють у індивідів з ожирінням (наприклад, центральним ожирінням), високим кров'яним тиском, гіперліпідемією та/або зниженою переносимістю глюкози натще. В певних випадках гіперурікемію виявляють у індивідів з метаболічним синдромом. В певних випадках подагричний артрит є показником підвищеного ризику розвитку гострого

інфаркту міокарда. В певних варіантах здійснення введення описаних тут сполук індивіду є корисним для зменшення ймовірності клінічної події, асоційованої з хворобою або станом, пов'язаними з гіперурікемією, включаючи, без обмеження, прегіпертензію, гіпертензію, підвищену проксимальну реабсорбцію натрію, мікроальбумінурію, протеїнурію, хворобу нирок, ожиріння, гіпертригліцеридемію, низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності, гіперінсулінемію, гіперлептинемію, гіпоадипонектинемію, хворобу периферичних, коронарних і сонних артерій, атеросклероз, застійну серцеву недостатність, інсульт, синдром лізису пухлини, ендотеліальну дисфункцію, окислювальний стрес, підвищені рівні реніну, підвищені рівні ендотеліну та/або підвищені рівні С-реактивного білка.

В одному варіанті здійснення пропонується спосіб лікування або профілактики стану, що характеризується аномальними рівнями сечової кислоти в тканинах або органах у індивіда, який включає введення цьому індивіду ефективної кількості сполуки формули (I). В іншому варіанті здійснення пропонується спосіб, в якому таким станом є подагра, рецидивний напад подагри, подагричний артрит, гіперурікемія, гіпертензія, серцево-судинна хвороба, коронарна хвороба серця, синдром Леша-Ніхана, синдром Келлі-Зігмлера, хвороба нирок, камінці в нирках, ниркова недостатність, запалення суглобів, артрит, уролітіаз, отруєння свинцем (свинцева подагра), гіперпаратирозидизм, псоріаз, саркоїдоз, дефіцит гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази (HPRT) або їх комбінація. В іншому варіанті здійснення пропонується спосіб, в якому таким станом є подагра.

В іншому варіанті здійснення пропонується спосіб, який додатково включає введення другого агента, ефективного в лікуванні подагри. В іншому варіанті здійснення пропонується спосіб, в якому цим другим агентом є інгібітор URAT 1, інгібітор ксантиноксидази, ксантин-дегідрогеназа, інгібітор ксантин-оксидоредуктази або їх комбінація. В іншому варіанті здійснення пропонується спосіб, в якому другим агентом є алопуринол, фебуксостат, FTX-051 або їх комбінації.

В певних варіантах здійснення описані тут сполуки вводяться індивіду, страждаючому від хвороби або стану, які вимагають лікування сполукою, що є диуретиком. В певних варіантах здійснення описані тут сполуки вводяться індивіду, страждаючому від хвороби або стану, які вимагають лікування сполукою, що є диуретиком, де цей диуретик викликає затримування урату в нирках. В певних варіантах здійснення згаданою хворобою або станом є застійна серцева недостатність або есенціальна гіпертензія.

В певних варіантах здійснення введення описаних тут сполук індивіду є корисним для поліпшення рухливості або поліпшення якості життя.

В певних варіантах здійснення введення описаних тут сполук індивіду є корисним для лікування або зменшення побічних ефектів при лікуванні раку.

В певних варіантах здійснення введення описаних тут сполук індивіду є корисним для зменшення ниркової токсичності цис-платину.

#### Набори

Крім описаних тут сполук, композицій і способів, пропонуються набори для лікування розладів, таких як ті, що тут описувались. Такі набори містять сполуку, сполуки або композиції, описані тут, в контейнері і, необов'язково, інструкції, навчаючи користуванню набором у відповідності до різних способів і підходів, описаних тут. Такі набори можуть включати також інформацію, таку як посилання на наукову літературу, вкладиш в упаковку, результати клінічних випробувань та/або їх короткий виклад і т.п., які засвідчують або встановлюють дію та/або переваги композиції, та/або які описують дозування, введення, побічні ефекти, взаємодію з іншими лікарськими препаратами або іншу інформацію, корисну для провайдера медичної допомоги. Така інформація може базуватись на результатах різних досліджень, наприклад досліджень з використанням експериментальних тварин, включаючи моделі *in vivo*, і досліджень, що базуються на клінічних випробуваннях за участі людей. Описані тут набори пропонуються спеціалістам та/або поширюються серед спеціалістів, які здійснюють медичне обслуговування, включаючи лікарів, медсестер, фармацевтів, спеціалістів формулярної служби і т.п. У відповідності до певних варіантів здійснення, набори можуть пропонуватись безпосередньо споживачам.

Описані тут сполуки можуть застосовуватись для діагностики, а також як реагенти для досліджень. Наприклад, описані тут сполуки, окремо або в комбінації з іншими сполуками можуть застосовуватись як інструменти при проведенні диференціальних та/або комбінаторних аналізів для з'ясування характеру експресії генів в клітинах і тканинах. В якості одного не обмежуючого прикладу, характер експресії в клітинах або тканинах, оброблених однією або більше сполук, порівнюють з контрольними клітинами або тканинами, не обробленими сполуками, і одержані картини аналізують у відношенні диференційних рівнів експресії генів, які стосуються асоціації з хворобою, сигнального шляху, клітинної локалізації, рівня експресії, розміру, структури або функції досліджуваних генів. Ці аналізи можна здійснювати на стимульованих або нестимульованих клітинах і в присутності або за відсутності інших сполук, які впливають на картину експресії.

Крім того, що сполуки і препарати за цим винаходом є корисними для лікування людей, вони корисні також для ветеринарного лікування домашніх тварин, екзотичних тварин і сільськогосподарських тварин, включаючи ссавців, гризунів і т.п. Переважно, ці тварини включають коней, собак і кішок.

Приклади і препарати, представлені далі, ілюструють і описують сполуки за цим винаходом і способи приготування таких сполук. Має бути зрозумілим, що об'єм даного винаходу не обмежується жодним чином об'ємом наступних прикладів і препаратів. В наступних прикладах молекули з єдиним хіральним центром, коли не зазначається інше, існують у вигляді рацемічної суміші. Молекули з двома або більше хіральними центрами, коли не зазначається інше, існують у вигляді рацемічної суміші діастереомерів. Одиначні енантіомери/діастереомери можуть бути одержані методами, відомими спеціалістам в цій галузі.

#### ПРИКЛАДИ

##### 1. Хімічний синтез

Приклад 1: Приготування сполук формули (I-A)

Сполуки формули (I-A) можуть бути одержані у відповідності до загальних схем, наведених далі:

Схема I-A-a:

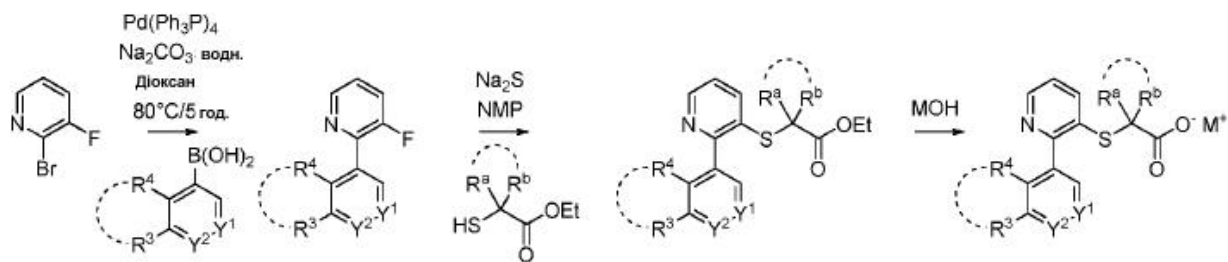
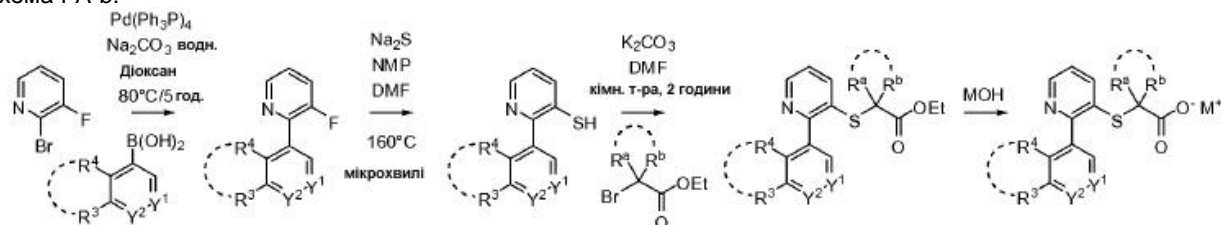
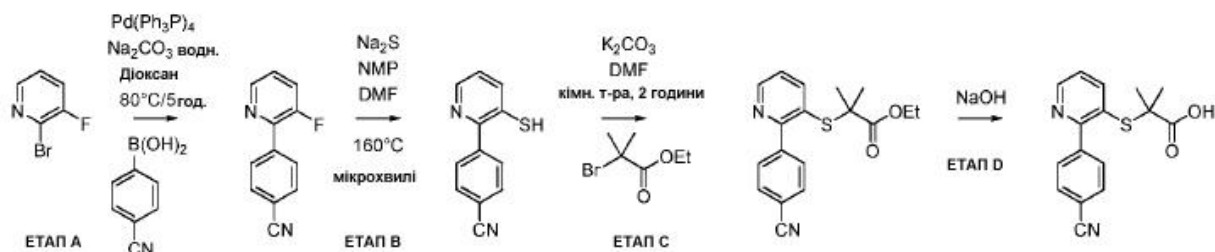


Схема I-A-b:



Приклад 1А: 2-(3-(4-ціанофеніл)піридин-3-ілтіо)-2-метилпропанова кислота



## Стадія А: 4-(3-фторпіридин-2-іл)бензонітрил

Суміш 2-бром-3-фторпіридину (1,05 г, 6,0 ммол), 4-ціанофенілборонової кислоти (0,882 г, 6,0 ммол),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,138 г, 0,12 ммол) і водного розчину карбонату натрію (2М, 6 мл) в діоксані (6 мл) піддавали дегазації впродовж 15 хвилин. Суміш герметизували, нагрівали до температури  $80^\circ\text{C}$  впродовж 12 годин, промили водою і екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушили над сульфатом магнію, концентрували і очистили методом хроматографії, щоб одержати 4-(3-фторпіридин-2-іл)бензонітрил (1,16 г, 89 %).

## Стадія В: 4-(3-меркаптопіридин-2-іл)бензонітрил

Суміш 4-(3-фторпіридин-2-іл)бензонітрилу (0,198 г, 1,0 ммол),  $\text{Na}_2\text{S}$  (0,39 г, 5 ммол), N-метилморфоліну (0,5 мл) і DMF (2 мл) нагрівали впродовж 30 хвилин до температури  $160^\circ\text{C}$  при опроміненні мікрохвилями. Після завершення реакції суміш промили водою і екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушили над сульфатом магнію, концентрували і очистили методом хроматографії, щоб одержати 4-(3-меркаптопіридин-2-іл)бензонітрил (0,18 г, 85 %).

## Стадія С: Етил-2-(2-(4-ціанофеніл)піридин-3-ілтіо)-2-метилпропаноат

Суміш 4-(3-меркаптопіридин-2-іл)бензонітрилу (0,18 г, 0,85 ммол), етил-2-бром-2-метилпропаноату (0,195 г, 1 ммол) і  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,138 г, 1,0 ммол) в DMF (2 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Після завершення реакції реакційну суміш промили водою і екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушили над сульфатом магнію, концентрували і очистили методом хроматографії, щоб одержати етил-2-(2-(4-ціанофеніл)піридин-3-ілтіо)-2-метилпропаноат (0,137 г, 49%).

## Стадія D: 2-(2-(4-ціанофеніл)піридин-3-ілтіо)-2-метилпропанова кислота

Суміш етил-2-(2-(4-ціанофеніл)піридин-3-ілтіо)-2-метилпропаноату (0,137 г, 0,42 ммол), водного розчину гідроокису натрію (1М, 1 мл) і метилового спирту (2 мл) перемішували при температурі  $60^\circ\text{C}$  впродовж 12 годин. Реакційну суміш концентрували для видалення метилового спирту, підкислили і відфільтрували, щоб одержати 2-(2-(4-ціанофеніл)піридин-3-ілтіо)-2-метилпропанову кислоту у вигляді порошку білого кольору (0,121 г, 96%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $25^\circ\text{C}$ ) 12,72 (bs, COOH), 8,71 ((d,  $J = 3,2$  Гц, 1H), 8,04 (d,  $J = 6,4$  Гц, 1H), 7,93 (d,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 7,77 (d,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 8,04 (dd,  $J = 6,4; 3,2$  Гц, 1H), 1,22 (s, 6H).

$m/z$  (M+1) 298,99

Приклади 1В-1V

Сполуки, наведені далі в таблиці, були одержані за методикою, описаною в прикладі 1А.

Приклад	Структура
1B	
1C	
1D	

1H	
1I	
1J	
1K	
1L	

1E	
1F	
1G	

1Q	
1R	
1S	
1T	
1U	

1M	
1N	
1O	
1P	

1V	
1W	

Приклад 2: Приготування сполук формули (I-B)

Сполуки формули (I-B) можуть бути одержані у відповідності до загальних схем, наведених далі:

Схема I-B-a:

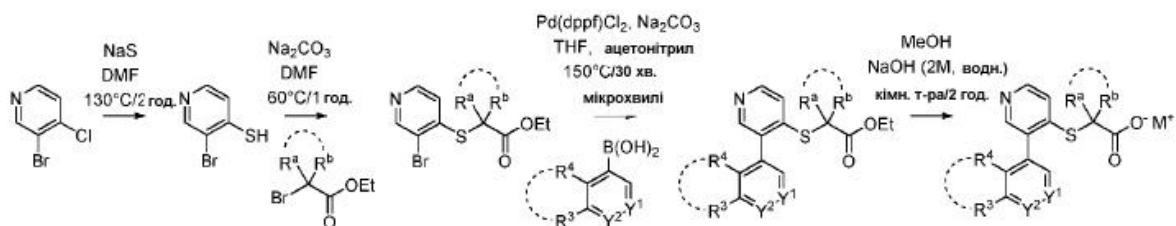


Схема I-B-b:

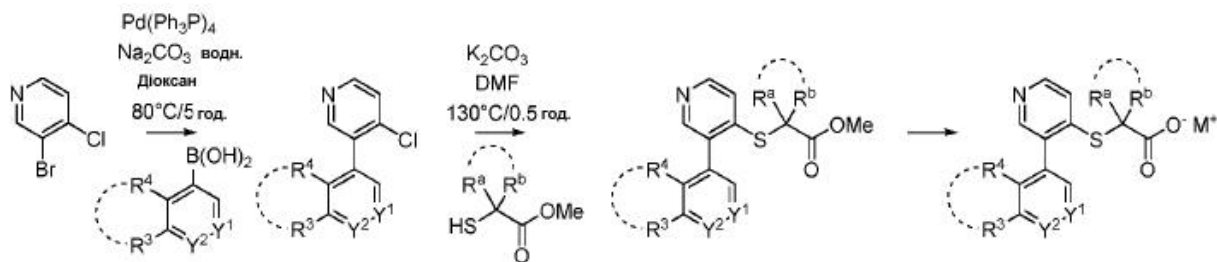
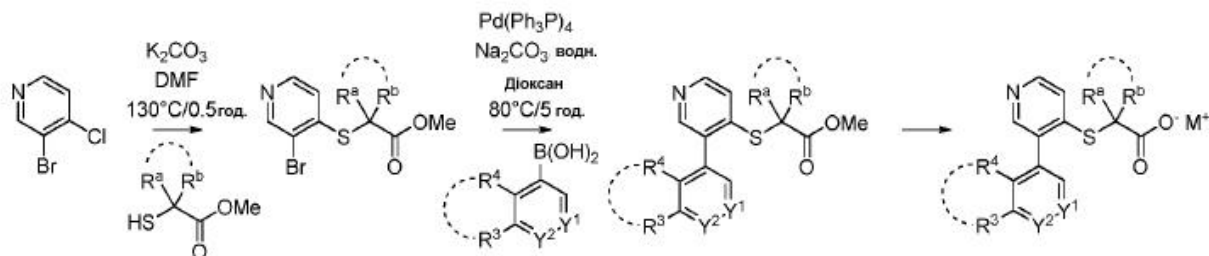
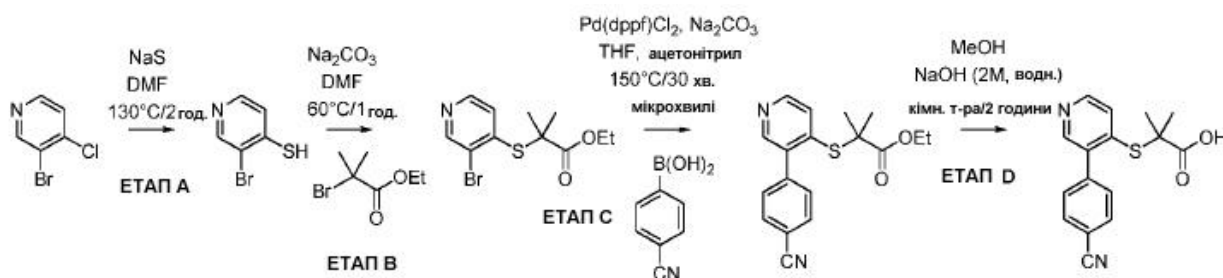


Схема I-B-c:



Приклад 2A: 2-(3-(4-ціанофеніл)піридин-4-ілтіо)-2-метилпропанова кислота



#### Стадія А: 3-бромпіридин-4-тіол

Суміш 3-бром-4-хлорпіридину (10,0 г, 52 ммол) і сульфіді натрію (12,2 г, 156 ммол) в DMF (100 мл) перемішували при температурі 130°C впродовж 2 годин. Поки реакційна суміш охолоджувалась на льодяній бані, додали краплями при енергійному перемішуванні водний розчин HCl (6N, 45 мл). Одержану пасту жовтого кольору концентрували в роторному випарнику на водяній бані (80°C) досуха. Одержану тверду речовину жовтого кольору екстрагували метиловим спиртом (4x50 мл), і об'єднані екстракти концентрували з одержанням твердого продукту жовтого кольору (9,5 г, 96 %).

#### Стадія В: Етил-2-(3-бромпіридин-4-ілтіо)-2-метилпропаноат

Суміш 3-бромпіридин-4-тіолу (стадія А, 4,75 г, 25 ммол), етил-2-бромізобутирату (9,75 г, 50 ммол) і карбонату натрію (7,95 г, 75 ммол) в DMF (50 мл) перемішували при температурі 60°C впродовж 1 години. Реакційну суміш розподілили між водою (100 мл) і етилацетатом (100 мл), органічний шар промили водою (2x100 мл) і насиченим розчином хлориду натрію (100 мл). Водні промивні розчини екстрагували етилацетатом (2x100 мл). Об'єднані органічні шари висушили над сульфатом натрію, концентрували і очистили методом хроматографії з нормальною фазою (градієнт 0-25% етилацетату в гексані) з одержанням етил-2-(3-бромпіридин-4-ілтіо)-2-метилпропаноата у вигляді олії блідо-жовтого кольору (6,6 г, 88%).

#### Стадія С: Етил-2-(3-(4-ціанофеніл)піридин-4-ілтіо)-2-метилпропаноат

До суміші 4-ціанофенілборонової кислоти (49 мг, 0,33 ммол) і Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (9 мг, 5% мол) додали розчин щойно очищеного етил-2-(3-бромпіридин-4-ілтіо)-2-метилпропаноату, одержаного на стадії В (67 мг, 0,22 ммол), в THF (1 мл), ацетонітрил (0,5 мл) і карбонат натрію (1M водн., 0,5 мл). Одержану суміш дегазували шляхом барботажу азоту впродовж 1 хвилини, після чого нагрівали до температури 150°C впродовж 30 хвилин при опроміненні мікрохвилями. Суміш помістили у картридж (5 г) з верхнім завантаженням фірми ISCO і вимивали з градієнтом 0-100% етилацетату в гексані в колонці фірми ISCO (12 г) з одержанням етил-2-(3-(4-ціанофеніл)піридин-4-ілтіо)-2-метилпропаноату (0,049 г, 70%).

#### Стадія D: 2-(3-(4-ціанофеніл)піридин-4-ілтіо)-2-метилпропанова кислота

До етил-2-(3-(4-ціанофеніл)піридин-4-ілтіо)-2-метилпропаноату (стадія С, 49 мг, 0,1 ммол) додали метанол (0,8 мл) і гідроокис натрію (2 М, водна, 0,8 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Об'єм продукту зменшили (до ~ 0,8 мл) в роторному випарнику. До залишку додали HCl (6 N водний розчин) при перемішуванні до досягнення pH рівного 6, що привело до утворення білого осаду, який відділили фільтруванням. Твердий продукт промили водою (6x1 мл), висушили на повітрі впродовж 1 години, а потім під вакуумом (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) впродовж ночі з одержанням порошку білого кольору (28 мг, 64%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ чнм 1,46 (s, 6 H), 7,44 (d, J=5,39 Гц, 1 H), 7,60 – 7,70 (m, 2 H), 7,98 (d, J=8,29 Гц, 2 H), 8,44 (s, 1 H), 8,56 (d, J=5,18 Гц, 1 H), 13,14 (br. s., 1 H).

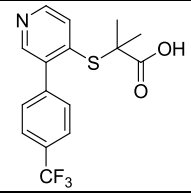
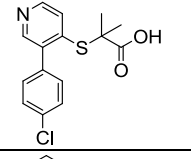
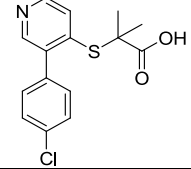
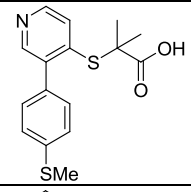
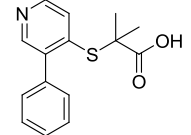
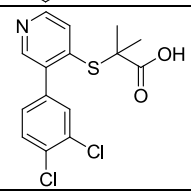
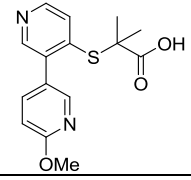
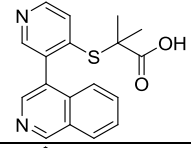
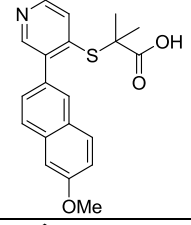
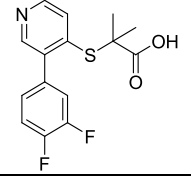
MS (m/z), M+1, 299.

#### Приклади 2B-2JJ

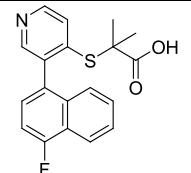
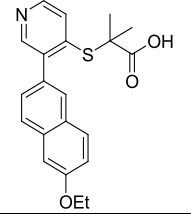
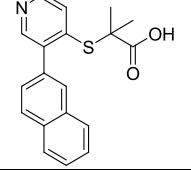
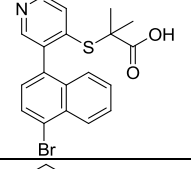
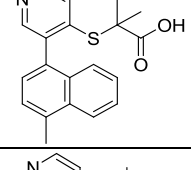
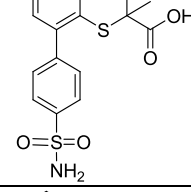
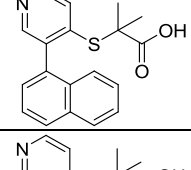
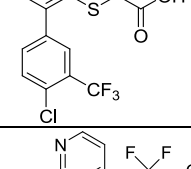
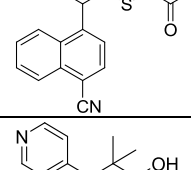
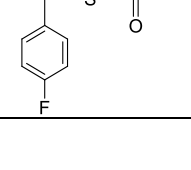
Сполуки, наведені в таблиці далі, були одержані у відповідності до методики, описаної в прикладі 2A.

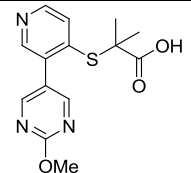
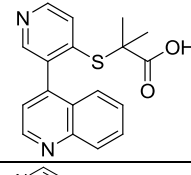
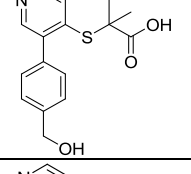
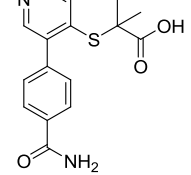
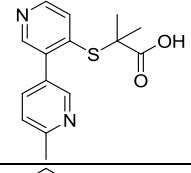
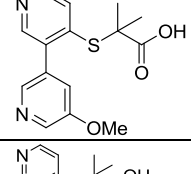
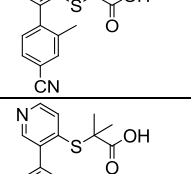
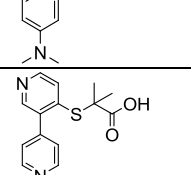
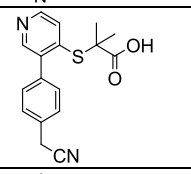
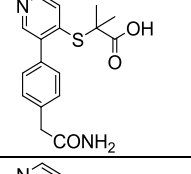
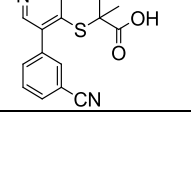
Приклад	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР чнм (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> )	MS (m/z) M+1
2B		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> , 25°C) 8.77 (d, J = 3.6 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 8.27 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 7.91 (dd, J = 7.2, 7.2 Гц, 1H), 7.68-7.80 (m, 3H), 7.61 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 4.10 (s, 2H).	321.07
2C		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> , 25°C) 13.22 (bs, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.34-8.39 (m, 2H), 8.02 (dd, J = 7.2, 7.2 Гц, 1H), 7.74-7.79 (m, 2H), 7.60 (dd, J = 7.6, 7.6 Гц, 1H), 7.44-7.53 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.54 (s, 3H).	349.14

2D		0.37 - 0.49 (m, 2 H) 0.49 - 0.60 (m, 2 H) 1.50 (s, 6 H) 2.12 - 2.27 (m, 1 H) 7.50 (d, J=5.39 Гц, 1 H) 7.68 (d, J=8.09 Гц, 2 H) 7.93 (d, J=8.29 Гц, 2 H) 8.08 (br. s., 1 H) 8.51 (s, 1 H) 8.60 (d, J=5.39 Гц, 1 H)	393
2E		1.58 (s, 6 H) 4.32 (s, 3 H) 6.82 - 6.87 (m, 1 H) 6.89 (d, J=2.07 Гц, 1 H) 6.91 - 6.96 (m, 1 H) 7.38 - 7.41 (m, 1 H) 7.41 - 7.42 (m, 1 H) 7.54 (d, J=5.39 Гц, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.31 (d, J=5.39 Гц, 1 H)	318
2F		1.46 (s, 6 H) 7.51 (d, J=5.39 Гц, 1 H) 7.66 - 7.77 (m, 1 H) 7.87 (ddd, J=8.34, 6.89, 1.55 Гц, 1 H) 8.11 (t, J=8.60 Гц, 2 H) 8.46 (d, J=2.07 Гц, 1 H) 8.55 - 8.65 (m, 2 H) 8.94 (d, J=2.28 Гц, 1 H) 13.16 (s, 1 H)	325
2G		1.56 (s, 6 H) 7.21 (dd, J=8.81, 2.38 Гц, 1 H) 7.31 (d, J=2.49 Гц, 1 H) 7.48 (dd, J=8.40, 1.76 Гц, 1 H) 7.60 (d, J=5.39 Гц, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 7.85 (t, J=8.29 Гц, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 8.38 (d, J=5.39 Гц, 1 H)	313
2H		1.40 (d, J=8.50 Гц, 6 H) 7.49 - 7.55 (m, 2 H) 7.58 (d, J=5.39 Гц, 1 H) 7.72 (d, J=7.88 Гц, 1 H) 7.88 (dd, J=8.50, 7.26 Гц, 1 H) 8.14 (d, J=8.50 Гц, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 8.58 (d, J=5.39 Гц, 1 H) 8.97 (dd, J=4.15, 1.66 Гц, 1 H)	325
2I		1.58 (s, 6 H) 4.29 - 4.35 (m, 3 H) 6.81 - 6.87 (m, 1 H) 6.89 (d, J=2.07 Гц, 1 H) 6.91 - 6.97 (m, 1 H) 7.54 (d, J=5.39 Гц, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.31 (d, J=5.39 Гц, 1 H)	332
2J		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> , 25 °C) 13.30 (bs, 1H), 8.74 (d, J = 6.0 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 8.28 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.92 (dd, J = 7.6, 7.6 Гц, 1H), 7.71-7.77 (m, 2H), 7.60 (d, J = 7.6, Гц, 1H), 7.45 (d, J = 6.0 Гц, 1H), 2.78-2.92 (m, 2H), 2.14-2.22 (m, 2H), 1.92-2.04 (m, 2H).	360.93
2K		1.31 (t, J=7.57 Гц, 3 H) 1.57 (s, 6 H) 2.74 (q, J=7.53 Гц, 2 H) 7.28 - 7.36 (m, 4 H) 7.57 (d, J=5.18 Гц, 1 H) 8.25 (br. s., 1 H) 8.34 (d, J=4.35 Гц, 1 H)	301
2L		1.44 - 1.56 (m, 6 H) 7.35 - 7.39 (m, 1 H) 7.73 - 7.79 (m, 2 H) 7.79 - 7.86 (m, 1 H) 8.25 (d, J=7.05 Гц, 2 H) 8.42 (d, J=6.01 Гц, 1 H) 8.45 - 8.50 (m, 1 H) 9.35 (s, 1 H)	325
2M		1.58 (s, 6 H) 7.58 (dd, J=7.57, 5.08 Гц, 1 H) 7.68 (d, J=5.60 Гц, 1 H) 7.98 (dt, J=7.88, 1.87 Гц, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.36 (d, J=5.39 Гц, 1 H) 8.56 - 8.65 (m, 2 H)	275

2N		1.58 (s, 6 H) 7.60 - 7.70 (m, 3 H) 7.79 (d, J=8.09 Гц, 2 H) 8.22 (s, 1 H) 8.35 (d, J=5.60 Гц, 6 H)	342
2O		1.42 (s, 6 H) 7.42 (d, J=8.50 Гц, 2 H) 7.54 (d, J=8.50 Гц, 2 H) 7.77 (d, J=5.39 Гц, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.31 (d, J=5.39 Гц, 1 H)	308
2P		1.57 (s, 6 H) 7.36 - 7.44 (m, 2 H) 7.45 - 7.54 (m, 2 H) 7.60 (d, J=5.39 Гц, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 8.37 (d, J=5.39 Гц, 1 H)	308
2Q		1.57 (s, 6 H) 2.56 (s, 3 H) 7.30 - 7.40 (m, 4 H) 7.59 (d, J=5.60 Гц, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.33 (d, J=5.39 Гц, 1 H)	320
2R		1.56 (s, 6 H) 7.35 - 7.44 (m, 2 H) 7.44 - 7.52 (m, 3 H) 7.56 (d, J=5.60 Гц, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 8.39 (d, J=5.60 Гц, 1 H)	274
2S		1.58 (s, 6 H) 7.37 (dd, J=8.29, 2.07 Гц, 1 H) 7.57 - 7.67 (m, 3 H) 8.27 (s, 1 H) 8.38 (d, J=5.60 Гц, 1 H)	342
2T		1.56 (s, 6 H) 4.00 (s, 3 H) 6.93 (dd, J=8.50, 0.62 Гц, 1 H) 7.58 (d, J=5.18 Гц, 1 H) 7.77 (dd, J=8.71, 2.49 Гц, 1 H) 8.13 - 8.19 (m, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 8.43 (d, J=5.60 Гц, 1 H)	305
2U		1.51 (d, J=8.71 Гц, 6 H) 7.48 (d, J=7.67 Гц, 1 H) 7.68 (d, J=5.60 Гц, 1 H) 7.78 - 7.83 (m, 2 H) 8.22 - 8.30 (m, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 8.57 (d, J=5.39 Гц, 1 H) 9.38 (s, 1 H)	325
2V		1.57 (s, 6 H) 3.94 - 4.00 (m, 3 H) 7.20 (dd, J=9.02, 2.59 Гц, 1 H) 7.32 (d, J=2.49 Гц, 1 H) 7.51 (dd, J=8.40, 1.76 Гц, 1 H) 7.65 (d, J=5.60 Гц, 1 H) 7.78 - 7.91 (m, 3 H) 8.28 (s, 1 H) 8.32 (d, J=5.60 Гц, 1 H)	354
2W		1.59 (s, 6 H) 7.24 (ddd, J=6.27, 4.20, 1.97 Гц, 1 H) 7.32 - 7.46 (m, 2 H) 7.62 (d, J=5.60 Гц, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.32 (d, J=5.18 Гц, 1 H)	310



2X		1.46 - 1.57 (m, 6 H) 7.31 (dd, J=10.37, 7.88 Гц, 1 H) 7.35 - 7.46 (m, 2 H) 7.49 - 7.58 (m, 1 H) 7.59 - 7.68 (m, 1 H) 7.74 (d, J=5.60 Гц, 1 H) 8.14 - 8.25 (m, 2 H) 8.43 (d, J=5.39 Гц, 1 H)	342
2Y		1.51 (t, J=6.95 Гц, 3 H) 1.56 (s, 6 H) 4.22 (q, J=6.98 Гц, 2 H) 7.21 (dd, J=8.81, 2.38 Гц, 1 H) 7.31 (d, J=2.49 Гц, 1 H) 7.48 (dd, J=8.40, 1.76 Гц, 1 H) 7.60 (d, J=5.39 Гц, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 7.85 (t, J=8.29 Гц, 2 H) 8.34 - 8.42 (m, 2 H)	368
2Z		1.58 (s, 6 H) 7.52 - 7.61 (m, 3 H) 7.68 (d, J=5.60 Гц, 1 H) 7.88 - 7.99 (m, 4 H) 8.27 (s, 1 H) 8.32 (d, J=5.60 Гц, 1 H)	324
2AA		1.51 (d, J=15.76 Гц, 6 H) 7.30 (d, J=7.46 Гц, 1 H) 7.40 (d, J=8.29 Гц, 1 H) 7.54 (td, J=7.62, 1.14 Гц, 1 H) 7.64 - 7.72 (m, 2 H) 7.94 (d, J=7.67 Гц, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 8.35 (d, J=8.50 Гц, 1 H) 8.50 (d, J=5.60 Гц, 1 H)	402, 404
2BB		1.50 (d, J=17.41 Гц, 6 H) 2.78 (s, 3 H) 7.27 (d, J=7.26 Гц, 1 H) 7.32 - 7.40 (m, 1 H) 7.40 - 7.48 (m, 2 H) 7.58 (t, J=7.15 Гц, 1 H) 7.67 (d, J=5.60 Гц, 1 H) 8.13 (d, J=8.29 Гц, 1 H) 8.25 (s, 1 H) 8.45 (d, J=5.60 Гц, 1 H)	338
2CC		1.57 (s, 6 H) 7.57 - 7.67 (m, 3 H) 7.97 - 8.06 (m, 2 H) 8.28 (s, 1 H) 8.39 (d, J=5.39 Гц, 1 H)	353
2DD		1.41 - 1.52 (m, 6 H) 7.30 - 7.46 (m, 3 H) 7.45 - 7.60 (m, 2 H) 7.70 (d, J=5.60 Гц, 1 H) 7.95 (t, J=7.57 Гц, 2 H) 8.20 (s, 1 H) 8.40 (d, J=5.60 Гц, 1 H)	324
2EE		1.69 (s, 6 H) 7.70 - 7.78 (m, 1 H) 7.79 - 7.87 (m, 2 H) 7.91 (d, J=2.07 Гц, 1 H) 8.52 (s, 1 H) 8.59 (d, J=6.22 Гц, 1 H)	376
2FF		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> , 25 °C) 8.81 (d, J = 3.6 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.33 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 8.20 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.85-7.98 (m, 2H), 7.79 (dd, J = 7.2, 7.2 Гц, 1H), 7.67 (d, J = 7.2, Гц, 1H), 7.48 (d, J = 7.2 Гц, 1H).	356.88
2GG		1.48 (s, 6 H) 7.30 - 7.37 (m, 2 H) 7.39 (d, J=5.18 Гц, 1 H) 7.42 - 7.49 (m, 2 H) 8.38 (s, 1 H) 8.50 (d, J=5.39 Гц, 1 H)	292

2HH		1.49 (s, 6 H) 3.18 (s, 3 H) 7.57 (d, J=5.39 Гц, 1 H) 8.60 (s, 1 H) 8.64 (d, J=5.60 Гц, 1 H) 8.72 (s, 2 H)	306
2II		1.37 (d, J=4.98 Гц, 6 H) 7.38 - 7.45 (m, 2 H) 7.59 (ddd, J=8.29, 6.95, 1.14 Гц, 1 H) 7.82 (ddd, J=8.34, 6.89, 1.35 Гц, 1 H) 7.91 (d, J=5.39 Гц, 1 H) 8.13 (d, J=7.88 Гц, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.48 (d, J=5.39 Гц, 1 H) 9.00 (d, J=4.35 Гц, 1 H)	325
2JJ		1.49 (s, 6 H) 4.59 (s, 2 H) 7.33 - 7.37 (m, 2 H) 7.38 (d, J=5.39 Гц, 1 H) 7.40 - 7.46 (m, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 8.47 (d, J=5.39 Гц, 1 H)	304
2KK		1.54 (s, 6 H) 7.48 - 7.57 (m, 4 H) 8.02 (d, J=8.29 Гц, 2 H) 8.18 (br. s., 1 H) 8.50 (s, 1 H) 8.62 (d, J=5.60 Гц, 1 H)	317
2LL		1.47 (s, 6 H) 7.50 (d, J=5.39 Гц, 1 H) 7.55 (d, J=7.88 Гц, 1 H) 7.96 (d, J=6.43 Гц, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 8.54 - 8.61 (m, 2 H)	289
2MM		1.59 (s, 6 H) 3.97 (s, 3 H) 7.72 (d, J=6.01 Гц, 1 H) 7.84 (d, J=1.66 Гц, 1 H) 8.43 (d, J=1.66 Гц, 1 H) 8.57 (d, J=2.70 Гц, 1 H) 8.71 (s, 1 H) 8.77 (d, J=6.01 Гц, 1 H)	305
2NN		1.51 (d, J=4.98 Гц, 6 H) 2.10 (s, 3 H) 7.35 (d, J=7.88 Гц, 1 H) 7.43 (d, J=5.39 Гц, 1 H) 7.78 (d, J=7.88 Гц, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 8.55 (d, J=4.77 Гц, 1 H)	313
2OO		1.43 (s, 6 H) 2.97 (s, 6 H) 6.80 (d, J=8.71 Гц, 2 H) 7.22 (d, J=8.71 Гц, 2 H) 7.62 (d, J=5.18 Гц, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 8.25 (d, J=5.39 Гц, 1 H)	317
2PP		1.47 (s, 6 H) 7.43 - 7.50 (m, 3 H) 8.45 (s, 1 H) 8.57 (d, J=5.39 Гц, 1 H) 8.70 (d, J=5.80 Гц, 2 H)	275
2RR		1.48 (s, 6 H) 4.15 (s, 2 H) 7.40 (d, J=5.39 Гц, 1 H) 7.42 - 7.45 (m, 2 H) 7.45 - 7.50 (m, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.49 (d, J=5.39 Гц, 1 H)	313
2SS		1.50 (s, 6 H) 2.57 (s, 2 H) 6.98 (br. s., 1 H) 7.31 - 7.40 (m, 5 H) 7.59 (br. s., 1 H) 8.34 (s, 1 H) 8.47 (d, J=5.39 Гц, 1 H)	331
2TT		1.56 (s, 6 H) 7.61 (d, J=5.39 Гц, 1 H) 7.66 - 7.72 (m, 1 H) 7.72 - 7.78 (m, 1 H) 7.80 - 7.88 (m, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 8.46 (d, J=5.18 Гц, 1 H)	299

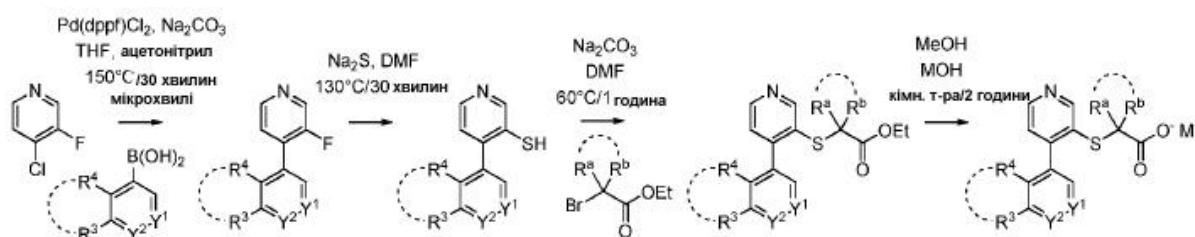
2UU		1.47 (s, 6 H) 7.37 (d, J=8.50 Гц, 2 H) 7.43 (d, J=5.39 Гц, 1 H) 7.70 (d, J=8.50 Гц, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 8.49 (d, J=5.39 Гц, 1 H)	352
2VV		1.49 (s, 6 H) 7.31 (dd, J=7.88, 1.45 Гц, 1 H) 7.35 - 7.41 (m, 1 H) 7.43 (d, J=5.39 Гц, 1 H) 7.71 - 7.79 (m, 2 H) 7.87 (br. s., 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.54 (d, J=5.39 Гц, 1 H)	335
2WW		1.51 (d, J=5.80 Гц, 6 H) 2.10 (s, 3 H) 7.20 (d, J=7.88 Гц, 1 H) 7.39 (d, J=5.18 Гц, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.77 (dd, J=7.88, 1.24 Гц, 1 H) 7.84 (s, 1 H) 8.05 (s, 5 H) 8.25 (br. s., 1 H) 8.51 (br. s., 1 H)	331
2XX		1.47 (s, 6 H) 7.05 (d, J=8.71 Гц, 2 H) 7.33 (d, J=8.71 Гц, 2 H) 7.40 (d, J=5.39 Гц, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 8.42 (d, J=5.39 Гц, 1 H)	304
2YY		1.43 (s, 6 H) 5.30 (br. s., 2 H) 6.63 (d, J=8.50 Гц, 2 H) 7.04 (d, J=8.29 Гц, 2 H) 7.67 (d, J=5.39 Гц, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 8.19 (d, J=5.39 Гц, 6 H)	289
2ZZ		1.49 (s, 6 H) 3.99 (s, 3 H) 7.16 (dd, J=7.88, 1.45 Гц, 1 H) 7.30 (d, J=1.04 Гц, 1 H) 7.44 (d, J=5.39 Гц, 1 H) 7.84 (d, J=7.88 Гц, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 8.56 (d, J=5.39 Гц, 1 H)	329
2AAA		1.49 (s, 6 H) 6.87 (d, J=8.50 Гц, 2 H) 7.21 (d, J=8.50 Гц, 2 H) 7.33 (d, J=5.39 Гц, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 8.42 (d, J=5.39 Гц, 1 H) 9.70 (s, 1 H) 13.14 (br. s., 1 H)	290
2BBB		1.45 (s, 6 H) 7.46 - 7.55 (m, 2 H) 7.69 (dd, J=10.26, 1.14 Гц, 1 H) 8.06 (t, J=7.46 Гц, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 8.56 (d, J=5.18 Гц, 1 H)	317
2CCC		1.48 (s, 6 H) 2.39 (s, 3 H) 7.25 - 7.33 (m, 4 H) 7.36 (d, J=5.39 Гц, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 8.46 (d, J=5.39 Гц, 1 H)	288
2DDD		1.43 (s, 6 H) 2.10 (s, 3 H) 7.31 (d, J=8.50 Гц, 2 H) 7.68 (d, J=8.71 Гц, 3 H) 8.19 (s, 1 H) 8.29 (d, J=5.39 Гц, 1 H) 10.22 (s, 1 H)	331
2EEE		1.44 (s, 6 H) 3.33 (s, 3 H) 7.69 (d, J=8.50 Гц, 2 H) 7.73 (d, J=5.39 Гц, 1 H) 8.03 (d, J=8.29 Гц, 2 H) 8.27 (s, 1 H) 8.40 (d, J=5.39 Гц, 1 H)	352
2FFF		1.46 (s, 6 H) 7.47 (d, J=5.18 Гц, 1 H) 7.63 (dd, J=7.98, 1.55 Гц, 1 H) 7.87 (d, J=1.45 Гц, 1 H) 8.11 (d, J=8.09 Гц, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 8.59 (d, J=5.18 Гц, 1 H)	333

2GGG		1.48 (s, 6 H) 7.21 - 7.26 (m, 2 H) 7.35 - 7.41 (m, 2 H) 7.76 (d, J=5.39 Гц, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.28 (d, J=5.39 Гц, 1 H)	306
2HHH		1.43 (s, 6 H) 7.48 - 7.54 (m, 2 H) 7.75 - 7.81 (m, 1 H) 7.88 (dd, J=7.88, 1.24 Гц, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 8.57 (d, J=5.18 Гц, 1 H)	336
2III		1.42 (s, 6 H) 7.58 (d, J=5.39 Гц, 1 H) 7.64 (t, J=7.57 Гц, 1 H) 7.85 (dd, J=7.88, 1.24 Гц, 1 H) 8.00 - 8.07 (m, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.57 (d, J=4.98 Гц, 1 H)	317
2JJJ		1.44 (s, 6 H) 7.44 - 7.53 (m, 2 H) 7.64 (s, 1 H) 7.75 - 7.86 (m, 2 H) 8.18 (br. s., 1 H) 8.44 (s, 1 H) 8.58 (d, J=5.39 Гц, 1 H)	335

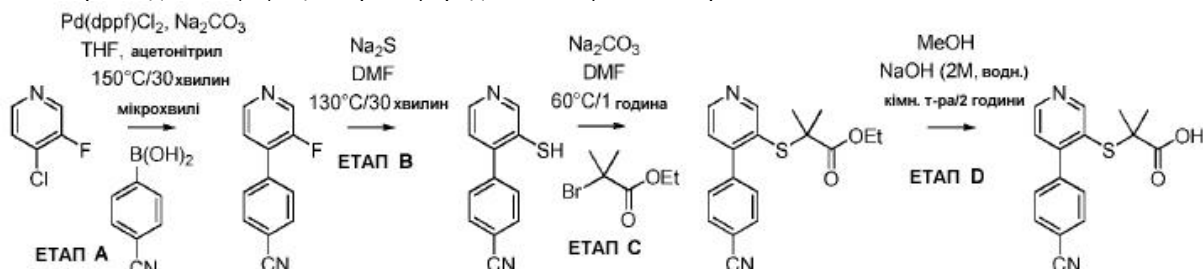
Приклад 3: Одержання сполук формули (I-C)

Сполуки формули (I-C) можуть бути одержані згідно загальної схеми, наведеної далі:

Схема I-C:



Приклад 3А: 2-(4-(4-ціанофеніл)піридин-3-ілтїо)-2-метилпропанова кислота



Стадія А: 4-(3-фторпіридин-4-іл)бензонітрил

4-ціанофенілборонову кислоту (1,77 г, 12 ммол) і  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (400 мг, 5% мол) помістили в мікрохвильове поле в реакційній ємності об'єм 20 мл. Додали розчин 4-хлор-3-фторпіридину (1,31 г, 10 ммол) в THF (6 мл), ацетонітрил (6 мл) і водний розчин карбонату натрію (2М, 0,8 мл). Одержану суспензію дегазували шляхом барботажу азоту впродовж 1 хвилини. Потім суміш нагрівали до температури 150°C впродовж 30 хвилин при опроміненні мікрохвилями. Суміш нанесли на картридж з верхнім завантаженням (5 г) фірми ISCO і вимивали з градієнтом 0-80% етилацетату в гексані в колонці фірми ISCO (40 г) з одержанням 4-(3-фторпіридин-4-іл)бензонітрила у вигляді порошку білого кольору (1,08 г, 54%).

Стадія В: 4-(3-меркаптопіридин-4-іл)бензонітрил

Суміш 4-(3-фторпіридин-4-іл)бензонітрила (1,08 г, 5,4 ммол) і сульфід натрію (0,84 г, 10,8 ммол) в DMF (20 мл) перемішували при температурі 130°C впродовж 0,5 години. Поки реакційна суміш охолоджувалась на льодяній бані, при енергійному перемішуванні краплями додали водний розчин HCl (6N, 2,5 мл). Одержану жовту пасту концентрували в роторному випарнику на водяній бані (80°C) досуха. Одержаний твердий продукт жовтого кольору екстрагували метиловим спиртом (4x20 мл). Об'єднані екстракти концентрували досуха з одержанням твердого продукту жовтого кольору (1,1 г, 96%).

Стадія С: Етил-2-(4-(4-ціанофеніл)піридин-3-ілтїо)-2-метилпропаноат

Суміш 4-(3-меркаптопіридин-4-іл)бензонітрила (1,1 г, 5,2 ммол), етил-2-бромізобутирату (2,0 г, 10,4 ммол) і карбонату натрію (1,6 г, 15,5 ммол) в DMF (20 мл) перемішували при температурі 60°C впродовж 1 години. Реакційну суміш розподілили між водою (20 мл) і етилацетатом (20 мл). Органічний шар промили водою (2x20 мл) і насиченим розчином хлориду натрію (20 мл). Водні промивні розчини знову екстрагували етилацетатом

(2x20 мл). Об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом натрію, концентрували і очистили методом хроматографії з нормальною фазою, використовуючи градієнт 0-25% етилацетату в гексані з одержанням етил-2-(4-(4-ціанофеніл)піридин-3-ілтіо)-2-метилпропаноату у вигляді блідо-жовтої олії (0,25 г, 15%).

Стадія D: 2-(4-(4-ціанофеніл)піридин-3-ілтіо)-2-метилпропанова кислота

Метанол (1 мл) і водний розчин гідроокису натрію (2 М, 1 мл) додали до етил-2-(4-(4-ціанофеніл)піридин-3-ілтіо)-2-метилпропаноату (0,25 г, 0,77 ммол) і перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Об'єм одержаного продукту зменшили (до ~1 мл) в роторному випарнику, і одержаний залишок обробили водним розчином HCl (6 N) при перемішуванні до досягнення величини pH рівної 6, одержавши білий осад, який відділили фільтруванням. Твердий продукт промили водою (6x1 мл), висушили на повітрі впродовж 1 години, а потім під вакуумом над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> впродовж ночі з одержанням порошку білого кольору (0,072 г, 32%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ чнм 1,17 (s, 6 H), 7,50 (d, J=4,98 Гц, 1 H), 7,67 (d, J=8,29 Гц, 2 H), 7,97 (d, J=8,29 Гц, 2 H), 8,69 (d, J=4,98 Гц, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 12,65 (br, 1 H).

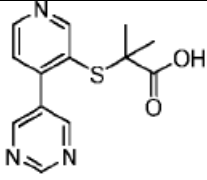
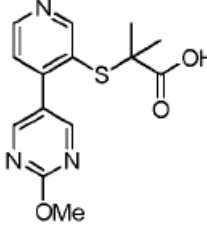
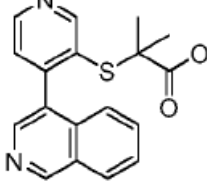
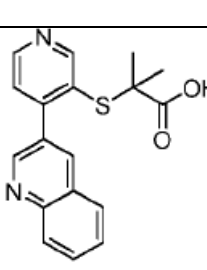
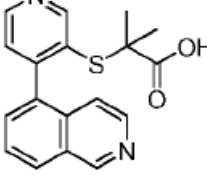
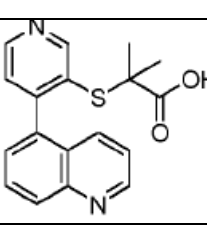
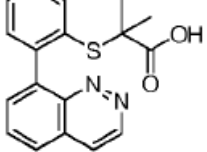
MS (m/z), M+1,299.

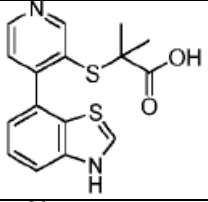
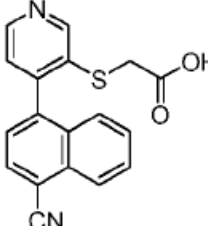
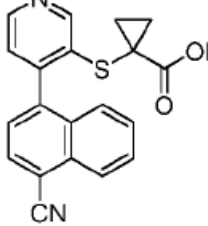
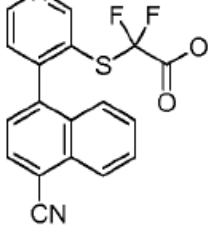
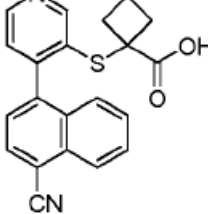
Приклади 3B-3Z

Сполуки, наведені в наступній таблиці, були одержані у відповідності до способу, описаного в прикладі 3A.

Приклад	Структура
3B	
3C	
3D	
3E	
3J	
3K	

3F	
3G	
3H	
3I	
3T	
3U	

3L	
3M	
3O	
3P	
3Q	
3R	
3S	

3V	
3W	
3X	
3Y	
3Z	

Приклад 4: Одержання сполук формули (I-D)

Сполуки формули (I-D) можуть бути одержані згідно загальним схемам, наведеним далі:

Схема I-D-a:

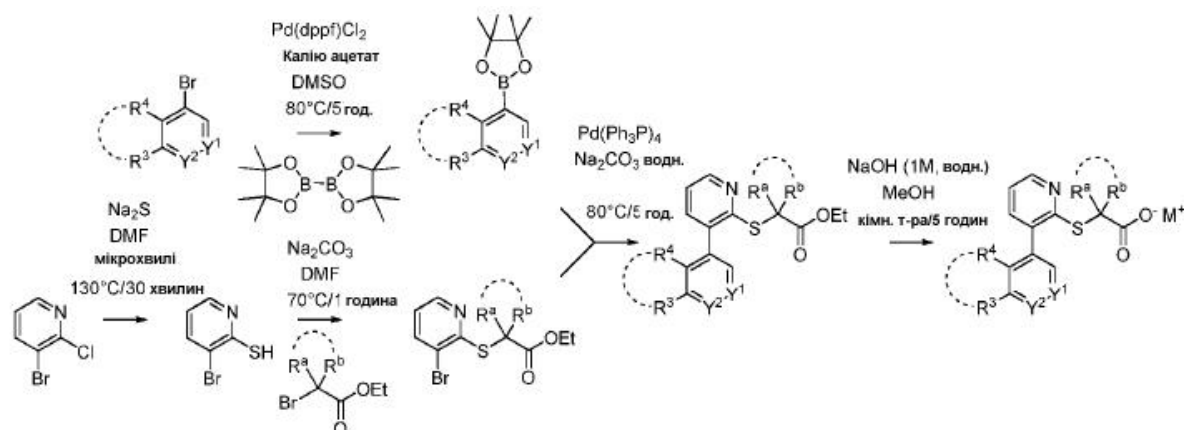


Схема I-D-b:

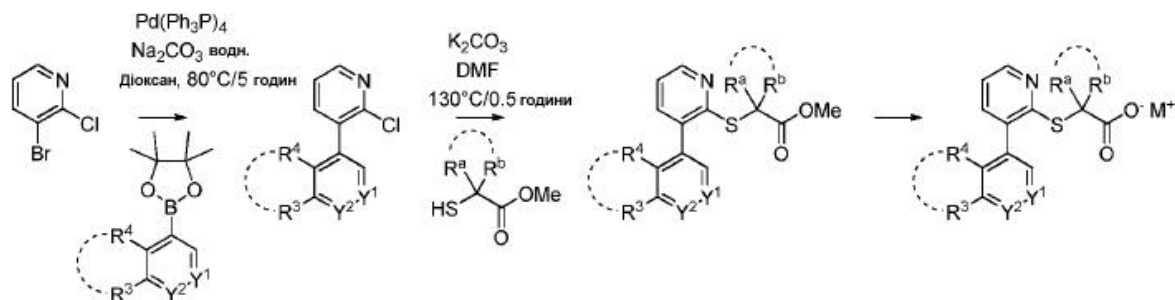
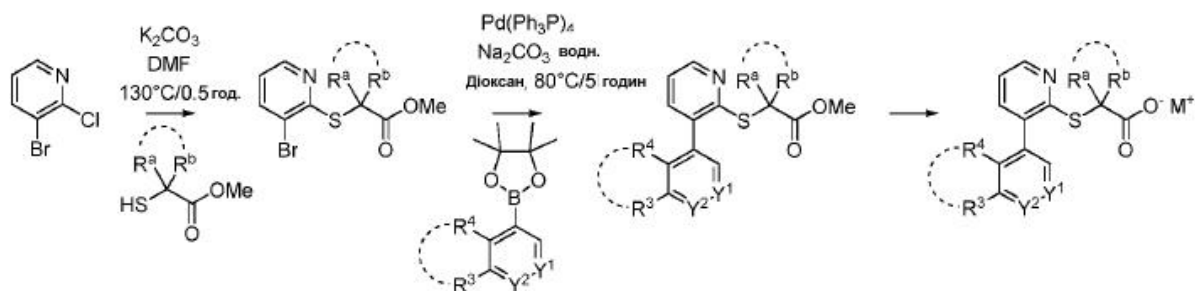
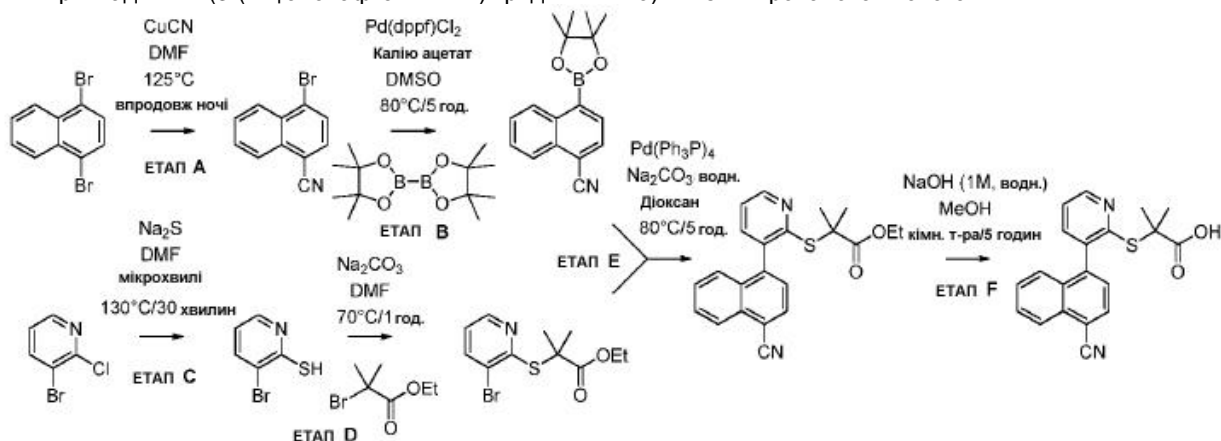


Схема I-D-c:



Приклад 4А: 2-(3-(4-ціанонафталін-1-іл)піридин-2-ілтіо)-2-метилпропанова кислота



Стадія А: 4-бром-1-нафтонітрил

Суміш 1,4-дібромнафталіну (24,06 г, 84 ммоль) і ціаніду міді (6,02 г, 67 ммоль) в DMF (85 мл) нагрівали до температури 125°C впродовж ночі. Суміш частково концентрували для видалення DMF, одержаний залишок промили водним розчином гідроокису амонію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар концентрували і очистили методом хроматографії з одержанням 4-бром-1-нафтонітрилу (5,13 г, 26%).

Стадія В: 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1-нафтонітрил

Суміш 4-бром-1-нафтонітрилу (4,58 г, 19,7 ммоль), біс(пінакол)диборону (5,00 г, 19,7 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,49 г, 0,6 ммоль) і ацетату калію (5,78 г, 59,1 ммоль) в DMSO нагрівали до температури 80°C впродовж 5 годин. Реакційну суміш промили HCl водн., 1М, екстрагували етилацетатом і очистили методом хроматографії з одержанням 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1-нафтонітрилу (2,00 г, 36%).

Стадія С: 3-бромпіридин-2-тіол

Суміш 3-бром-2-хлорпіридину (0,769 г, 4 ммоль) і сульфиду натрію (0,336 г, 6 ммоль) в DMF (3 мл) нагрівали при опроміненні мікрохвилями при температурі 130°C впродовж 0,5 години. Додали воду (50 мл) і етилацетат (20 мл) і розділили шари. Водний шар підкислили до pH 6, що привело до утворення осаду, який відділили фільтруванням і висушили під вакуумом з одержанням продукту у вигляді твердої речовини жовтого кольору (0,42 г, 55%).

Стадія D: Етил-2-(3-бромпіридин-2-ілтіо)-2-метилпропаноат

Суміш 3-бромпіридин-2-тіолу (189 мг, 1 ммоль), етил-2-бромізобутирату (390 мг, 2 ммоль) і карбонату натрію (159 мг, 1,5 ммоль) в DMF (2 мл) нагрівали до температури 70°C впродовж 1 години. Реакційну суміш нейтралізували HCl водн., 1M, і екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушили над Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували і очистили методом хроматографії з одержанням етил-2-(3-бромпіридин-2-ілтіо)-2-метилпропаноату (0,271 г, 89%).

Стадія E: Етил-2-(3-(4-ціаннафталін-1-іл)піридин-2-ілтіо)-2-метилпропаноат

Суміш етил-2-(3-бромпіридин-2-ілтіо)-2-метилпропаноату (271 мг, 0,89 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1-нафтонітрилу (248 мг, 0,89 ммоль), паладію тетракис-трифенілфосфіну (51 мг, 0,044 ммоль) і водного розчину карбонату натрію (2M, 1,5 мл, 3 ммоль) в діоксані (3 мл) дегазували і нагрівали до температури 80°C впродовж 5 годин. Суміш промили водою і екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушили з використанням Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували і очистили методом хроматографії з одержанням етил-2-(3-(4-ціаннафталін-1-іл)піридин-2-ілтіо)-2-метилпропаноату (0,121 г, 36%).

Стадія F: 2-(3-(4-ціаннафталін-1-іл)піридин-2-ілтіо)-2-метилпропанова кислота

Етил-2-(3-(4-ціаннафталін-1-іл)піридин-2-ілтіо)-2-метилпропаноат (121 мг, 0,32 ммоль) в суміші водного розчину гідроокису натрію (1M, 2 мл) і метилового спирту (5 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 5 годин. Метиловий спирт частково видалили, і одержаний залишок підкислили, що викликало осідання продукту 2-(3-(4-ціаннафталін-1-іл)піридин-2-ілтіо)-2-метилпропанової кислоти. Одержаний твердий продукт відділили фільтрацією і висушили під вакуумом (0,065 г, 0,187 ммоль, 60%).

<sup>1</sup>H ЯМР(400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ чм 12,47 (s, 1H), 8,56 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,29 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,25 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,88 (dd, J = 7,6; 7,6 Гц, 1H), 7,72 (dd, J = 7,6; 7,6 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,35 (dd, J = 4,8; 7,6 Гц, 1H), 1,49 (s, 6H). MS (m/z), M+1, 349,08.

Приклади 4B, 4C

Сполуки, наведені в наступній таблиці, були одержані за методикою, описаною в прикладі 4A.

Приклад	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) чм	MS (m/z), M+1
4B		8.64 (d, J = 3.6 Гц, 1H), 8.41 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 8.04 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 7.81 (dd, J = 7.2, 7.2 Гц, 1H), 7.72 (d, J = 5.6 Гц, 1H), 7.65 (dd, J = 7.2, 7.2 Гц, 1H), 7.45-7.53 (m, 3H), 3.74 (d, J = 14.4 Гц, 1H), 3.66 (d, J = 14.4 Гц, 1H)	321,07
4C		12.80 (s, 1H), 8.54 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 8.31 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 8.26 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.88 (dd, J = 7.6, 7.6 Гц, 1H), 7.71 (dd, J = 7.6, 7.6 Гц, 1H), 7.64 (d, J = 7.2 Гц, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.33 (dd, J = 4.8, 7.6 Гц, 1H), 2.65-2.75 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 2H), 1.90-2.01 (m, 2H)	360,93

Приклади 4D-4Z

Сполуки, наведені в наступній таблиці, були одержані за методикою, описаною в прикладі 4A.

Приклад	Структура
4D	
4E	
4F	

4G	
4H	
4I	



4J	
4K	
4L	
4M	
4N	
4O	
4Q	
4R	
4S	

4T	
4U	
4V	
4W	
4X	
4Y	
4Z	

Приклад 5: Одержання сполук формули (I-E)

Сполуки формули (I-E) можуть бути одержані згідно загальним схемам, наведеним далі:

Схема I-E-a:

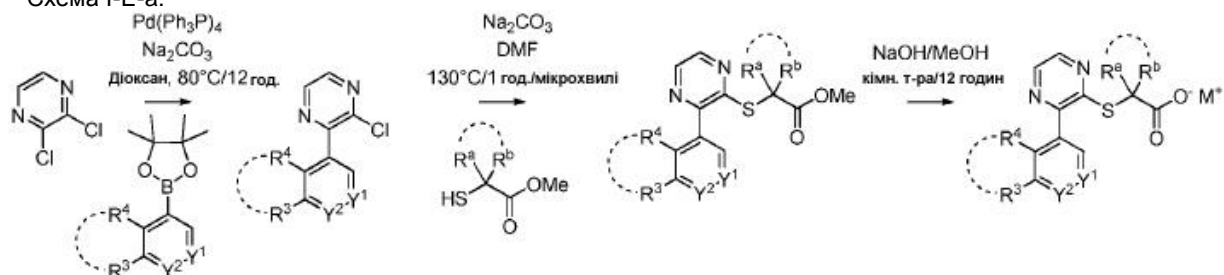
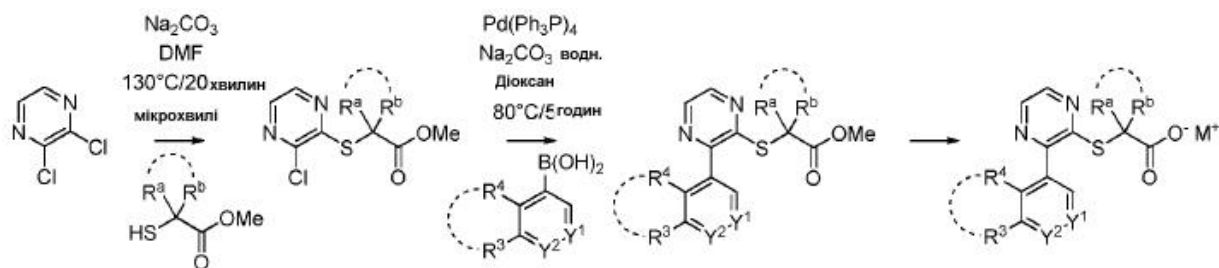
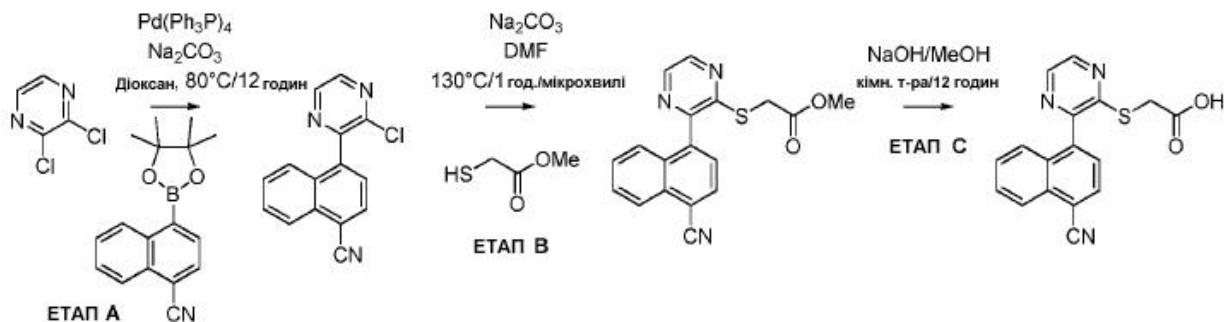


Схема I-E-b:



Приклад 5A: 2-(3-(4-ціанонафталін-1-іл)піразин-2-ілтіо)оцтова кислота



Стадія А: 4-(3-хлорпіразин-2-іл)-1-нафтонітрил

Суміш 2,3-дихлорпіразину (2,98 г, 2 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-іл)-1-нафтонітрилу (0,558 ммоль, 2 ммоль), тетракіс-трифенілфосфіну паладію (0,069 г, 0,06 ммоль) і водного розчину карбонату натрію (2М, 3 мл, 6 ммоль) в діоксані (7 мл) нагрівали до температури 80°C впродовж 12 годин. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, промили водою, екстрагували етилацетатом і очистили методом хроматографії з одержанням 4-(3-хлорпіразин-2-іл)-1-нафтонітрилу (0,36 г, 68%).

Стадія В: Метил-2-(3-(4-ціанонафталін-1-іл)піразин-2-ілтіо)ацетат

Суміш 4-(3-хлорпіразин-2-іл)-1-нафтонітрилу (0,16 г, 0,6 ммоль), метилтіогліколяту (0,127 г, 1,2 ммоль) і карбонату натрію (0,082 г, 0,78 ммоль) в DMF (1 мл) нагрівали при опроміненні мікрохвилями до температури 130°C впродовж 1 години. Суміш промили водою, екстрагували етилацетатом і очистили методом хроматографії з одержанням метил-2-(3-(4-ціанонафталін-1-іл)піразин-2-ілтіо)ацетату (0,127 г, 63%).

Стадія С: 2-(3-(4-ціанонафталін-1-іл)піразин-2-ілтіо)оцтова кислота

Суміш метил-2-(3-(4-ціанонафталін-1-іл)піразин-2-ілтіо)ацетату (0,125 г, 0,37 ммоль), водного розчину гідроокису натрію (1М, 0,5 мл) і метилового спирту (1 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 12 годин. Метиловий спирт видалили, і промили суміш водою, після чого екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували досуха. Твердий залишок був рекристалізований з етилацетату і гексанів з одержанням 2-(3-(4-ціанонафталін-1-іл)піразин-2-ілтіо)оцтової кислоти (0,102 г, 86%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25°C) 12,60 (bs, OH), 8,70 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 8,60 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 8,36 (d,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 8,29 (d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,90 (dd,  $J = 7,6; 7,6$  Гц, 1H), 7,80 (d,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,71 (dd,  $J = 7,6; 7,6$  Гц, 1H), 7,56 (d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 3,95 (s, 2H).

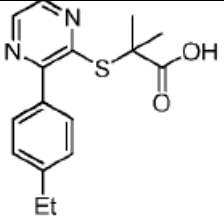
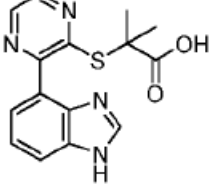
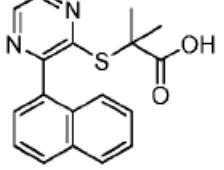
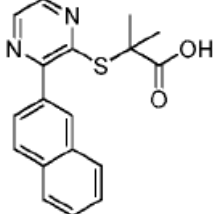
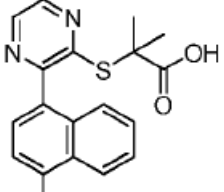
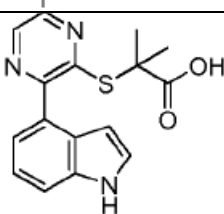
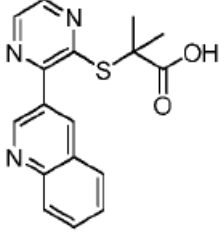
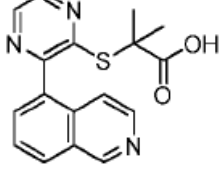
MS (m/z),  $M+1 = 322,08$ 

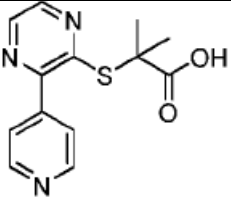
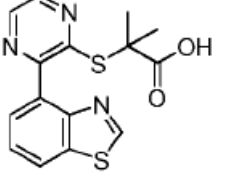
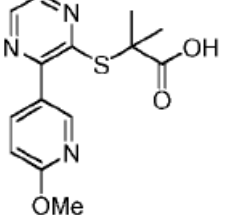
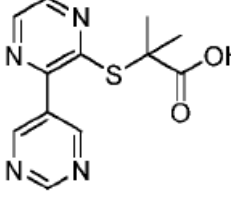
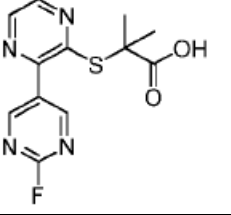
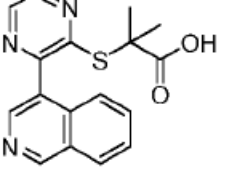
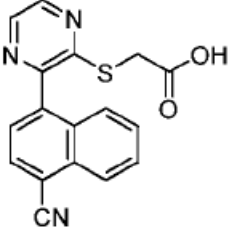
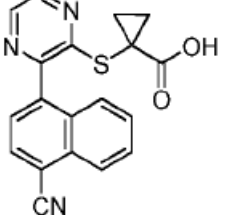
Приклади 5B-5Z

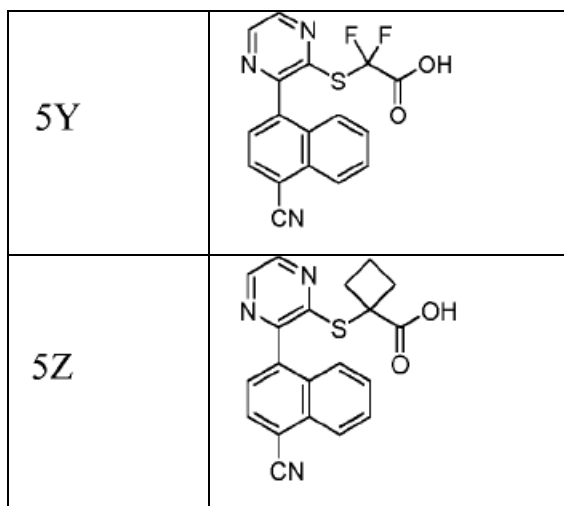
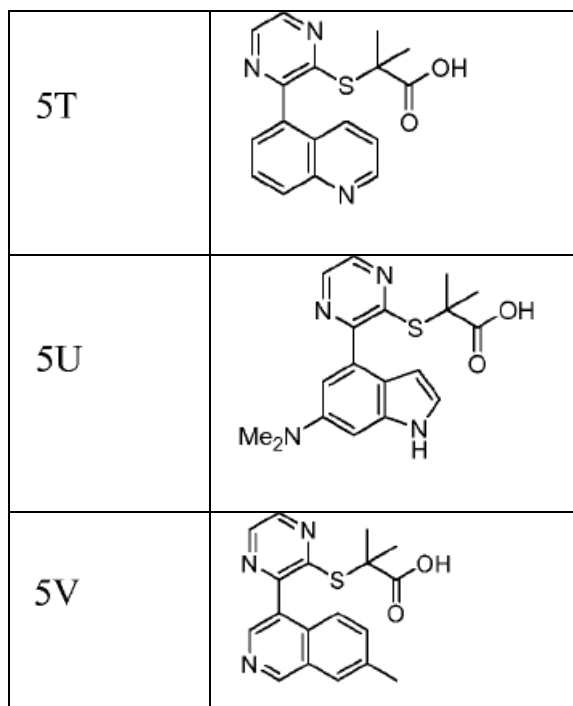
Сполуки, наведені в таблиці далі, були одержані за методикою, описаною в прикладі 5A.

Приклад	Структура
5A	
5B	

5I	
5J	

5C	
5D	
5E	
5F	
5G	
5H	
5R	
5S	

5K	
5L	
5M	
5N	
5O	
5Q	
5W	
5X	



Приклад 6: Одержання сполук формули (I-F)

Сполуки формули (I-F) можуть бути одержані згідно загальних схем, наведених далі:

Схема I-F-a:

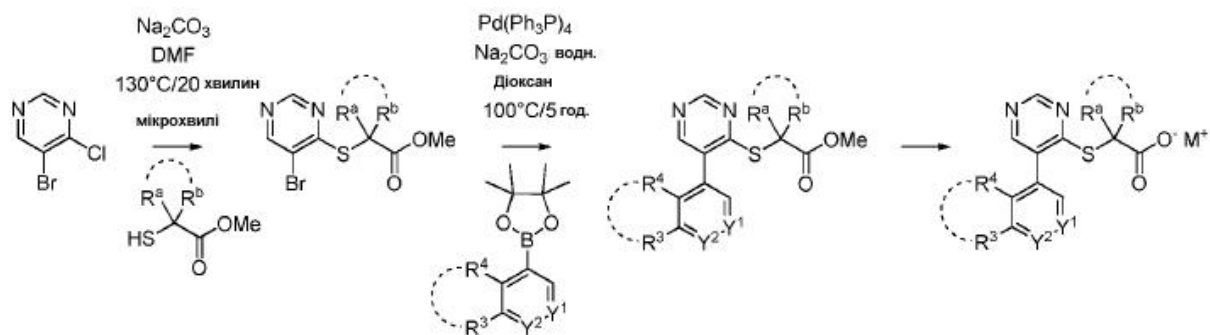
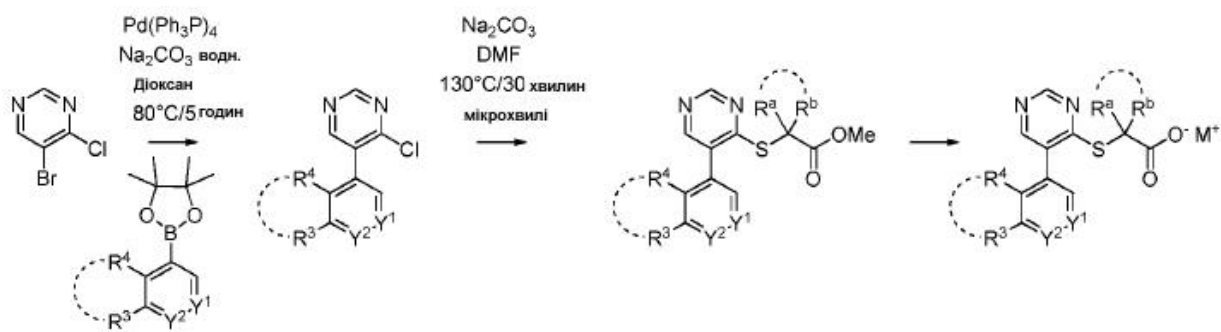
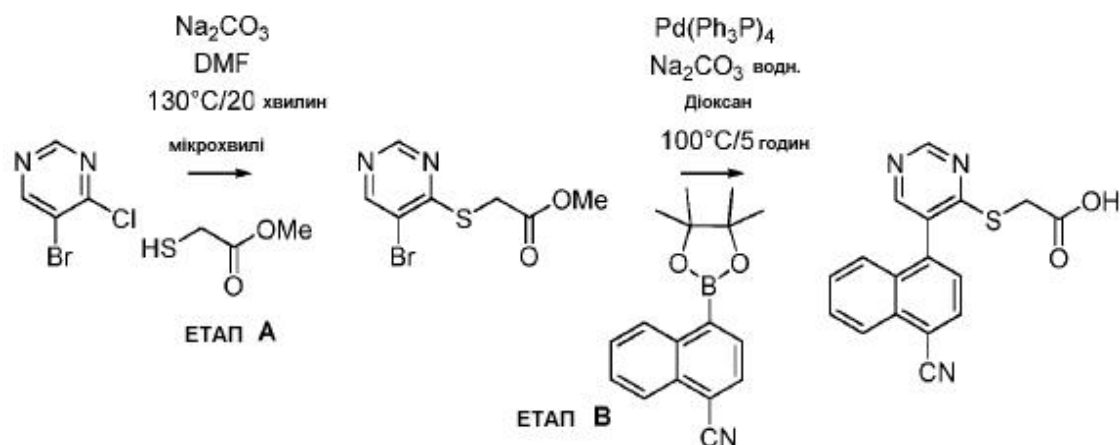


Схема I-F-b:



Приклад 6A: 2-(5-(4-ціанонафталін-1-іл)піримідин-4-ілтіо)оцтова кислота



Стадія А: Метил-2-(5-бромпіридин-4-ілтіо)ацетат

Суміш 4-хлор-5-бромпіридину (0,193 г, 1,0 ммоль), метил-2-меркаптоацетату (0,116 г, 1,1 ммоль) і карбонату натрію (0,159 г, 1,5 ммоль) в DMF (0,7 мл) нагрівали до температури 150°C під мікрохвильовим опроміненням впродовж 20 хвилин. Суміш промили водою, екстрагували етилацетатом і очистили методом хроматографії з одержанням метил-2-(5-бромпіридин-4-ілтіо)ацетату (0,22 г, 84%).

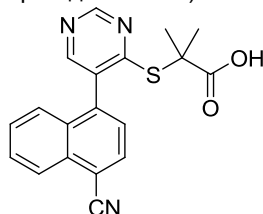
Стадія В: 2-(5-(4-ціанонафталін-1-іл)піримідин-4-ілтіо)оцтова кислота

Суміш метил-2-(5-бромпіридин-4-ілтіо)ацетату (220 мг, 0,84 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1-нафтонітрилу (237 мг, 0,85 ммоль), тетракіс-трифенілфосфіну паладію (46 мг, 0,04 ммоль) і водного розчину карбонату натрію (2М, 1,5 мл, 3 ммоль) в діоксані (3 мл) нагрівали до температури 100°C впродовж 5 годин. Реакційній суміші дали охолонути до кімнатної температури і додали водний розчин гідроокису натрію (1 М, 30 мл). Суміш промили етилацетатом (2x20 мл), і водний шар підкислили до pH 4, що привело до утворення осаду, який відділили фільтрацією і висушили під вакуумом з одержанням 2-(5-(4-ціанонафталін-1-іл)піримідин-4-ілтіо)оцтової кислоти (143 мг, 53%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 12,80 (bs, OH), 9,15 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,35 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,29 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,91 (dd, J = 7,6; 7,6 Гц, 1H), 7,75 (dd, J = 7,6; 7,6 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 7,6, Гц, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 3,99 (s, 2H).

MS (m/z), M+1, 322,08

Приклад 6В: 2-(5-(4-ціанонафталін-1-іл)піримідин-4-ілтіо)-2-метилпропанова кислота



2-(5-(4-ціанонафталін-1-іл)піримідин-4-ілтіо)-2-метилпропанову кислоту було одержано у відповідності до способу, описаного в прикладі 6А, застосовуючи метил-2-меркапто-2-метилпропаноат замість метил-2-меркаптоацетату на стадії А.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 12,70 (bs, OH), 9,07 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,33 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,27 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,91 (dd, J = 7,6; 7,6 Гц, 1H), 7,75 (dd, J = 7,6; 7,6 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 7,6, Гц, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 3,99 (s, 2H).

MS (m/z), M+1, 350,08.

Приклади 6С-6F

Приклад	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) чнм	MS (m/z) M+1
6C		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> , 25 °C) 8.94 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.61 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 1.75 (s, 6H).	299.94
6D		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> , 25 °C) 11.4 (bs, COOH), 8.94 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.61 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 2.96-3.10 (m, 2H), 2.11-2.30 (m, 6H).	311.95

6E		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> , 25 °C) 12.58 (bs, COOH), 8.89 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.44-7.50 (m, 4H), 5.32 (t, J = 6.0 Гц, OH), 4.59 (d, J = 6.0 Гц, 2H), 1.62 (s, 6H).	305.00
6F		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> , 25 °C) 12.7 (bs, COOH), 8.86 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.5 (s, 4H), 5.34 (t, J = 6.0 Гц, OH), 4.60 (d, J = 6.0 Гц, 2H), 2.74-3.85 (m, 2H), 2.06-2.30 (m, 6H).	317.01

Приклади 6G-6Z

Сполуки, наведені в таблиці далі, були одержані за методикою, описаною в прикладі 6A.

Приклад	Структура
6G	
6H	
6I	
6G	
6K	
6L	

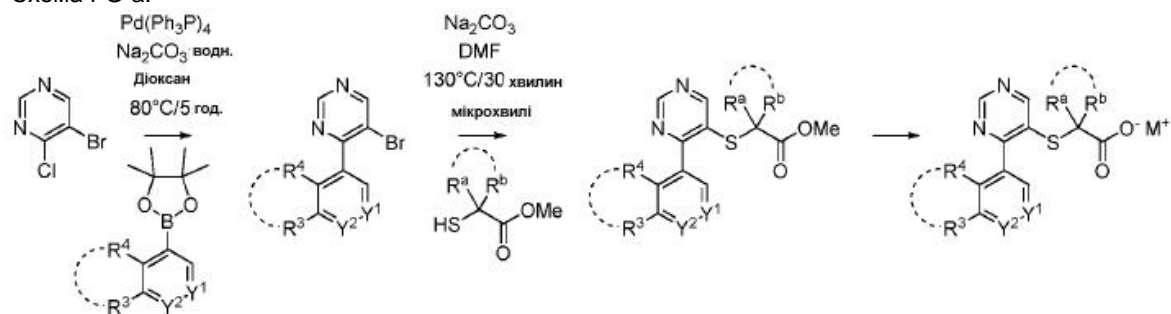
6M	
6N	
6O	
6P	
6Q	
6R	

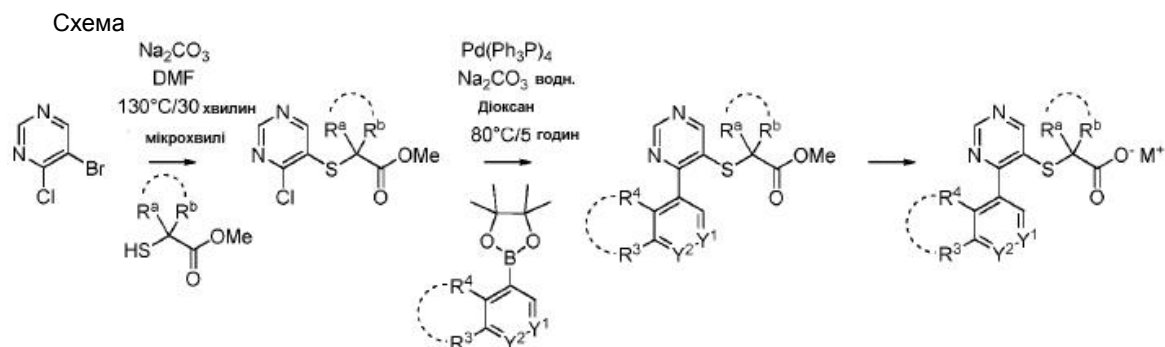
6U	
6V	
6W	
6X	
6Y	
6Z	
6T	
6AA	
6AA	
6BB	
6CC	
6DD	

Приклад 7: Одержання сполук формули (I-G)

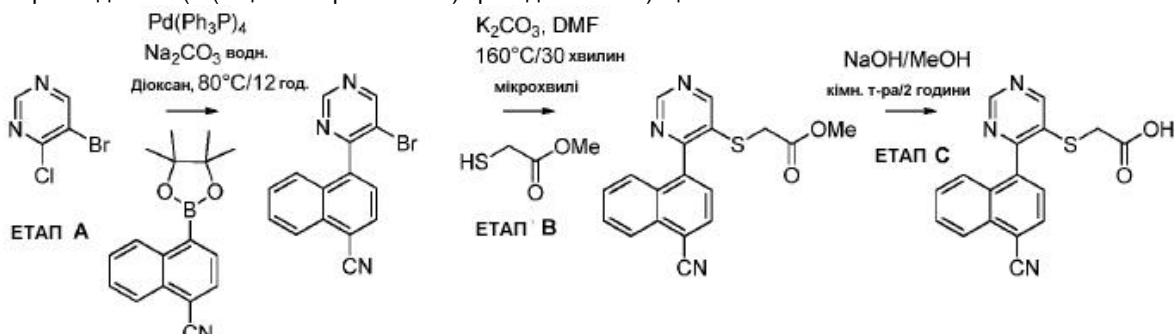
Сполуки формули (I-G) можуть бути одержані згідно загальних схем, наведених далі:

Схема I-G-a:





Приклад 7A: 2-(4-(4-ціанонафталін-1-іл)піримідин-5-ілтіо)оцтова кислота



Стадія А: 4-(5-бромпіримідин-4-іл)-1-нафтонітрил

Суміш 4-хлор-5-бромпіримідину (193 мг, 1 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1-нафтонітрилу (279 мг, 1 ммоль), тетракіс-трифенілфосфіну паладію (0,023 г, 0,02 ммоль) і водного розчину карбонату натрію (2М, 1,5 мл, 3 ммоль) в діоксані (3 мл) нагрівали до температури 80°C впродовж 12 годин. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, промили водою, екстрагували етилацетатом і очистили методом хроматографії з одержанням 4-(5-бромпіримідин-4-іл)-1-нафтонітрилу (214 мг, 69%).

Стадія В: Метил-2-(4-(4-ціанонафталін-1-іл)піримідин-5-ілтіо)ацетат

Суміш 4-(5-бромпіримідин-4-іл)-1-нафтонітрилу (45 мг, 0,14 ммоль), метил-тіогліколату (74 мг, 0,7 ммоль) і карбонату калію (27 мг, 0,2 ммоль) в DMF (0,6 мл) нагрівали до температури 160°C при опроміненні мікрохвилями впродовж 0,5 години. Суміш промили водою, екстрагували етилацетатом і очистили методом хроматографії з одержанням метил-2-(4-(4-ціанонафталін-1-іл)піримідин-5-ілтіо)ацетату (22 мг, 47%).

Стадія С: 2-(4-(4-ціанонафталін-1-іл)піримідин-5-ілтіо)оцтова кислота

Суміш метил-2-(4-(4-ціанонафталін-1-іл)піримідин-5-ілтіо)ацетату (22 мг, 0,065 ммоль), водного розчину гідроокису натрію (1М, 0,5 мл) і метилового спирту (1 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Метиловий спирт видалили і додали водний розчин гідроокису натрію (1М, 1 мл) і етилацетат (3 мл). Водний шар видалили, підкислили і екстрагували етилацетатом. Другий органічний шар концентрували досуха з одержанням 2-(4-(4-ціанонафталін-1-іл)піримідин-5-ілтіо)оцтової кислоти (19 мг, 91%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) 9,26 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,71 (bs, 1H), 8,39 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,50 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,79 (dd, J = 7,2; 7,2 Гц, 1H), 7,55-7,66 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 3,99 (s, 2H).

MS (m/z), M+1 = 322,08

Приклади 7B-7Z

Сполуки, наведені в таблиці далі, були одержані за методикою, описаною в прикладі 7A.

Приклад	Структура
7B	
7C	

7D	
7E	
7F	



7G	
7H	
7I	
7J	
7K	
7L	
7N	
7O	
7P	
7Q	
7R	

7S	
7T	
7U	
7V	
7W	
7X	
7Y	
7Z	

## II. Біологічні властивості

## Приклад 8: Оцінка властивостей на моделі з URAT1

Клітини нирки людського ембріону HEK293 (ATCC# CRL-1573) вирощували в тканинному культуральному середовищі EMEM, як описано в ATCC, в атмосфері 5% CO<sub>2</sub> і 95% повітря. Трансфекції клітин HEK293 з конструкцією моделі URAT1 проводили, застосовуючи реагент трансфекції L2000 (Invitrogen), як описано виробником. Через 24 години трансфіковані клітини розподілили в 10-см планшетах для тканинних культур і вирощували впродовж 1 доби, після чого середовище замінили свіжим середовищем для росту, яке містило G418 (Gibco) в кінцевій концентрації 0,5 мг/мл. Приблизно через 8 днів відібрали колонії, резистентні до лікарського препарату, після чого визначали активність транспорту <sup>14</sup>C-сечової кислоти. Клітини моделі HEK293/URAT1 поміщали в 96-луночні планшети, покриті полі-D-лізином, зі щільністю 125000 клітин на лунку.

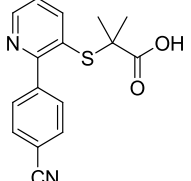
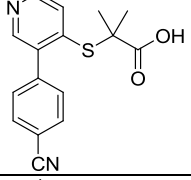
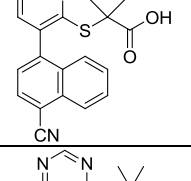
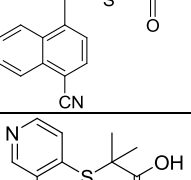
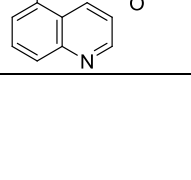
Клітини вирощували впродовж ночі (20-26 годин) при температурі 37°C в інкубаторі. Давали планшетах нагрітись до кімнатної температури і вимивали середовище однією промивкою з використанням 250 мкл буферу для промивки (125 мМ глюконату Na, 10 мМ HEPES, pH 7,3). Досліджувану сполуку або носій додавали в буфер для аналізу з <sup>14</sup>C-сечовою кислотою до одержання кінцевої концентрації рівної 125 мкМ сечової кислоти зі специфічною активністю 54 мКюри/ммоль. Буфер для аналізу містив 125 мМ глюконату натрію, 4,8 мМ глюконату калію, 1,2 мМ фосфату калію одноосновного, 1,2 мМ сульфату магнію, 1,3 мМ глюконату кальцію, 5,6 мМ глюкози, 25 мМ HEPES, pH 7,3. Планшети інкубували при кімнатній температурі 10 хвилин, після чого промивали тричі з використанням 50 мкл буферу для промивки і тричі з використанням 250 мкл буферу для промивки. Потім додавали сцинтиляційну рідину Microscint 20, і планшети інкубували впродовж ночі при кімнатній температурі для врівноважування. Потім планшети зчитували на планшет-рідері TopCount Plate Reader і одержували величину EC<sub>50</sub>. (Дивись Enomoto et al, Nature, 2002, 417, 447-451 і Anzai et al, J. Biol. Chem., 2004, 279, 45942-45950.)

Сполуки, описані в даній заявці, тестувались у відповідності до протоколу, описаного вище, проти моделі URAT-1; одержані результати наведені далі в таблиці, де:

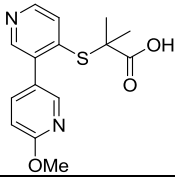
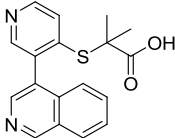
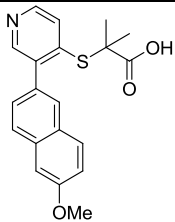
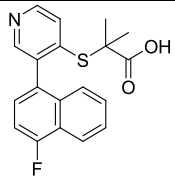
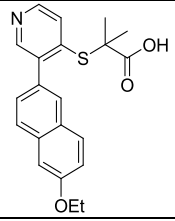
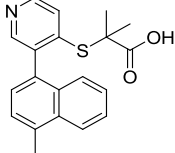
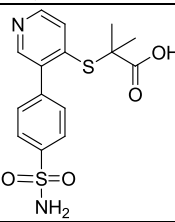
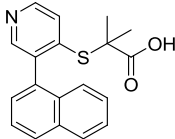
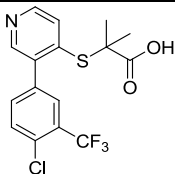
A представляє величину EC<sub>50</sub> в інтервалі від ≤ 10 мкМ до > 0,5 мкМ;

B представляє величину EC<sub>50</sub> в інтервалі від ≤ 0,5 мкМ до > 0,05 мкМ; і

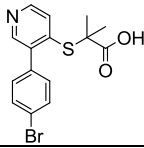
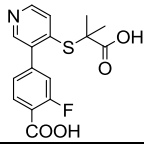
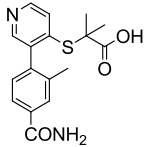
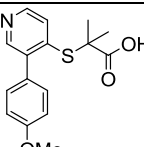
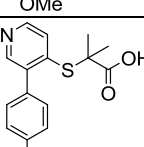
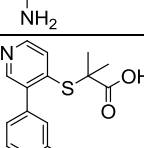
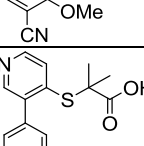
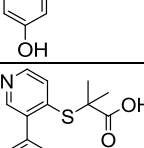
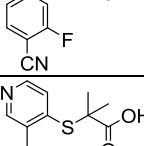
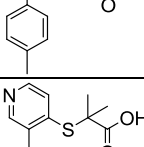
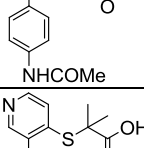
C представляє величину EC<sub>50</sub> в інтервалі від ≤ 0,05 мкМ до > 0,001 мкМ.

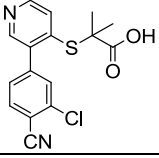
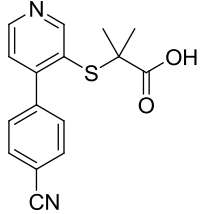
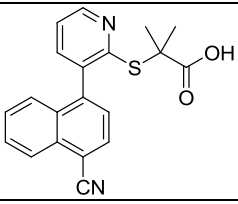
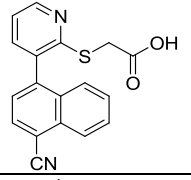
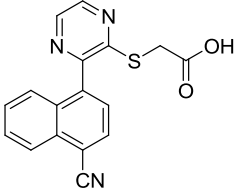
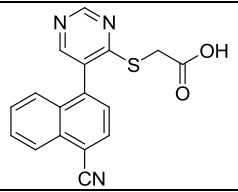
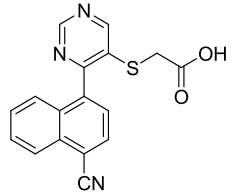
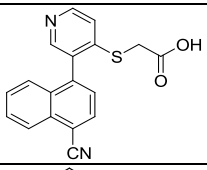
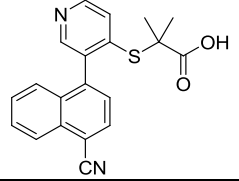
Приклад	Структура	URAT1 EC <sub>50</sub> , ранжування за активністю
1A		B
2A		C
4C		B
6B		A
2H		B

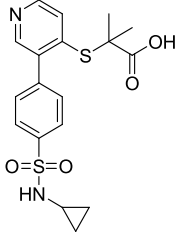
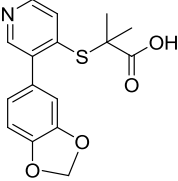
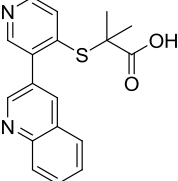
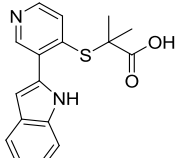
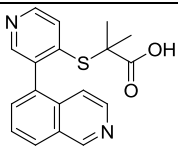
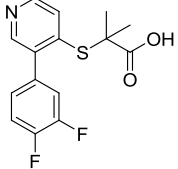
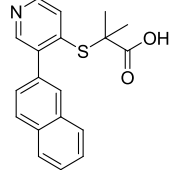
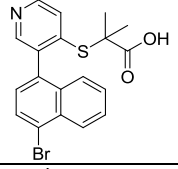
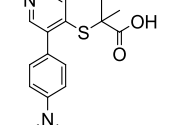
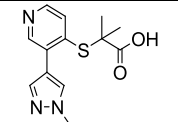
Приклад	Структура	URAT1 EC50, ранжування за активністю
2I		A
2J		C
2K		B
2M		A
2N		B
2O		C
2P		C
2Q		B
2R		A
2S		B

Приклад	Структура	URAT1 EC50, ранжування за активністю
2T		B
2U		B
2V		A
2X		C
2Y		A
2BB		B
2CC		B
2DD		B
2EE		B

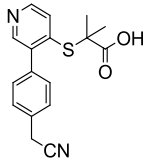
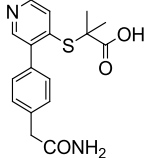
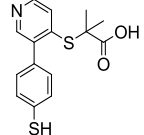
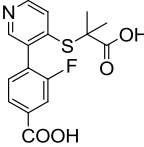
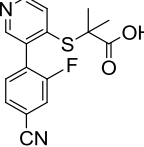
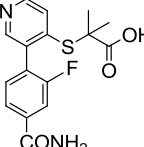
Приклад	Структура	URAT1 EC50, ранжування за активністю
2FF		A
2GG		B
2HH		A
2II		B
2JJ		C
2KK		B
2LL		A
2MM		B
2NN		C
2PP		C
2TT		B

Приклад	Структура	URAT1 EC50, ранжування за активністю
2UU		C
2VV		A
2WW		B
2XX		B
2YY		A
2ZZ		B
2AAA		C
2BBB		B
2CCC		B
2DDD		B
2EEE		B

Приклад	Структура	URAT1 EC50, ранжування за активністю
2FFF		C
3A		A
4A		B
4B		A
5A		A
6A		A
7A		A
2B		A
2C		C

Приклад	Структура	URAT1 EC50, ранжування за активністю
2D		B
2E		A
2F		B
2G		A
2L		A
2W		B
2Z		A
2AA		B
2OO		A
2QQ		A



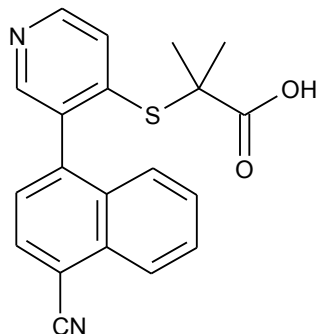
Приклад	Структура	URAT1 EC50, ранжування за активністю
2RR		A
2SS		A
2GGG		B
2HHH		A
2III		C
2JJJ		B

Приклади і варіанти здійснення даного винаходу, описані в цій заявці, слугують тільки для цілей ілюстрації, і численні модифікації і зміни, які можуть бути запропоновані спеціалістами в даній галузі, повинні бути включені в сутність і сферу дії даної заявки і в об'єм формули винаходу, що додається.

5

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

### 1. Сполука формули



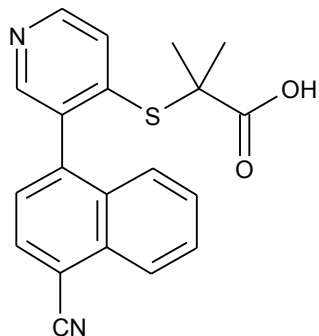
10

або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Спосіб зниження рівнів сечової кислоти в сироватці у людини або лікування гіперурикемії у людини, або лікування гіперурикемії у людини з подагрою, або лікування подагри у людини, або лікування чи попередження стану, що характеризується аномальними рівнями сечової кислоти в тканинах і органах у людини, при якому здійснюють введення людині ефективної кількості сполуки за п. 1.

15

3. Спосіб за пунктом 2, де станом є подагра, рецидивний напад подагри, подагричний артрит, гіперурикемія, гіпертонія, серцево-судинна хвороба, коронарна хвороба серця, синдром Леша-Ніхана, синдром Келлі-Зигмільєра, хвороба нирок, камені в нирках, ниркова недостатність, запалення суглобів, артрит, уrolітаз, отруєння свинцем, гіперпаратирозидизм, псоріаз, саркоїдоз, дефіцит гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази (HPRT) або їх комбінація.
4. Спосіб за п. 2, в якому додатково вводять інгібітор ксантиноксидази.
5. Спосіб за п. 4, в якому інгібітором ксантиноксидази є алопуринол.
6. Спосіб за п. 4, в якому інгібітором ксантиноксидази є фебуксостат.
7. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 1 і фармацевтично прийнятний носій.
8. Фармацевтична композиція за п. 7, яка додатково містить інгібітор ксантиноксидази.
9. Фармацевтична композиція за п. 8, в якій інгібітором ксантиноксидази є алопуринол.
10. Фармацевтична композиція за п. 8, в якій інгібітором ксантиноксидази є фебуксостат.
11. Сполука, що має структуру:



12. Спосіб зниження рівнів сечової кислоти в сироватці у людини або лікування гіперурикемії у людини, або лікування гіперурикемії у людини з подагрою, або лікування подагри у людини, або лікування чи попередження стану, що характеризується аномальними рівнями сечової кислоти в тканинах і органах у людини, при якому здійснюють введення людині ефективної кількості сполуки за п. 11.
13. Спосіб за пунктом 12, де станом є подагра, рецидивний напад подагри, подагричний артрит, гіперурикемія, гіпертонія, серцево-судинна хвороба, коронарна хвороба серця, синдром Леша-Ніхана, синдром Келлі-Зигмільєра, хвороба нирок, камені в нирках, ниркова недостатність, запалення суглобів, артрит, уrolітаз, отруєння свинцем, гіперпаратирозидизм, псоріаз, саркоїдоз, дефіцит гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази (HPRT) або їх комбінація.
14. Спосіб за п. 12, в якому додатково здійснюють введення інгібітора ксантиноксидази.
15. Спосіб за п. 14, в якому інгібітором ксантиноксидази є алопуринол.
16. Спосіб за п. 14, в якому інгібітором ксантиноксидази є фебуксостат.
17. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 11 і фармацевтично прийнятний носій.
18. Фармацевтична композиція за п. 17, яка додатково містить інгібітор ксантиноксидази.
19. Фармацевтична композиція за п. 18, в якій інгібітором ксантиноксидази є алопуринол.
20. Фармацевтична композиція за п. 18, в якій інгібітором ксантиноксидази є фебуксостат.

---

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601