



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 112654

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/4458 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

C07D 211/34 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2014 02019	(72) Винахідник(и):	Гюнтер Свен (US), Чі Гочень (US), Бера Бінду (US), Мікл Тревіс (US), Бера Санджиб (US)
(22) Дата подання заявки:	27.07.2012	(73) Власник(и):	КЕМФАРМ ІНК., 7 Hawkeye Drive, Suite 103, North Liberty, Iowa 52317, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.10.2016	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/512,658	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2010/0145057 A1, 10.06.2010 US 2006/0100243 A1, 11.05.2006 US 6 210 705 B1, 03.04.2001 US 2002/132793 A1, 19.09.2002 WO 1999/036403 A1, 22.07.1999 WO 2004/080959 A2, 23.09.2004 WO 2008/097546 A2, 14.08.2008 PILLI ET AL.: 'The Stereochemistry of the Addition of Chlorotitanium Enolates of N-Acyl Oxazolidin-2-ones to 5- and 6- Membered N-Acyliminium Ions' J. BRAZ. CHEM. SOC. vol. 12, no. 5, 2001, pages 634-651 Destevens G.: "Investigations in Heterocycles. XV. Methylphenidate : A Versatile Intermediate in the Synthesis of Bicyclic Heterocycles with Bridged Nitrogen Atom", J. Med. Chem., 1 January 1964 (1964-01-01), pages 146-149 LUIZ C. DIAS ET AL.: "Short Synthesis of Methylphenidate and Its p -Methoxy Derivative", SYNTHETIC COMMUNICATIONS, vol. 30, no. 7, 1 April 2000 (2000-04-01), pages 1311-1318 MISRA M. ET AL.: "Quantitative structure-activity relationship studies of threo-methylphenidate analogs", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 18, no. 20, 15 October 2010 (2010-10-15), pages 7221-7238
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	28.07.2011		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.06.2014, Бюл.№ 11		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.10.2016, Бюл.№ 19		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2012/048641, 27.07.2012		

## (54) ПРОЛІКИ МЕТИЛФЕНІДАТУ

## (57) Реферат:

Дана технологія спрямована на проліки і складі для лікування різних захворювань і/або порушень, що включають метилфенідат або похідні метилфенідату, кон'юговані щонайменше з одним спиртом, аміном, оксокислотою, тіолом або їх похідними. У деяких варіантах здійснення кон'югати додатково включають щонайменше один лінкер. Дана технологія також стосується синтезу метилфенідату або похідних метилфенідату, кон'югованих щонайменше з одним спиртом, аміном, оксокислотою, тіолом або їх похідними, або їх комбінаціями.

UA 112654 C2



Перехресне посилання на споріднені заявки

За даною заявкою вимагається пріоритет відповідно до попередньої патентної заявки США № 61/512658, озаглавленої "КОН'ЮГАТИ МЕТИЛФЕНІДАТ-ОКСОКИСЛОТА, СПОСОБИ ЇХ ОДЕРЖАННЯ І ЗАСТОСУВАННЯ", поданої 28 липня 2011, яка включена в даний документ за допомогою посилання у всій її повноті.

Рівень техніки

Метилфенідат є психостимулятором, що є похідним амфетаміну з заміщеним ланцюгом. Подібно амфетаміну і кокаїну метилфенідат має за свою мету центральну нервову систему, зокрема переносник допаміну (DAT) і переносник норепінефрину (NET). Вважають, що метилфенідат діє шляхом збільшення концентрації допаміну і норепінефрину в синаптичній щілині, оскільки метилфенідат має здатність зв'язувати як переносник допаміну (DAT), так і переносник норепінефрину (NET). Хоча метилфенідат і є похідним амфетаміну, фармакологія метилфенідату й амфетаміну розрізняється, оскільки амфетамін є транспортним субстратом допаміну, тоді як метилфенідат працює як блокатор перенесення допаміну. Як інгібітор повторного засвоєння норепінефрину і допаміну метилфенідат таким чином блокує повторне засвоєння допаміну і норепінефрину (норадреналіну) у пресинаптичних нейрони (і можливо стимулює випускання допаміну з допамінових нервових закінчень при великих дозах), збільшуючи тим самим рівні допаміну і норепінефрину в синапсі. У деяких дослідженнях *in vitro* було показано, що метилфенідат є більш потужним як інгібітор захоплення/повторного захоплення норепінефрину в порівнянні з допаміном. Однак деякі дослідження *in vivo* показали, що метилфенідат є більш потужним засобом збільшення позаклітинних концентрацій допаміну, ніж концентрацій норепінефрину. На відміну від амфетаміну, у науковому і/або клінічному дослідницькому співтоваристві було зроблене припущення, що метилфенідат, швидше за все, не полегшує значною мірою випускання цих двох моноамінних нейромедіаторів у терапевтичних дозах.

Як відомо, існують чотири ізомери метилфенідату: d-еритрометилфенідат, l-еритрометилфенідат, d-треометилфенідат і l-треометилфенідат. Спочатку метилфенідат продавався у вигляді суміші двох рацематів, d/l-еритрометилфенідату і d/l-треометилфенідату. Наступне дослідження показало, що більша частина фармакологічної активності суміші пов'язана з трео-ізомером, що привело до маркетингу виділеного рацемату треометилфенідату. Пізніше наукове співтовариство визначило, що за активність стимулятора відповідальний, головним чином, d-трео-ізомер. Відповідно до цього були розроблені нові продукти, які містять тільки d-треометилфенідат (також відомий як "d-трео-MPH").

Стимулятори, включаючи метилфенідат ("MPH"), як вважають, підсилюють активність симпатичної нервової системи і/або центральної нервової системи (CNS). Стимулятори, такі як метилфенідат і його різні форми і похідні, використовуються для лікування різних станів і порушень, які переважно охоплюють, наприклад, синдром дефіциту уваги і гіперактивності (ADHD), синдром дефіциту уваги (ADD), ожиріння, нарколепсію, пригнічення апетиту, депресію, занепокоєння і/або безсоння.

Метилфенідат на даний час схвалений Управлінням по контролю за продуктами і ліками Сполучених Штатів (FDA) для лікування синдрому дефіциту уваги і гіперактивності і нарколепсії. Метилфенідат також показав ефективність для деяких загальних показань, які включають депресію, ожиріння і летаргію. У деяких варіантах здійснення проліки за даною технологією можуть бути введені для лікування синдрому дефіциту уваги і гіперактивності і нарколепсії або будь-якого стану, що вимагає блокування переносників допаміну і/або норепінефрину.

Синдром дефіциту уваги і гіперактивності (ADHD) у дітей лікували з використанням стимуляторів протягом багатьох років. Однак зовсім нещодавно збільшення числа призначень для терапії ADHD у дорослих у рази перевершило ріст педіатричного ринку. Хоча на даний час наявні різні препарати, використовувані для лікування ADHD, включаючи деякі стимулятори і деякі нестимулюючі лікарські засоби, звичайно пропонується метилфенідат (комерційно доступний, наприклад, від компанії Novartis International AG, розташованої в Базелі, Швейцарія, під торговою маркою Ritalin®). Крім того, під час випробувань у класі було виявлено, що нестимулятори є менш ефективними для поліпшення поведінки й уваги дітей з ADHD, ніж похідні амфетаміну.

Погіршення поведінки (зворотна дія або "невдача") спостерігається у значної частини дітей з ADHD у міру того, як дія ліків проходить, звичайно вдень або раннім вечором. Симптоми зворотної дії включають, наприклад, дратівливість, комічність, гіперактивність більшу, ніж до прийому лікарського засобу, сум, лемент і, у рідких випадках, транзиторні психози. Симптоми можуть швидко спадати або тривати декілька годин. Деякі пацієнти можуть зазнавати зворотної дії/невдачі настільки важко, що лікування повинно бути припинене. Ефекти зворотної дії/невдачі

можуть також привести до росту наркотичної залежності, за рахунок пацієнтів, що прагнуть прийняти додаткові дози стимулятора з наміром запобігти очікуваним результатам і побічним ефектам зворотної дії/невдачі.

У попередньому рівні техніки було показано, що стимулятори, такі як метилфенідат і амфетамін, демонструють норадренергічні і допамінергічні ефекти, які можуть призвести до серцево-судинних ускладнень, що включають, наприклад, збільшення частоти серцевих скорочень, артеріальну гіпертензію, прискорене серцебиття, тахікардію і в окремих випадках кардіоміопатію, інсульт, інфаркт міокарда і/або раптову смерть. Отже, доступні на даний час стимулятори піддають пацієнтів із уже наявними структурними порушеннями серцевої діяльності або іншими серйозними серцево-судинними ознаками ще більшому ризику для здоров'я і часто не використовуються або використовуються з обережністю в цій групі пацієнтів.

Метилфенідат, як і інші стимулятори і похідні амфетаміну, може викликати залежність і має схильність до токсикоманії. Були повідомлення про пероральне зловживання, крім того стан ейфорії може бути досягнутий за допомогою інтраназального і внутрішньовенного введення.

Метилфенідат також має обмежену розчинність у воді, особливо в його некон'югованій формі. Властивості обмеженої біодоступності й обмеженої водорозчинності роблять складання лікарської форми метилфенідату для перорального введення більш важким, оскільки обмежуються дозовані форми для введення. У даній галузі існує потреба в більш біодоступних і розчинних у воді формах метилфенідату, що зберігали б фармакологічні переваги при введенні, зокрема при пероральному введенні.

Суть винаходу

У даній технології використовується, наприклад, ковалентне кон'югування метилфенідату, його різних форм і похідних з визначеним спиртом, аміном, оксокислотою, тіолом або їх похідними для того, щоб забезпечити, наприклад, поліпшену біодоступність і збільшену водорозчинність у порівнянні з некон'югованим метилфенідатом. Збільшена біодоступність і/або збільшена водорозчинність у деяких випадках забезпечують можливість вводити проліки або склад в таких формах, які важко використовувати у випадку некон'югованого метилфенідату. Наприклад, збільшена водорозчинність кон'югованого метилфенідату (кон'югату) у порівнянні з некон'югованим метилфенідатом забезпечує можливість введення кон'югату або проліків у вигляді розсмоктуваної тонкої плівки або смужки з більш високою дозою в порівнянні з некон'югованим метилфенідатом.

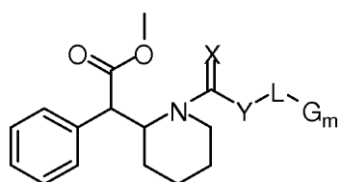
В одному аспекті дана технологія пропонує склад проліків, який містить щонайменше один кон'югат, що включає щонайменше один метилфенідат і щонайменше один спирт, амін, оксокислоту, тіол або їх похідні. У деяких аспектах склад проліків додатково включає лінкер, що хімічно зв'язує щонайменше один метилфенідат щонайменше з одним спиртом, аміном, оксокислотою, тіолом або їх похідними. У деяких аспектах лінкер включає щонайменше одну (ацилоксі)алкілоксифункціональну групу, її похідні або їх комбінації.

У додаткових аспектах дана технологія пропонує один або більше кон'югатів метилфенідату, які включають метилфенідат, його похідні або їх комбінації і щонайменше один спирт, амін, оксокислоту, тіол або їх похідні, де щонайменше одна оксокислота є карбоною кислотою.

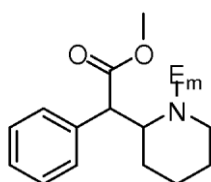
В іншому аспекті дана технологія пропонує щонайменше один склад проліків, що містить щонайменше один кон'югат метилфенідату, його похідні або їх комбінації і щонайменше одну неорганічну оксокислоту або її похідні з вільною групою -ОН, її органічне похідне, її неорганічне похідне або їх комбінацію.

У додатковому аспекті дана технологія пропонує щонайменше один склад проліків, що містить щонайменше один кон'югат метилфенідату, його похідні або їх комбінації зі спиртом, аміном, оксокислотою, тіолом або їх похідними і лінкером, що включає (ацилоксі)алкілоксигрупу, її похідне або їх комбінацію з загальною формулою  $-C(O)O-X-O-$ , де X вибирається з представницької групи, що включає необов'язково заміщену алкільну групу, необов'язково заміщену арильну групу, необов'язково заміщену алкіларильну групу, необов'язково заміщену гетероалкільну групу, необов'язково заміщену гетероарильну групу, необов'язково заміщену гетероциклічну групу, необов'язково заміщену алкенільну групу, необов'язково заміщену алкінільну групу, необов'язково заміщену циклоалкільну групу, необов'язково заміщену циклоалкенільну групу або необов'язково заміщену алкоксигрупу.

В іншому аспекті дана технологія пропонує склад проліків, що містить щонайменше один кон'югат метилфенідату, який має структуру формули (I) або формули (II):



(1)



(11)

[illegible]

арилкарбоніламіногрупи, арилкарбонілоксигрупи, арилциклоалкільної групи, арилоксигрупи, арилоксіалкільної групи, арилсульфінільної групи, арилсульфінілалкільної групи, арилсульфонільної групи, арилсульфоніламіногрупи, арилтіогрупи, арилтіоалкільної групи, ціаногрупи, циклоалкенільної групи, циклоалкенілалкільної групи, карбоксильної групи, циклоалкільної групи, циклоалкілалкільної групи, циклоалкіламіногрупи, циклоалкілоксигрупи, циклоалкінільної групи, циклогетероалкільної групи, циклогетероалкілалкільної групи, галогену, галогеналкоксигрупи, галогеналкільної групи, гетероарильної групи, гетероарилалкенільної групи, гетероарилалкільної групи, гетероариламіногрупи, гетероарилкарбонільної групи, гетероарилкарбоніламіногрупи, гетероарилоксигрупи, гетероарилоксигрупи, гетероарилсульфінільної групи, гетероарилсульфонільної групи, гетероарилтіогрупи, гідроксигрупи, нітрогрупи, оксогрупи, поліциклоалкенільної групи, поліциклоалкенілалкільної групи, поліциклоалкільної групи, поліциклоалкілалкільної групи, поліетиленгліколю і тіолу; де Z або відсутній, або вибирається незалежно для кожної повторюваної підгрупи з групи, що складається з O, S, Se і NH; де n дорівнює 0-50; де G вибирається незалежно для кожної повторюваної підгрупи з групи, що складається зі спирту, аміну, амінокислоти, амонію, оксокислоти, пептиду, полі(етиленгліколів) (PEG), тіолу, їх похідних і їх комбінацій; де E є оксокислотою; і де m дорівнює 0-5.

В іншому аспекті дана технологія пропонує щонайменше один склад проліків, що містить щонайменше один кон'югат, де цей щонайменше один кон'югат може являти собою, наприклад, нікотинат-CH<sub>2</sub>OCO-метилфенідат, фосфат-CH<sub>2</sub>OCO-метилфенідат, фосфат-CH<sub>2</sub>OCO-метилфенідат, галат-CH<sub>2</sub>OCO-метилфенідат, галат-CH<sub>2</sub>OCO-метилфенідат, лактат-CH<sub>2</sub>OCO-метилфенідат, метилфенідат-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-нікотиноіл-Asp, метилфенідат-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-нікотиноіл-Val, метилфенідат-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-нікотиноіл-Gly-Ala, Val-6-аміногексаноат-CH<sub>2</sub>OCO-метилфенідат, метилфенідат-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-нікотинамід, 6-аміногексаноат-CH<sub>2</sub>OCO-метилфенідат, метилфенідат-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-нікотиноіл-O<sup>t</sup>Bu, метилфенідат-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-нікотинат, метилфенідат-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-нікотиноіл-OEt, метилфенідат-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-піридин, ізонікотинат-CH<sub>2</sub>OCO-метилфенідат або фосфат-(п-саліцилат)-CH<sub>2</sub>OCO-метилфенідат.

Крім того, дана технологія пропонує щонайменше один склад проліків, що містить щонайменше один оксіалкілкарбамат.

У ще одному аспекті дана технологія пропонує спосіб хімічного синтезу будь-якого з кон'югатів метилфенідату за даною технологією шляхом виконання відповідних стадій для того, щоб кон'югувати метилфенідат щонайменше з одним лігандом.

У додаткових аспектах складу проліків за даною технологією можуть несподівано демонструвати швидкість вивільнення, еквівалентну вільному або немодифікованому метилфенідату. В інших аспектах один або більше складів проліків за даною технологією можуть несподівано демонструвати більш повільну швидкість вивільнення з перебігом часу у порівнянні з немодифікованим метилфенідатом.

В інших аспектах кон'югати або проліки за даною технологією можуть несподівано демонструвати збільшену абсорбцію при пероральному введенні в порівнянні з немодифікованим метилфенідатом. Додатково до цього, кон'югати або проліки за даною технологією можуть несподівано мати збільшену біодоступність в порівнянні з немодифікованим метилфенідатом.

У додатковому аспекті кон'югати або проліки за даною технологією можуть несподівано демонструвати меншу варіабельність по пацієнтах перорального фармакокінетичного (PK) профілю в порівнянні з некон'югованим метилфенідатом.

У ще одному аспекті кон'югати або проліки за даною технологією представлені в кількості, достатній для того, щоб забезпечити збільшене значення AUC у порівнянні з некон'югованим метилфенідатом при пероральному введенні в еквімолярних дозах. В інших аспектах кон'югати або проліки представлені в кількості, достатній для того, щоб забезпечити несподівано збільшену C<sub>max</sub> у порівнянні з некон'югованим метилфенідатом при пероральному введенні в еквімолярних дозах.

У додаткових аспектах кон'югати або проліки за даною технологією представлені в кількості, достатній для того, щоб забезпечити несподівано збільшену C<sub>max</sub> і збільшене значення AUC у порівнянні з некон'югованим метилфенідатом при пероральному введенні в еквімолярних дозах.

В одному альтернативному аспекті кон'югати або проліки за даною технологією забезпечують зменшені побічні ефекти в порівнянні з некон'югованим метилфенідатом при введенні в еквімолярних дозах, а також у деяких альтернативних аспектах розглядаються як такі, що забезпечують зменшений потенціал зловживання в порівнянні з некон'югованим метилфенідатом.

На доповнення до цього, кон'югати або проліки за даною технологією також можуть несподівано забезпечити кількість, достатню для забезпечення збільшеного  $T_{\max}$  у порівнянні з некон'югованим метилфенідатом при введенні в еквімолярних дозах, і/або для забезпечення еквівалентного  $T_{\max}$  у порівнянні з некон'югованим метилфенідатом при введенні в еквімолярних дозах.

Крім того, дана технологія пропонує щонайменше один спосіб лікування одного або більше пацієнтів (людей або тварин), які мають щонайменше одне захворювання, порушення або стан, пов'язаний з регулюванням, запобіганням, обмеженням або інгібуванням захоплення/повторного захоплення нейромедіатора або захоплення/повторного захоплення гормону, який включає пероральне введення одному або більше пацієнтам фармацевтично ефективного кількості щонайменше одного зі складів проліків за даною технологією.

У додатковому аспекті дана технологія пропонує щонайменше один спосіб лікування пацієнта (людини або тварини), який має щонайменше одне порушення або стан, що вимагає стимуляції центральної нервової системи пацієнта, який включає пероральне введення фармацевтично ефективного кількості одного або більше складів проліків за даною технологією.

У ще одному аспекті дана технологія пропонує один або більше способів введення щонайменше одного [метилфенідатного] складу або проліків за даною технологією, у якому введення скорочує число і/або кількість вироблених метаболітів у порівнянні з некон'югованим метилфенідатом. В інших аспектах один або більше способів введення одного або більше [метилфенідатних] складів або проліків за даною технологією можуть зменшувати вплив на пацієнта риталінової кислоти в порівнянні з некон'югованим метилфенідатом.

У ще одному додатковому варіанті здійснення один або більше складів або проліків за даною технологією можуть забезпечувати збільшену водорозчинність кон'югату або проліків на основі метилфенідату в порівнянні з некон'югованим метилфенідатом. В іншому варіанті здійснення збільшена водорозчинність може забезпечувати можливість утворення проліків у визначених дозованих формах з більш високими концентраціями, з більшим вмістом активної речовини або з більшим вмістом дози в порівнянні з некон'югованим метилфенідатом. У деяких варіантах здійснення такі дозовані форми включають, наприклад, пероральні розсмоктувані тонкі плівки або смужки.

У ще одному додатковому варіанті здійснення введення одного або більше складів або проліків на основі метилфенідату може забезпечувати зменшену варіабельність концентрацій метилфенідату в плазмі серед пацієнтів, а також може забезпечувати поліпшений профіль безпеки в порівнянні з некон'югованим метилфенідатом.

У ще одному альтернативному варіанті здійснення дана технологія пропонує щонайменше один спосіб лікування синдрому дефіциту уваги і гіперактивності, який включає введення фармацевтично ефективного кількості одного або більше кон'югатів або пролікарських складів за даною технологією.

В іншому додатковому варіанті здійснення дана технологія пропонує щонайменше один склад проліків для лікування щонайменше одного пацієнта, який має порушення або стан, що вимагає стимуляції центральної нервової системи пацієнта, де щонайменше одні проліки або склад мають зменшений потенціал зловживання при введенні в порівнянні з некон'югованим метилфенідатом.

У додатковому варіанті здійснення один або більше складів або проліків на основі метилфенідату за даною технологією можуть демонструвати знижену або нульову фармакологічну активність при парентеральному введенні або знижену концентрацію вивільненого метилфенідату в плазмі або в крові при інтраназальному, внутрішньовенному, внутрішньом'язовому, підшкірному або ректальному введенні в порівнянні з вільним некон'югованим метилфенідатом при його введенні в еквімолярних кількостях.

У ще одному варіанті здійснення дана технологія пропонує щонайменше один склад проліків на основі кон'югату метилфенідату, що має розширений або регульований профіль вивільнення, вимірюваний концентрацією в плазмі вивільненого метилфенідату, у порівнянні з некон'югованим метилфенідатом при пероральному введенні в еквімолярних дозах. У деяких варіантах здійснення концентрація в плазмі метилфенідату, вивільненого з проліків, збільшується набагато повільніше і протягом більш тривалого проміжку часу після перорального введення, що приводить до затримки пікової концентрації в плазмі вивільненого метилфенідату і до більшої тривалості дії в порівнянні з некон'югованим метилфенідатом.

В іншому аспекті дана технологія пропонує фармацевтичний набір, який включає конкретну кількість окремих доз в упаковці, які містять фармацевтично ефективну кількість щонайменше одного кон'югату метилфенідату.

Короткий опис креслень

Фіг. 1. Хімічні структури деяких гідроксибензоатів для використання при одержанні кон'югатів за даною технологією.

Фіг. 2. Хімічні структури деяких гетероарилкарбонових кислот для використання при одержанні кон'югатів за даною технологією.

5 Фіг. 3. Хімічні структури деяких фенілацетатів для використання при одержанні кон'югатів за даною технологією.

Фіг. 4. Хімічні структури деяких бензилацетатів для використання при одержанні кон'югатів за даною технологією.

10 Фіг. 5. Хімічні структури деяких цинаматів для використання при одержанні кон'югатів за даною технологією.

Фіг. 6. Хімічні структури деяких дикарбонових кислот для використання при одержанні кон'югатів за даною технологією.

Фіг. 7. Хімічні структури деяких трикарбонових кислот для використання при одержанні кон'югатів за даною технологією.

15 Фіг. 8. Хімічні структури деяких неорганічних оксокислот для використання при одержанні кон'югатів за даною технологією.

Фіг. 9. Хімічні структури деяких похідних неорганічних оксокислот для використання при одержанні кон'югатів за даною технологією.

20 Фіг. 10. Хімічні структури деяких стандартних амінокислот для використання при одержанні кон'югатів за даною технологією.

Фіг. 11. Хімічні структури деяких нестандартних амінокислот для використання при одержанні кон'югатів за даною технологією.

Фіг. 12. Хімічні структури деяких синтетичних амінокислот для використання при одержанні кон'югатів за даною технологією.

25 Фіг. 13. Криві перорального фармакокінетичного профілю, що порівнюють кон'югат нікотинат- $\text{CH}_2\text{OCO-MPH}$  з некон'югованим метилфенідатом для щурів.

Фіг. 14. Криві перорального фармакокінетичного профілю, що порівнюють кон'югат фосфат- $\text{CH}_2\text{OCO-MPH}$  (об'єднані дані з трьох досліджень) з некон'югованим метилфенідатом для щурів (об'єднані дані із шести досліджень).

30 Фіг. 15. Криві перорального фармакокінетичного профілю, що порівнюють кон'югат фосфат- $\text{CH}_2\text{OCO-MPH}$  з некон'югованим метилфенідатом для щурів.

Фіг. 16. Криві перорального фармакокінетичного профілю, що порівнюють кон'югат галат- $\text{CH}_2\text{OCO-MPH}$  з некон'югованим метилфенідатом (об'єднані дані із шести досліджень) для щурів.

35 Фіг. 17. Криві перорального фармакокінетичного профілю, що порівнюють кон'югат галат- $\text{CH}_2\text{OCO-MPH}$  з некон'югованим метилфенідатом для щурів.

Фіг. 18. Криві перорального фармакокінетичного профілю, що порівнюють кон'югат лактат- $\text{CH}_2\text{OCO-MPH}$  з некон'югованим метилфенідатом для щурів.

40 Фіг. 19. Криві перорального фармакокінетичного профілю, що порівнюють кон'югати  $\text{MPH-CO}_2\text{CH}_2$ -нікотиноїл-Asp і  $\text{MPH-CO}_2\text{CH}_2$ -нікотиноїл-Val з некон'югованим метилфенідатом для щурів.

Фіг. 20. Криві перорального фармакокінетичного профілю, що порівнюють кон'югати  $\text{MPH-CO}_2\text{CH}_2$ -нікотиноїл-Gly-Ala і Val-6-аміногексаноат- $\text{CH}_2\text{OCO-MPH}$  з некон'югованим метилфенідатом для щурів.

45 Фіг. 21. Криві перорального фармакокінетичного профілю, що порівнюють кон'югат 6-аміногексаноат- $\text{CH}_2\text{OCO-MPH}$  з некон'югованим метилфенідатом для щурів.

Фіг. 22. Криві перорального фармакокінетичного профілю, що порівнюють кон'югати  $\text{MPH-CO}_2\text{CH}_2$ -нікотиноїл- $\text{O}^t\text{Bu}$  і  $\text{MPH-CO}_2\text{CH}_2$ -нікотинат з некон'югованим метилфенідатом для щурів.

50 Фіг. 23. Криві інтраназального фармакокінетичного профілю, що порівнюють кон'югат  $\text{MPH-CO}_2\text{CH}_2$ -нікотиноїл- $\text{O}^t\text{Bu}$  з некон'югованим метилфенідатом для щурів.

Фіг. 24. Криві інтраназального фармакокінетичного профілю, що порівнюють кон'югат  $\text{MPH-CO}_2\text{CH}_2$ -нікотинат з некон'югованим метилфенідатом для щурів.

55 Фіг. 25. Криві перорального фармакокінетичного профілю, що порівнюють кон'югати  $\text{MPH-CO}_2\text{CH}_2$ -нікотиноїл-OEt,  $\text{MPH-CO}_2\text{CH}_2$ -нікотинамід і  $\text{MPH-CO}_2\text{CH}_2$ -піридин з некон'югованим метилфенідатом для щурів.

Фіг. 26. Криві інтраназального фармакокінетичного профілю, що порівнюють кон'югат  $\text{MPH-CO}_2\text{CH}_2$ -нікотинамід з некон'югованим метилфенідатом для щурів.

Фіг. 27. Криві інтраназального фармакокінетичного профілю, що порівнюють кон'югат  $\text{MPH-CO}_2\text{CH}_2$ -піридин з некон'югованим метилфенідатом для щурів.



Фіг. 28. Криві внутрішньовенного фармакокінетичного профілю, що порівнюють кон'югат МРН- $\text{CO}_2\text{CH}_2$ -нікотинамід з некон'югованим метилфенідатом для щурів.

Фіг. 29. Криві внутрішньовенного фармакокінетичного профілю, що порівнюють кон'югат МРН- $\text{CO}_2\text{CH}_2$ -піридин з некон'югованим метилфенідатом для щурів.

5 Фіг. 30. Криві перорального фармакокінетичного профілю, що порівнюють кон'югати ізонікотинат- $\text{CH}_2\text{OCO}$ -МРН і фосфат-(п-саліцилат)- $\text{CH}_2\text{OCO}$ -МРН з некон'югованим метилфенідатом для щурів.

Докладний опис винаходу

10 Дана технологія пропонує щонайменше один метилфенідат або одне або більше його похідних або комбінацій (МРН, метилфеніл(піперидин-2-іл)ацетат), кон'югованих щонайменше з однією органічною або неорганічною оксокислотою для того, щоб утворити оксалкілкарбамати, які є новими складами проліків і/або кон'югатів метилфенідату. У деяких варіантах здійснення щонайменше один кон'югат або проліки за даною технологією було несподівано відкрито шляхом кон'югування метилфенідату з рядом органічних або неорганічних оксокислот через

15 молекули різних лінкерів. У деяких варіантах здійснення лінкери є (ацилокси)алкілоксифункціональними групами або їх похідними. Ланцюжок лінкера приєднується на одному кінці до метилфенідату за допомогою вторинного карбаматного зв'язку, а на іншому кінці до оксокислоти за допомогою складноєфірного зв'язку.

Використовуваний термін "метилфенідат" у даному документі включає кожен зі

20 стереоізомерних форм метилфенідату, включаючи чотири стереоізомери: d-еритрометилфенідат, l-еритрометилфенідат, d-треометилфенідат і l-треометилфенідат, а також їх солі і похідні. Термін "метилфенідат" є взаємозамінним з терміном метилфеніл(піперидин-2-іл)ацетат. Термін "метилфенідат" включає всі сольові форми. Метилфенідат також відомий під його торговою маркою Ritalin®, Ritalin® SR, Methylin®, Methylin® ER (усі комерційно доступні від

25 компанії Novartis International AG, of Basel, Switzerland). Метилфенідат, використовуваний у даній технології, може бути будь-яким стереоізомером метилфенідату, включаючи, але не обмежуючись ними, d-еритрометилфенідат, l-еритрометилфенідат, d-треометилфенідат і l-треометилфенідат. У деяких варіантах здійснення метилфенідат може бути сумішшю двох або більше рацематів, наприклад, але не обмежуючись ними, d/l-еритрометилфенідату і d/l-

30 треометилфенідату. У деяких переважних варіантах здійснення кон'югати містять рацемічний треометилфенідат. В інших переважних варіантах здійснення спирт, аміні, оксокислота або тіол зв'язуються з єдиним ізомером d-треометилфенідатом. Залежно від хімічної структури лінкерів і спиртів, амінів, оксокислот і тіолів, а також від хірального складу метилфенідату, до якого вони приєднуються, одержувані пролікарські кон'югати можуть бути оптично активними сумішами

35 ізомерів, рацемічними сумішами, єдиними ізомерами або їх комбінаціями.

Використовувані в даному документі фрази, такі як "зменшений", "скорочений", "знижений" або "понижений" включають щонайменше приблизно 10 %-у зміну фармакологічної активності, площі під кривою (AUC) і/або пікової концентрації в плазмі ( $C_{\text{max}}$ ), причому більш високі

40 процентні зміни переважні для зменшення потенціалу зловживання і потенціалу передозування кон'югатів за даною технологією в порівнянні з некон'югованим метилфенідатом. Наприклад, зміна може також бути більше ніж приблизно 10 %, приблизно 15 %, приблизно 20 %, приблизно 25 %, приблизно 35 %, приблизно 45 %, приблизно 55 %, приблизно 65 %, приблизно 75 %, приблизно 85 %, приблизно 95 %, приблизно 96 %, приблизно 97 %, приблизно 98 %, приблизно 99 % або більше.

45 Використовуваний у даному документі термін "проліки" стосується речовини, перетворюваної з неактивної форми лікарського засобу в активний лікарський засіб в організмі пацієнта шляхом хімічної або біологічної реакції. У даній технології проліки є кон'югатом щонайменше одного лікарського засобу, метилфенідату, і щонайменше однієї оксокислоти, наприклад. Таким чином, кон'югати за даною технологією є проліками, а проліки за даною

50 технологією є кон'югатами.

Проліки часто є корисними через те, у деяких варіантах здійснення, що вони можуть бути легше введені або оброблені, ніж вихідний лікарський засіб. Вони можуть, наприклад, бути більш біодоступними при пероральному введенні, тоді як вихідний лікарський засіб може не мати біодоступності. Проліки можуть також мати поліпшену розчинність у фармацевтичних

55 складах у порівнянні з вихідним лікарським засобом. Одним варіантом здійснення проліків міг би бути кон'югат метилфенідату, що метаболізується з виділенням активної функціональної групи. У деяких варіантах здійснення, при введенні in vivo, проліки хімічно перетворюються в більш активну біологічно, фармацевтично або терапевтично форму сполуки. У деяких варіантах здійснення проліки метаболізуються ферментами в результаті однієї або більше стадій або процесів у біологічно, фармацевтично або терапевтично активну форму сполуки. Щоб одержати

60

проліки, фармацевтично активна сполука змінюється таким чином, що активна сполука буде регенована при введенні *in vivo*. Проліки розробляються для того, щоб змінювати метаболізм або транспортні характеристики лікарського засобу у визначених варіантах здійснення, маскувати побічні ефекти або токсичність, поліпшувати біодоступність і/або водорозчинність, поліпшувати аромат лікарського засобу або змінювати інші характеристики або властивості лікарського засобу в інших окремих варіантах здійснення.

У деяких варіантах здійснення дана технологія пропонує щонайменше один склад проліків, що містить щонайменше один кон'югат. Цей щонайменше один кон'югат може включати щонайменше один метилфенідат і щонайменше один спирт, амін, оксокислоту, тіол або їх похідні. У деяких варіантах здійснення кон'югат додатково включає щонайменше один лінкер. Лінкер хімічно зв'язує метилфенідат зі спиртом, аміном, оксокислотою або тіолом через один або більше ковалентних зв'язків.

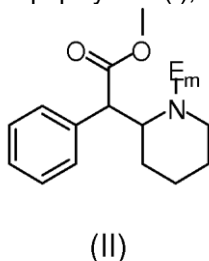
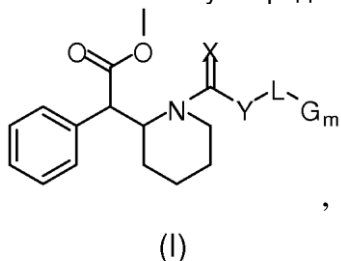
Залежно від лінкера і спирту, аміну, оксокислоти і тіолу, кон'югованих з метилфенідатом або його похідним, щонайменше одні утворені проліки можуть бути або нейтральними (незарядженими), вільною кислотою, вільною основою, або фармацевтично прийнятною аніонною або катіонною сольовою формою або сольовою сумішшю з будь-яким співвідношенням між позитивними і негативними компонентами. Ці аніонні сольові форми можуть включати, але ними не обмежуючись, наприклад, ацетат, l-аспартат, бесилат, бікарбонат, карбонат, d-камсилат, l-камсилат, цитрат, едисилат, форміат, фумарат, глюконат, гідробромід/бромід, гідрохлорид/хлорид, d-лактат, l-лактат, d, l-лактат, d, l-малат, l-малат, мезилат, памоат, фосфат, сукцинат, сульфат, бісульфат, d-тарtrat, l-тарtrat, d, l-тарtrat, мезотарtrat, бензоат, глюцептат, d-глюкуронат, гібензат, ізетинат, малонат, метилсульфат, 2-напсилат, нікотинат, нітрат, оротат, стеарат, тозилат, тіоціанат, ацефілінат, ацетурат, аміносаліцилат, аскорбат, борат, бутират, камфорат, камфокарбонат, деканоат, гексаноат, холат, ципіонат, дихлорацетат, едентат, етилсульфат, фурат, фусидат, галактарат (мукат), галактуронат, галат, гентисат, глутамат, глутарат, гліцерофосфат, гептаноат (енантат), гідроксибензоат, гіпурат, фенілпропіонат, йодид, ксинафоат, лактобіонат, лаурат, малеат, манделат, метансульфонат, міристат, нападисилат, олеат, оксалат, пальмітат, пікрат, півалат, пропіонат, пірофосфат, саліцилат, саліцилсульфат, сульфосаліцилат, танат, терефталат, тіосаліцилат, триброфенат, валерат, вальпроат, адипат, 4-ацетамідобензоат, камсилат, октаноат, естолат, есилат, гліколят, тіоціанат або ундециленат. Катіонні сольові форми можуть включати, але не обмежуючись ними, наприклад, натрій, калій, кальцій, магній, цинк, алюміній, літій, холінат, лізіній, амоній або трометамін.

Не бажаючи обмежуватися наступною теорією, вважається, що проліки/кон'югати за даною технологією піддаються ферментному гідролізу складноєфірного зв'язку *in vivo*, що надалі приводить до каскадної реакції, яка закінчується швидкою регенерацією метилфенідату і відповідної оксокислоти, їх метаболітів і/або їх похідних. Спирти, аміни, оксокислоти, тіоли або їх похідні за даною технологією є нетоксичними або мають дуже низьку токсичність при заданих рівнях дози і є переважно відомими лікарськими засобами, натуральними продуктами, метаболітами або GRAS-сполуками (Generally Recognized As Safe, визнані повністю нешкідливими) (наприклад, консервуючі засоби, барвники, ароматизатори і т. д.), або нетоксичними міметиками або їх похідними.

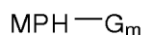
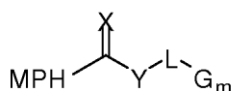
Загальні структури і визначення

Скорочення для компонентів кон'югатів за даною технологією включають наступні: MPH означає метилфенідат; MPH-HCl означає гідрохлорид метилфенідату; Asp означає аспартат; Val означає валін; <sup>t</sup>Bu означає трет-бутил; Et означає етил.

У деяких варіантах здійснення загальна структура проліків метилфенідату за даною технологією може бути представлена або формулою (I), або формулою (II):



Щоб спростити малюнки, формули (I) і (II) можуть також бути зображені як:



(I)

(II)

де X вибирається з O, S, Se або  $\text{NR}^1$ ;Y відсутній або вибирається з O, S, Se,  $\text{NR}^2$  або  $\text{CR}^3\text{R}^4$ ; $\text{R}^1$  і  $\text{R}^2$  вибираються незалежно з водню, алкенільної групи, алкеніламінокарбонільної групи,

5 алкоксигрупи, алкоксикарбонільної групи, алкільної групи, алкіламіногрупи, алкіламінокарбонільної групи, алкіламонію, алкілкарбонільної групи, алкілкарбоніламіногрупи, алкілкарбонілоксигрупи, алкілсульфінільної групи, алкілсульфонільної групи, алкілтіогрупи, алкінільної групи, алкініламінокарбонільної групи, амінокарбонільної групи, арильної групи, заміщеної арильної групи, арилалкенільної групи, арилалкоксигрупи, арилалкільної групи,

10 арилалкінільної групи, ариламіногрупи, ариламінокарбонільної групи, ариламонію, арилазогрупи, арилкарбонільної групи, арилкарбоніламіногрупи, арилкарбонілоксигрупи, арилциклоалкільної групи, арилоксигрупи, арилоксіалкільної групи, арилсульфінільної групи, арилсульфінілалкільної групи, арилсульфонільної групи, арилсульфоніламіногрупи, арилтіогрупи, арилтіоалкільної групи, циклоалкенільної групи, циклоалкенілалкільної групи,

15 циклоалкільної групи, циклоалкілалкільної групи, циклоалкіламіногрупи, циклоалкілоксигрупи, циклоалкінільної групи, циклогетероалкільної групи, циклогетероалкілалкільної групи, галогеналкоксигрупи, галогеналкільної групи, гетероарильної групи, гетероарилалкенільної групи, гетероарилалкільної групи, гетероариламіногрупи, гетероарилкарбонільної групи, гетероарилкарбоніламіногрупи, гетероарилоксигрупи, гетероарилоксигрупи,

20 гетероарилсульфінільної групи, гетероарилсульфонільної групи, гетероарилтіогрупи, гідроксигрупи, поліциклоалкенільної групи, поліциклоалкенілалкільної групи, поліциклоалкільної групи, поліциклоалкілалкільної групи або поліетиленгліколю;

 $\text{R}^3$  і  $\text{R}^4$  вибираються незалежно з водню, алкенільної групи, алкеніламінокарбонільної групи,

алкоксигрупи, алкоксикарбонільної групи, алкільної групи, алкіламіногрупи, алкіламінокарбонільної групи, алкіламонію, алкілкарбонільної групи, алкілкарбоніламіногрупи, алкілкарбонілоксигрупи, алкілсульфінільної групи, алкілсульфонільної групи, алкілтіогрупи, алкінільної групи, алкініламінокарбонільної групи, аміну, аміногрупи, амінокарбонільної групи, амонію, арильної групи, заміщеної арильної групи, арилалкенільної групи, арилалкоксигрупи,

30 арилалкільної групи, арилалкінільної групи, ариламіногрупи, ариламінокарбонільної групи, ариламонію, арилазогрупи, арилкарбонільної групи, арилкарбоніламіногрупи, арилкарбонілоксигрупи, арилциклоалкільної групи, арилоксигрупи, арилоксіалкільної групи, арилсульфінільної групи, арилсульфінілалкільної групи, арилсульфонільної групи, арилсульфоніламіногрупи, арилтіогрупи, арилтіоалкільної групи, ціаногрупи, циклоалкенільної групи, циклоалкенілалкільної групи, карбоксильної групи, циклоалкільної групи,

35 циклоалкілалкільної групи, циклоалкіламіногрупи, циклоалкілоксигрупи, циклоалкінільної групи, циклогетероалкільної групи, циклогетероалкілалкільної групи, галогену, галогеналкоксигрупи, галогеналкільної групи, гетероарильної групи, гетероарилалкенільної групи, гетероарилалкільної групи, гетероариламіногрупи, гетероарилкарбонільної групи, гетероарилкарбоніламіногрупи, гетероарилоксигрупи, гетероарилоксигрупи,

40 гетероарилсульфінільної групи, гетероарилсульфонільної групи, гетероарилтіогрупи, гідроксигрупи, нітрогрупи, оксогрупи, поліциклоалкенільної групи, поліциклоалкенілалкільної групи, поліциклоалкільної групи, поліциклоалкілалкільної групи, поліетиленгліколю або тіолу;

L відсутній або являє собою  $\text{A} - \text{Z} \text{---} \text{A}$ ;

45 A для кожної повторюваної підгрупи незалежно вибирається з  $\text{CR}^5\text{R}^6$  або необов'язково заміщеної арильної групи, арилену, карбоциклу, циклоалкенільної групи, циклоалкільної групи, циклоалкінільної групи, гетероциклу і гетероарильної групи;

$\text{R}^5$  і  $\text{R}^6$  вибираються незалежно один від одного і незалежно для кожної повторюваної підгрупи з водню, алкенільної групи, алкеніламінокарбонільної групи, алкоксигрупи, алкоксикарбонільної групи, алкільної групи, алкіламіногрупи, алкіламінокарбонільної групи,

50 алкіламонію, алкілкарбонільної групи, алкілкарбоніламіногрупи, алкілкарбонілоксигрупи, алкілсульфінільної групи, алкілсульфонільної групи, алкілтіогрупи, алкінільної групи, алкініламінокарбонільної групи, аміну, аміногрупи, амінокарбонільної групи, амонію, арильної групи, заміщеної арильної групи, арилалкенільної групи, арилалкоксигрупи, арилалкільної групи, арилалкінільної групи, ариламіногрупи, ариламінокарбонільної групи, ариламонію,

55 арилазогрупи, арилкарбонільної групи, арилкарбоніламіногрупи, арилкарбонілоксигрупи,

арилциклоалکیلної групи, арилоксигрупи, арилоксіалکیلної групи, арилсульфінільної групи, арилсульфініалکیلної групи, арилсульфонільної групи, арилсульфоніламіногрупи, арилтіогрупи, арилтіоалکیلної групи, ціаногрупи, циклоалкенільної групи, циклоалкеніалکیلної групи, карбоксильної групи, циклоалکیلної групи, циклоалкілалکیلної групи, циклоалкіламіногрупи, циклоалкілоксигрупи, циклоалкінільної групи, циклогетероалکیلної групи, циклогетероалкілалکیلної групи, галогену, галогеналкоксигрупи, галогеналکیلної групи, гетероарильної групи, гетероарилалкенільної групи, гетероарилалکیلної групи, гетероариламіногрупи, гетероарилкарбонільної групи, гетероарилкарбоніламіногрупи, гетероарилоксигрупи, гетероарилсульфінільної групи, гетероарилсульфонільної групи, гетероарилтіогрупи, гідроксигрупи, нітрогрупи, оксогрупи, поліциклоалкенільної групи, поліциклоалкеніалکیلної групи, поліциклоалکیلної групи, поліциклоалкілалکیلної групи, поліетиленгліколю або тіолу;

Z або відсутній, або вибирається незалежно для кожної повторюваної підгрупи з O, S, Se або NH;

n дорівнює 0-50;

G вибирається незалежно для кожної повторюваної підгрупи зі спирту, аміну, амінокислоти, амонію, оксокислоти, пептиду, полі(етиленгліколів) (PEG) або тіолу або їх похідних, або їх комбінацій;

E є оксокислотою; i

m дорівнює 0-5.

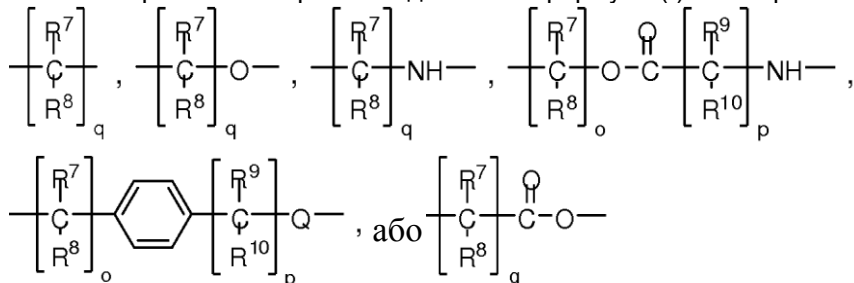
У деяких варіантах здійснення формули (I) одна або більше груп G ковалентно зв'язані з L, Y (якщо L відсутній) або з іншою групою G (наприклад, з однією або більше ніж однією додатковою групою G). Множинні випадки групи G можуть бути всі ідентичними, всі однозначно відмінними або сумішшю того й іншого. У деяких варіантах здійснення формули (II) одна або більше груп E (аж до m-груп) ковалентно зв'язані з азотом у піперидиновому кільці метилфенідату або з іншою групою E. Множинні випадки групи E можуть бути всі ідентичними, всі однозначно відмінними або сумішшю того й іншого.

У деяких переважних варіантах здійснення формули (I) X є киснем (O).

У деяких переважних варіантах здійснення формули (I) Y відсутній або вибирається з O або

N. У деяких додаткових переважних варіантах здійснення формули (I) Y є азотом (N).

В інших переважних варіантах здійснення формули (I) L вибирається з:



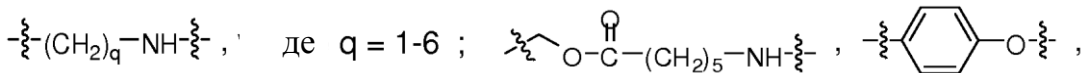
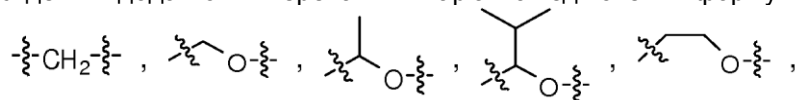
де  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  вибираються незалежно для кожної повторюваної підгрупи з водню, алкенільної групи, алкоксигрупи, алکیلної групи, алкінільної групи, арильної групи, заміщеної арильної групи, алкіларильної групи, циклоалкенільної групи, циклоалکیلної групи, циклоалкінільної групи, гетероалکیلної групи, гетероарильної групи або гетероциклічної групи. Переважно,  $R^7$  і  $R^9$  вибираються незалежно для кожної повторюваної підгрупи з водню, алکیلної групи, алкоксигрупи, арильної групи або заміщеної арильної групи, і  $R^8$  і  $R^{10}$  є переважно воднем;

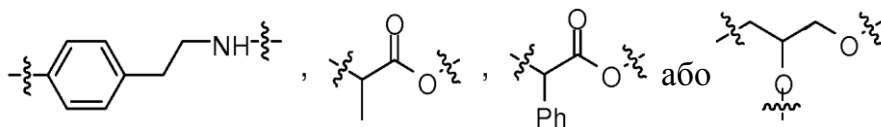
q дорівнює 1-10, переважно 1-5;

o і p дорівнюють 0-10, переважно 0-2; i

Q являє собою NH або O.

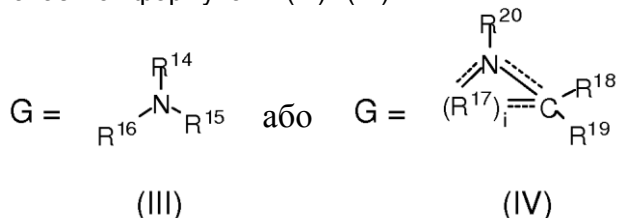
У деяких додаткових переважних варіантах здійснення формули (I) L вибирається з:





В інших переважних варіантах здійснення формули (I) G вибирається з оксокислот, третинних амінів або похідних полі(етилєнглїколу).

У деяких варіантах здійснення формули (I) G є третинним аміном, що звичайно визначається формулами (III) і (IV):



де  $R^{17}$  незалежно вибирається для кожної повторюваної підгрупи з O, S, Se,  $NR^{21}$  або  $CR^{22}R^{23}$ ;

10 групи, алкоксигрупи, алкоксикарбонільної групи, алкільної групи, алкіламіногрупи, алкіламінокарбонільної групи, алкіламонію, алкілкарбонільної групи, алкілкарбоніламіногрупи, алкілкарбонілоксигрупи, алкілсульфінільної групи, алкілсульфонільної групи, алкілтіогрупи, алкінільної групи, алкініламінокарбонільної групи, амінокарбонільної групи, арильної групи, заміщеної арильної групи, ариалкенільної групи, ариалкоксигрупи, ариалкільної групи, ариалкінільної групи, ариламіногрупи, ариламінокарбонільної групи, ариламонію, арилазогрупи, арилкарбонільної групи, арилкарбоніламіногрупи, арилкарбонілоксигрупи, арилциклоалкільної групи, арилоксигрупи, арилоксіалкільної групи, арилсульфінільної групи, арилсульфініалкільної групи, арилсульфонільної групи, арилсульфоніламіногрупи, арилтіогрупи, арилтіоалкільної групи, циклоалкенільної групи, циклоалкеніалкільної групи, циклоалкільної групи, циклоалкілалкільної групи, циклоалкіламіногрупи, циклоалкілоксигрупи, циклоалкінільної групи, циклогетероалкільної групи, циклогетероалкілалкільної групи, галогеналкоксигрупи, галогеналкільної групи, гетероарильної групи, гетероарилалкенільної групи, гетероарилалкільної групи, гетероариламіногрупи, гетероарилкарбонільної групи, гетероарилкарбоніламіногрупи, гетероарилоксигрупи, гетероарилсульфінільної групи, гетероарилсульфонільної групи, гетероарилтіогрупи, гідроксигрупи, поліциклоалкенільної групи, поліциклоалкеніалкільної групи, поліциклоалкільної групи, поліциклоалкілалкільної групи або поліетиленгліколю;

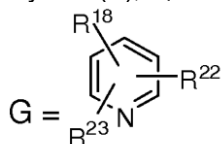
$R^{20}$  також може бути відсутній:

$R^1, R^2, R^3$  вибираються незалежно один від одного і незалежно для кожної повторюваної підгрупи ( $R^1$ ) з водню, алкенільної групи, алкеніламінокарбонільної групи, алкоксигрупи, алкоксикарбонільної групи, алкільної групи, алкіламіногрупи, алкіламінокарбонільної групи, алкіламонію, алкілкарбонільної групи, алкілкарбоніламіногрупи, алкілкарбонілоксигрупи, алкілсульфінільної групи, алкілсульфонільної групи, алкілтіогрупи, алкінільної групи, алкініламінокарбонільної групи, аміну, аміногрупи, амінокарбонільної групи, амонію, арильної групи, заміщеної арильної групи, арилалкенільної групи, арилалкоксигрупи, арилалкільної групи, арилалкінільної групи, ариламіногрупи, ариламінокарбонільної групи, ариламонію, арилазогрупи, арилкарбонільної групи, арилкарбоніламіногрупи, арилкарбонілоксигрупи, арилциклоалкільної групи, арилоксигрупи, арилокіалкільної групи, арилсульфінільної групи, арилсульфініалкільної групи, арилсульфонільної групи, арилсульфоніламіногрупи, арилтіогрупи, арилтіоалкільної групи, ціаногрупи, циклоалкенільної групи, циклоалкеніалкільної групи, карбоксильної групи, циклоалкільної групи, циклоалкілалкільної групи, циклоалкіламіногрупи, циклоалкілоксигрупи, циклоалкінільної групи, циклогетероалкільної групи, циклогетероалкілалкільної групи, галогену, галогеналкоксигрупи, галогеналкільної групи, гетероарильної групи, гетероарилалкенільної групи, гетероарилалкільної групи, гетероариламіногрупи, гетероарилкарбонільної групи, гетероарилкарбоніламіногрупи, гетероарилоксигрупи, гетероарилоксигрупи, гетероарилсульфінільної групи, гетероарилсульфонільної групи, гетероарилтіогрупи, гідроксигрупи, нітрогрупи, оксогрупи, поліциклоалкенільної групи, поліциклоалкеніалкільної групи, поліциклоалкілалкільної групи, поліетиленгліколю або тіолу; і

У деяких варіантах здійснення формула (IV) є гетероциклом з розміром кільця 3-10 атомів, з яких щонайменше один атом є азотом і щонайменше один атом є вуглецем, і кільце може бути аліфатичним, що містить будь-яке хімічно можливе число і комбінацію одинарних, подвійних або потрійних зв'язків, або кільце може бути ароматичним.

5 В інших варіантах здійснення група G ковалентно зв'язана з групою L через її третинний азот (див. формули (III) і (IV)) або через аміногрупу, гідроксильну групу або карбоксильну функціональну групу одного з її замісників.

У деяких переважних варіантах здійснення формули (I) третинні аміни визначаються формулою (V), що є підкласом формули (IV), де:

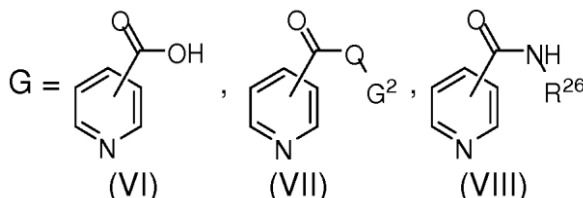


(V);

10

$R^{18}$ ,  $R^{22}$  і  $R^{23}$  відповідають визначенню для формули (IV).

Деякі додаткові переважні варіанти здійснення формули (V) визначаються формулами (VI), (VII) і (VIII):



15

У цих варіантах здійснення формули (V) група G є похідним карбоксіпіридину, переважно нікотиновою кислотою, необов'язково зв'язаною через складноефірний або амідний зв'язок із другою функціональною групою  $G^2$ . У деяких варіантах здійснення  $G^2$  переважно є спиртом або оксокислотою, більш переважно амінокислотою.

20

У цих варіантах здійснення формули (VIII)  $R^{26}$  вибирається з водню, алкенільної групи, алкеніламінокарбонільної групи, алкоксигрупи, алкоксикарбонільної групи, алкільної групи, алкіламіногрупи, алкіламінокарбонільної групи, алкіламонію, алкілкарбонільної групи, алкілкарбоніламіногрупи, алкілкарбонілоксигрупи, алкілсульфінільної групи, алкілсульфонільної групи, алкілтіогрупи, алкінільної групи, алкініламінокарбонільної групи, амінокарбонільної групи, арильної групи, заміщеної арильної групи, арилалкенільної групи, арилалкоксигрупи, арилалкільної групи, арилалкінільної групи, ариламіногрупи, ариламінокарбонільної групи, ариламонію, арилазогрупи, арилкарбонільної групи, арилкарбоніламіногрупи, арилкарбонілоксигрупи, арилциклоалкільної групи, арилоксигрупи, арилоксіалкільної групи, арилсульфінільної групи, арилсульфініалкільної групи, арилсульфонільної групи, арилсульфоніламіногрупи, арилтіогрупи, арилтіоалкільної групи, циклоалкенільної групи, циклоалкеніламіногрупи, циклоалкілоксигрупи, циклоалкінільної групи, циклогетероалкільної групи, циклогетероалкіламіногрупи, циклогетероалкілоксигрупи, циклогетероалкінільної групи, циклогетероалкілоксигрупи, галогеналкоксигрупи, галогеналкільної групи, гетероарильної групи, гетероарилалкенільної групи, гетероарилалкільної групи, гетероариламіногрупи, гетероарилкарбонільної групи, гетероарилкарбоніламіногрупи, гетероарилоксигрупи, гетероарилоксигрупи, гетероарилсульфінільної групи, гетероарилсульфонільної групи, гетероарилтіогрупи, гідроксигрупи, поліциклоалкенільної групи, поліциклоалкеніламіногрупи, поліциклоалкілоксигрупи, поліциклоалкінільної групи або поліетиленгліколю.

25

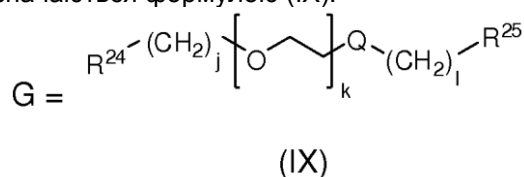
30

35

У деяких варіантах здійснення формули (VIII)  $R^{26}$  переважно є воднем або алкільною групою.

40

В інших варіантах здійснення формули (I) похідні полі(етиленгліколю) звичайно визначаються формулою (IX):



де  $R^{24}$  являє собою H або  $\text{NH}_2$ ;

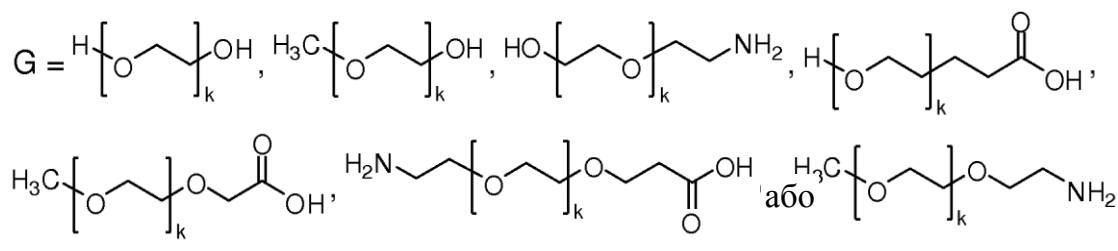
$R^{25}$  являє собою H,  $NH_2$  або  $CO_2H$ ;

Q відсутній або являє собою O;

j і l дорівнюють 0-5; i

k дорівнює 1-100.

- 5 У деяких переважних варіантах здійснення формули (I) похідні полі(етиленгліколю) являють собою:



де k дорівнює 1-100, переважно 1-50 або 1-10.

- 10 У деяких переважних варіантах здійснення формули (II) група E є оксокислотою, переважно амінокислотою.

Оксокислоти

- Оксокислоти (тобто оксикислоти, оксокислоти, окси-кислоти, оксакислоти) за даною технологією складають клас сполук, які містять кисень, щонайменше один інший елемент і щонайменше один водень, зв'язаний з киснем, і які утворюють кон'юговану основу при втраті позитивно зарядженого іона (іонів) водню (протонів). Оксокислоти можуть бути віднесені до органічних кислот або до неорганічних кислот і їх похідних. Органічні кислоти включають карбонові кислоти. Карбонові кислоти широко поширені в природі (природні), але карбонові кислоти також можуть бути неприродними (синтетичними). Карбонові кислоти можуть бути віднесені до різних класів на основі їх молекулярної структури або формули, і багато які з цих різних класів можуть перекривати один одний.

- Не бажаючи обмежувати область охоплення однією класифікацією, карбонові кислоти за даною технологією можуть бути згруповані в наступні категорії: аліфатичні карбонові кислоти, арилкарбонові кислоти, двоосновні карбонові (дикарбонові) кислоти, багатоосновні карбонові (полікарбонові) кислоти й амінокислоти.

- Придатні аліфатичні карбонові кислоти для використання в даній технології включають, але не обмежуються ними, насичені, мононенасичені, поліненасичені, ацетиленові, заміщені (наприклад, алкільною групою, гідроксильною групою, метоксигрупою, галогеном і т. д.), які містять гетероатом або які містять кільце карбонові кислоти. Придатні приклади насичених карбонових кислот включають, але не обмежуються ними, метанову (мурашину), етанову (оцтову), пропанову, бутанову, пентанову (валеріанову), гексанову (капронову), гептанову (енантову), октанову (каприлову), 2-пропіленпентанову, нонанову, деканову, додеканову (лауринову), тетрадеканову, гексадеканову, гептадеканову, октадеканову або ейкозанову кислоти. Придатні мононенасичені карбонові кислоти для реалізації даної технології включають, але не обмежуються ними, наприклад, 4-децену, 9-децену, 5-лауроліцену (5-додецену), 4-додецену, 9-тетрадецену, 5-тетрадецену, 4-тетрадецену, 9-гексадецену, 6-гексадецену, 6-октадецену або 9-октадецену кислоти.

- Придатні поліненасичені карбонові кислоти для використання в даній технології включають, але не обмежуються ними, наприклад, сорбінову, октадекадієнову, октадекатрієнову, октадекатетраєнову, ейкозатрієнову, ейкозатетраєнову, ейкозапентаєнову, докозапентаєнову або докозагексаєнову кислоти. Придатні ацетиленові карбонові кислоти для використання в даній технології включають, але не обмежуються ними, октадецинову, октадеценінову, 6,9-октадеценінову, гептадеценінову, тридекатетраєндіїнову, тридекадієндіїнову, октадекадієндіїнову, гептадекадієндіїнову, октадецендіїнову або октадецендіїнову кислоти.

- Придатні заміщені карбонові кислоти для реалізації даної технології включають, але не обмежуються ними, наприклад, метилпропанову, ізовалеріанову, метилгексадеканову, 8-метил-6-нонену, метилоктадеканову, триметилоктакозанову, триметилтетракозанову, гептаметилтриактанову, тетраметилгексадеканову, тетраметилпентадеканову, молочну, гліцеринову, гліколеву, треонову, 3-гідроксипропіонову, гідроксіоктадекатрієнову, гідроксіоктадецену, гідрокситетракозанову, 2-гідроксимасляну, 3-гідроксимасляну, 4-гідроксимасляну, 4-гідроксипентанову, гідроксіоктадекадієндіїнову, гідроксіоктадекадієнову, 10-гідроксидеканову, гідроксидецену, гідроксіейкозанову, гідроксіейкозадієнову, гідроксигексадеканову, дигідрокситетракозанову, дигідроксидокозанову, гідроксидокозанову, тригідроксіоктадеканову, тригідроксигексадеканову, тригідроксікозагексаєнову,

тригідроксікозапентаєнову, 2-метокси-5-гексадеценову, 2-метоксигексадеканову, 7-метокси-4-тетрадеценову, 9-метоксипентадеканову, 11-метоксигептадеканову, 3-метоксидокозанову, діацетоксидокозанову, 2-ацетоксидокозанову, 2-ацетокситетракозанову, 2-ацетоксигексакозанову, 9-оксононанову, оксодеканову, оксододеценову, гідроксіоксодецену, 10-оксо-8-децену, фтороктадецену, фтордеканову, фтортетрадеканову, фторгексадеканову, фтороктадекадієнову, хлоргідроксигексадеканову, хлоргідроксіоктадеканову, дихлороктадеканову, 3-бром-2-нонаєнову, 9,10-дибромоктадеканову, 9,10,12,13-тетрабромоктадеканову, 10-нітро-9,12-октадекадієнову, 12-нітро-9,12-октадекадієнову, 9-нітро-9-октадецену, 9-оксо-2-децену, 9-оксо-13-октадецену, оксооктадекатриєнову, 15-оксо-18-тетракозену, 17-оксо-20-гексакозену або 19-оксо-22-октакозену кислоти.

Придатні приклади карбонових кислот, що містять гетероатом, включають, але не обмежуються ними, наприклад, 9-(1,3-нонадієнокси)-8-нонену, 9-(1,3,6-нонатрієнокси)-8-нонену, 12-(1-гексенокси)-9,11-додекадієнову, 12-(1,3-гексадієнокси)-9,11-додекадієнову, 2-додецилсульфанілоцтову, 2-тетрадецилсульфанілоцтову, 3-тетрадецилсульфанілпроп-2-єнову або 3-тетрадецилсульфанілпропанову кислоти. Придатні приклади карбонових кислот, що містять кільце, включають, але не обмежуються ними, наприклад, 10-(2-гексилциклопропіл)деканову, 3-(2-[6-бром-3,5-нондієнілциклопропіл]пропанову, 9-(2-гексадецилциклопропіліден)нон-5-єнову, 8-(2-октил-1-циклопропеніл)октанову, 7-(2-октил-1-циклопропеніл)гептанову, 9,10-єпоксиоктадеканову, 9,10-єпокси-12-октадецену, 12,13-єпокси-9-октадецену, 14,15-єпокси-11-єйкозену, 11-(2-циклопентен-1-іл)ундеканову, 13-(2-циклопентен-1-іл)тридеканову, 13-(2-циклопентеніл)-6-тридецену, 11-циклогексилундеканову, 13-циклогексилтридеканову, 7-(3,4-диметил-5-пентилфуран-2-іл)гептанові (єнантову), 9-(4-метил-5-пентилфуран-2-іл)нонанову, 4-[5]-ладеран-бутанову, 6-[5]-ладеран-гексанову (капронову) або 6-[3]-ладеран-гексанову (капронову) кислоти.

Придатні арилкарбонові кислоти для використання в даній технології для кон'югування з метилфенідатом, його похідними або їх комбінаціями включають, наприклад, сполуки, що містять щонайменше одну карбоксильну групу, приєднану до ароматичного кільця. Придатні арилкарбонові кислоти за даною технологією можуть включати, але не обмежуючись ними, наприклад:

(а) арилкарбонові кислоти, у яких група карбонової кислоти безпосередньо приєднана до арильної функціональної групи, що включає, але не обмежується ними, бензоати або гетероарилкарбонові кислоти;

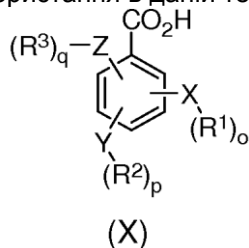
(б) арилкарбонові кислоти, у яких група карбонової кислоти відділена одним атомом вуглецю від арильної функціональної групи, що включає, але не обмежується ними, розгалужені фенілпропіонові кислоти або інші похідні фенілацетату; або

(с) арилкарбонові кислоти, у яких група карбонової кислоти відділена двома атомами вуглецю від арильної функціональної групи, що включає, але не обмежується ними, бензилацетати, їх заміщені похідні або аналоги коричної кислоти.

Деякі варіанти здійснення даної технології пропонують арилкарбонові кислоти категорії (а), (б) або (с), кон'юговані з метилфенідатом, його похідними або їх комбінаціями. Деякі варіанти здійснення даної технології пропонують арилкарбонові кислоти категорії (а), кон'юговані з метилфенідатом, його похідними або їх комбінаціями, у яких арилкарбоною кислотою категорії (а) є бензоати, гетероарилкарбонові кислоти або їх похідні.

#### Бензоати

Деякі варіанти здійснення даної технології пропонують щонайменше один кон'югат метилфенідату, його похідних або їх комбінацій і щонайменше одного бензоату. Придатні загальні бензоати включають, але не обмежуються ними, наприклад, бензойну кислоту або гідроксибензоати (наприклад, аналоги саліцилової кислоти). Загальна структура бензоатів для використання в даній технології показана у формулі (X):



де X, Y і Z можуть бути незалежно вибрані з представницької групи, що включає H, O, S або  $-(\text{CH}_2)_x-$ ;  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  і  $\text{R}^3$  можуть бути, наприклад, незалежно вибрані з будь-чого наступного: H,



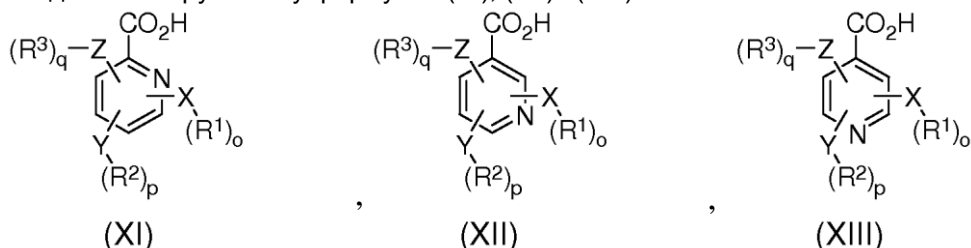
алкільна група, алкоксигрупа, арильна група, заміщена арильна група, алкенільна група, алкінільна група, галоген, галогеналкільна група, алкіларильна група, арилалкільна група, гетероциклічна група, арилалкоксигрупа, циклоалкільна група, циклоалкенільна група або циклоалкінільна група; o, p, q можуть незалежно дорівнювати 0 або 1; і x є цілим числом між 1 і 10.

Бензоати поширені в природі і можуть бути знайдені або в їх вільній формі, у вигляді солі, або у вигляді складних ефірів і амідів. Численні аналоги бензойної кислоти також використовуються в харчовій і фармацевтичній промисловості. Деякі з бензоатів, що більш часто зустрічаються, являють собою похідні з гідроксильними групами. Гідроксильна функція може бути присутньою у її вільній формі або може бути об'єднана з іншою хімічною функціональною групою, переважно, але не обмежуючись ними, з метильними або ацетильними групами. Фенільне кільце може мати додаткові замісники.

Придатні бензоати включають, але не обмежуються ними, наприклад, бензойну кислоту або гідроксибензоати (наприклад, аналоги саліцилової кислоти). Придатні приклади гідроксибензоатів для використання в даній технології включають, але не обмежуються ними, наприклад, бензойну кислоту, саліцилову кислоту, ацетилсаліцилову кислоту (аспірин), 3-гідроксибензойну кислоту, 4-гідроксибензойну кислоту, 6-метилсаліцилову кислоту, o-, m-, p-крезотинову кислоту, анакардинові кислоти, 4,5-диметилсаліцилову кислоту, o-, m-, p-оксипарацимолкарбонову кислоту, дифлузиналь, o-, m-, p-анісову кислоту, 2,3-дигідроксибензойну кислоту (2,3-DHB),  $\alpha,\beta,\gamma$ -резорцилову кислоту, протокатехову кислоту, гентизинову кислоту, піперонілову кислоту, 3-метоксисаліцилову кислоту, 4-метоксисаліцилову кислоту, 5-метоксисаліцилову кислоту, 6-метоксисаліцилову кислоту, 3-гідрокси-2-метоксибензойну кислоту, 4-гідрокси-2-метоксибензойну кислоту, 5-гідрокси-2-метоксибензойну кислоту, ванілінову кислоту, ізованілінову кислоту, 5-гідрокси-3-метоксибензойну кислоту, 2,3-диметоксибензойну кислоту, 2,4-диметоксибензойну кислоту, 2,5-диметоксибензойну кислоту, 2,6-диметоксибензойну кислоту, вератрову кислоту (3,4-диметоксибензойну кислоту), 3,5-диметоксибензойну кислоту, галієву кислоту, 2,3,4-тригідроксибензойну кислоту, 2,3,6-тригідроксибензойну кислоту, 2,4,5-тригідроксибензойну кислоту, 3-O-метилгалієву кислоту (3-OMGA), 4-O-метилгалієву кислоту (4-OMGA), 3,4-O-диметилгалієву кислоту, бузкову кислоту або 3,4,5-триметоксибензойну кислоту. Деякі структури придатних гідроксибензоатів для практичного використання в даній технології можуть бути знайдені на фіг. 1.

#### Гетероарилкарбонові кислоти

В інших варіантах здійснення дана технологія пропонує пролікарські складки, що містять щонайменше один кон'югат метилфенідату, його похідних або їх комбінацій і однієї або більше арилкарбонових або гетероарилкарбонових кислот. Відповідно, гетероатом загальних натуральних продуктів і метаболітів є азотом. Загальні структури гетероарилкарбонових кислот і їх похідних ілюструються у формулах (XI), (XII) і (XIII):



де X, Y і Z можуть бути незалежно вибрані з представницької групи, що включає H, O, S або  $-(CH_2)_x-$ ;  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3$  можуть бути незалежно вибрані з будь-чого наступного: H, алкільна група, алкоксигрупа, арильна група, заміщена арильна група, алкенільна група, алкінільна група, галоген, галогеналкільна група, алкіларильна група, арилалкільна група, гетероциклічна група, арилалкоксигрупа, циклоалкільна група, циклоалкенільна група або циклоалкінільна група; o, p, q можуть бути незалежно вибрані з 0 або 1; і x є цілим числом між 1 і 10.

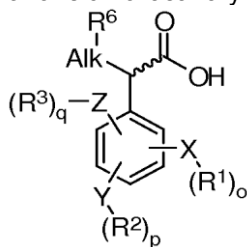
Азотні гетероциклічні сполуки звичайно зустрічаються в природі і беруть участь у декількох біологічних функціях у рослинах і у тварин. Придатні приклади гетероарилкарбонових кислот для використання на практиці даної технології включають, але не обмежуються ними, наприклад, похідні піридину, деякі з яких відіграють важливу роль у метаболізмі нікотинату і триптофану. У цих сполуках один атом вуглецю фенільного кільця замінений атомом азоту. Крім карбоксильної групи, цей набір сполук може мати додаткові замісники, переважно, але не обмежуючись цим, гідроксильні групи.

Придатні приклади гетероарилкарбонових кислот для використання в даній технології включають, але не обмежуються ними, нікотинову кислоту (ніацин), ізонікотинову кислоту,

піколінову кислоту, 3-гідроксипіколінову кислоту, 6-гідроксинікотинову кислоту, діоксипіридинкарбонову кислоту, 2,6-дигідроксинікотинову кислоту, кінуренову (4-оксихінолінкарбонову) кислоту, ксантуренову кислоту, 6-гідроксикінуренову кислоту, 8-метоксикінуренову кислоту, 7,8-дигідроксикінуренову кислоту або 7,8-дигідро-7,8-дигідроксикінуренову кислоту. Деякі структури придатних гетероарилкарбонових кислот для використання на практиці даної технології можуть бути знайдені на фіг. 2.

#### Арилкарбонові кислоти

Деякі варіанти здійснення даної технології пропонують арилкарбонові кислоти категорії (b), кон'юговані з метилфенідатом, його похідними або їх комбінаціями, де придатні карбонові кислоти з карбоксильною групою, відділеною одним атомом вуглецю від арильної функціональної групи, включають, але не обмежуються ними, наприклад, розгалужені фенілпропіонові кислоти (тобто 2-метил-2-фенілацетати) або інші похідні фенілацетату, наприклад сполуки, що мають загальну формулу, описану у формулі (XIV) нижче. У деяких варіантах здійснення карбонова кислота являє собою фенілацетат, розгалужений фенілпропіонат, нерозгалужений фенілпропіонат (бензилацетат), фенілпропеноат (цинамат), їх солі, їх похідні або їх комбінації. Придатні приклади цих сполук включають, але не обмежуються ними, деякі типи NSAID (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, нестероїдних протизапальних препаратів), таких як профени, або метаболіти тирозину (такі як п-гідроксифенілпіруват), серед інших. Загальна структура фенілпропіонових кислот або інших похідних фенілацетату за даною технологією показана у формулі (XIV):



(XIV)

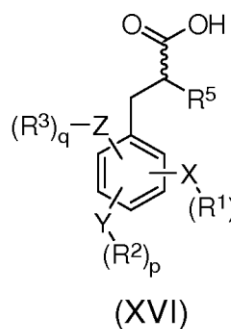
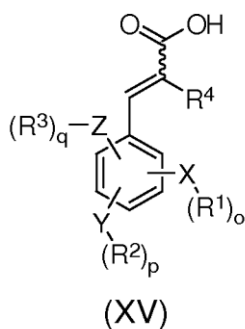
де X, Y і Z можуть бути незалежно вибрані з представницької групи, що включає H, O, S або  $-(CH_2)_x$ ;  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3$  можуть бути незалежно вибрані з будь-чого наступного: H, алкільна група, алкоксигрупа, арильна група, заміщена арильна група, алкенільна група, алкінільна група, галоген, галогеналкільна група, алкіларильна група, арилалкільна група, гетероциклічна група, арилалкоксигрупа, циклоалкільна група, циклоалкенільна група або циклоалкінільна група; o, p, q можуть незалежно дорівнювати або 0, або 1; Alk являє собою алкільний ланцюг  $-(CH_2)_n$ , де n дорівнює або 0, або 1; x є цілим числом між 1 і 10; і  $R^6$  вибирається з H, OH або карбонільної групи.

#### Фенілацетати

Фенілоцтові кислоти охоплюють різні підмножини натуральних продуктів, метаболітів і фармацевтичних препаратів. Однією такою фармацевтичною підмножиною є "профени", один з типів NSAID (нестероїдних протизапальних препаратів) і похідні деяких фенілпропіонових кислот (тобто аналоги 2-метил-2-фенілоцтової кислоти). Деякі інші фенілацетати мають центральні функції в метаболізмі фенілаланіну і тирозину. Придатні фенілацетати за даною технологією включають, але не обмежуються ними, фенілоцтову кислоту (гідратрову кислоту), 2-гідроксифенілоцтову кислоту, 3-гідроксифенілоцтову кислоту, 4-гідроксифенілоцтову кислоту, гомопротокатехову кислоту, гомогентизинову (2,5-діоксифенілоцтову) кислоту, 2,6-дигідроксифенілоцтову кислоту, гомованілінову кислоту, гомоізованілінову кислоту, гомовератрову кислоту, атропову кислоту, d,l-тропову кислоту, диклофенак, d,l-мигдальну кислоту, 3,4-дигідрокси-d, l-мигдальну кислоту, ваніліл-d, l-мигдальну кислоту, ізованіліл-d, l-мигдальну кислоту, ібупрофен, фенопрофен, карпрофен, флурбіпрофен, кетопрофен або напроксен. Деякі структури придатних фенілацетатів для використання на практиці даної технології можуть бути знайдені на фіг. 3.

#### Бензилацетати і цинамати

У деяких варіантах здійснення даної технології арилкарбонові кислоти категорії (c) кон'югують з метилфенідатом, його похідними або їх комбінаціями, де арилкарбонові кислоти категорії (c) включають, але не обмежуються ними, наприклад, бензилацетати, їх заміщені похідні або аналоги коричної кислоти, наприклад сполуки з загальними формулами (XV) і (XVI), показаними нижче:



де X, Y і Z можуть бути незалежно вибрані з представницької групи, що включає H, O, S або  $-(CH_2)_x$ ;  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3$  можуть бути незалежно вибрані з будь-чого наступного: H, алкільна група, алкоксигрупа, арильна група, заміщена арильна група, алкенільна група, алкінільна група, галоген, галогеналкільна група, алкіларильна група, арилалкільна група, гетероциклічна група, арилалкоксигрупа, циклоалкільна група, циклоалкенільна група або циклоалкінільна група; o, p, q можуть незалежно дорівнювати або 0, або 1; x є цілим числом від 1 до 10;  $R^4$  являє собою H або OH; і  $R^5$  являє собою H, OH або карбонільну групу. Обидва класи сполук часто зустрічаються в природі у формі натуральних продуктів або метаболітів (наприклад, метаболізм фенілаланіну). Карбоксильна група може бути приєднана безпосередньо до ароматичного кільця або відділена алкільним або алкенільним ланцюгом. Довжина ланцюга алкільної або алкенільної групи для використання в даній технології переважно не повинна перевищувати два нерозгалужених атоми вуглецю, але не обмежується числом атомів на потенційних бічних ланцюгах або у додаткових функціональних групах.

Дана технологія також включає як чисто вуглецеві арильні групи, так і арильні групи з гетероатомами (гетероарильні групи). Арильна або гетероарильна група, що з'єднана безпосередньо або через алкільний або алкенільний ланцюг з карбоксильною функціональною групою, повинна переважно бути 6-членним кільцем і повинна переважно не містити або містити тільки один гетероатом. Фахівцям у даній галузі техніки буде зрозуміло, що додаткові заміщені або незаміщені ароматичні або аліфатичні кільця можуть бути конденсовані з такою 6-членною арильною або гетероарильною функціональною групою.

Бензилацетати визначаються етиленовою групою між карбоксильною функціональною групою і фенільним кільцем. Як алкільна ланцюг, так і арильна функціональна група можуть мати, наприклад, замісники, переважно гідроксильні групи. Деякі сполуки цього класу можуть бути знайдені в метаболізмі фенілаланіну. Придатні приклади бензилацетатів для використання на практиці даної технології включають, але не обмежуються ними, наприклад, бензилоцтову кислоту, мелілотову (ортогідрокুমаринову) кислоту, 3-гідроксифенілпропанову кислоту, 4-гідроксифенілпропанову кислоту, 2,3-дигідроксифенілпропанову кислоту, d,l-фенілмолочну кислоту, o-, m-, p-гідрокси-d,l-фенілмолочну кислоту або фенілпіровиноградну кислоту. Деякі структури придатних бензилацетатів для використання на практиці даної технології можуть бути знайдені на фіг. 4.

Коричні кислоти (3-фенілакрилові кислоти) є ненасиченими аналогами бензилоцтових кислот, що повсюдно зустрічаються в рослинах і фруктах. Цинамати зустрічаються в двох ізомерних формах: цис (Z) і транс (E). Використовувані в даній технології цинамати можуть мати будь-яку ізомерну форму, але переважно мають транс-конфігурацію. Подібно бензилацетатам похідні коричневої кислоти можуть бути заміщені на алкенільній або арильній функціональній групі молекули. Переважні замісники є гідроксильними і метоксигрупами. Деякі цинамати відіграють ключову роль у метаболізмі фенілаланіну. Деякі придатні цинамати для використання в даній технології включають, але не обмежуються ними, наприклад, коричну кислоту, o-, m-, p-кумарову кислоту, 2,3-дигідроксикоричну кислоту, 2,6-дигідроксикоричну кислоту, кавову кислоту, ферулову кислоту, ізоферулову кислоту, 5-гідроксиферулову кислоту, синапову кислоту або 2-гідрокси-3-фенілпропанову кислоту. Структури цинаматів, придатних для використання на практиці даної технології, можуть бути знайдені на фіг. 5.

Двоосновні і триосновні карбонові кислоти

У деяких варіантах здійснення метилфенідат, його похідні або їх комбінації можуть бути кон'юговані з однією або більше двоосновними або триосновними карбоновими кислотами. Двоосновні карбонові кислоти є сполуками з двома карбоксильними групами з загальною формулою  $HOOC-R-COOH$ , де R може бути алкільною групою, алкенільною групою, алкінільною групою або арильною групою або їх похідними. Двоосновні карбонові кислоти можуть мати прямі вуглецеві ланцюги або розгалужені вуглецеві ланцюги. Вуглецевий ланцюг може бути

коротким або довгим. Багатоосновні карбонові кислоти є карбовоними кислотами з трьома або більше карбоксильними групами. Придатні приклади дикарбонових і трикарбонових кислот для реалізації даної технології включають, але не обмежуються ними, наприклад, щавлеву, малонову, янтарну, глутарову, адипінову, пімелінову, суберінову (пробкову), азелаїнову, себацінову, брасилову, тапієву (тетрадекандикарбонову), оксіянтарну, винну, дигідроксимезоксалеvu,  $\alpha$ -гідроксиглутарову, метилмалонову кислоту, меглутол, діамінопімелінову, карбамоїласпарагінову, фумарову, малеїнову, мезаконову, 3-метилглутаконову, трауматову, фталеву кислоту, ізофталеву, терефталеву, дипіколінову, лимонну, ізолимонну, карбалілову або тримезинову кислоти. Деякі структури придатних дикарбонових кислот для використання на практиці даної технології можуть бути знайдені на фіг. 6, і деякі структури придатних трикарбонових кислот для використання на практиці даної технології можуть бути знайдені на фіг. 7.

#### Неорганічні оксокислоти

У деяких варіантах здійснення даної технології щонайменше один метилфенідат, його похідні або їх комбінації кон'югують щонайменше з однією неорганічною оксокислотою або її органічним або неорганічним похідним. Неорганічні оксокислоти за даною технологією містять групу -ОН (наприклад, фосфорна кислота), або вони можуть бути органічними або неорганічними похідними того ж самого (наприклад, фосфонати, дифосфати). Деякі придатні приклади неорганічних оксокислот і їх похідних включають, але не обмежуються ними, фосфати, фосфонати, фосфіати, фосфорамідати, фосфорамідити, дифосфати, трифосфати, біфосфонати, фосфоротіоати, фосфородитіоати, фосфіти, сульфати, сульфонати, сульфамати, сульфіти, тіосульфати, тіосульфіти, сульфінати, нітрат, нітрит, борати, боронати, гіпохлорит, карбонати або карбамати. Загальні структури деяких неорганічних оксокислот для використання на практиці даної технології можуть бути знайдені на фіг. 8, і структури деяких органічних або неорганічних похідних неорганічних оксокислот для використання на практиці даної технології можуть бути знайдені на фіг. 9.

Переважають варіанти здійснення даної технології включають одну або більше неорганічних оксокислот, що є фосфатними складними ефірами. Більш переважні варіанти здійснення включають неорганічні оксокислоти, що є фосфатними складними моноефірами, ще більш переважно фосфорною кислотою.

Додаткові переважні оксокислоти за даною технологією включають жирні кислоти, гідроксикарбонові кислоти, амінокислоти, необов'язково етерифіковані фосфорні кислоти і необов'язково етерифіковані дикарбонові кислоти. Більш переважними оксокислотами за даною технологією є карбонові кислоти  $C_{2-24}$ , арилкарбонові кислоти, амінокапронова кислота, фосфорна кислота, стандартні амінокислоти і нестандартні амінокислоти.

#### Амінокислоти

Амінокислоти є одним з найважливіших будівельних блоків життя. Вони складають структурну підгрупу білків, пептидів і багатьох вторинних метаболітів. На доповнення до 22 стандартних (протеїногенних) амінокислот, що складають основу білків, існують сотні інших природних (нестандартних) амінокислот, що були виявлені або у вільній формі, або як компоненти в натуральних продуктах. Амінокислоти, використовувані в деяких варіантах здійснення проліків за даним винаходом, включають природні амінокислоти, синтетичні (ненатуральні, штучні) амінокислоти і їх похідні.

#### Стандартні амінокислоти

На даний час відомі 22 стандартні або протеїногенні амінокислоти, що складають мономерні ланки макромолекули білків і кодується в генетичному коді. Стандартні амінокислоти включають аланін, аргінін, аспарагін, аспарагінову кислоту, цистеїн, глутамінову кислоту, глутамін, гліцин, гістидин, ізолейцин, лейцин, лізин, метіонін, фенілаланін, пролін, піролізін, селеноцистеїн, серин, треонін, триптофан, тирозин і валін. Ці стандартні амінокислоти мають загальну структуру, показану на фіг. 10, де R являє собою бічний ланцюг на  $\alpha$ -атомі вуглецю.

#### Нестандартні амінокислоти

Нестандартні амінокислоти можуть бути знайдені в білках, створених шляхом хімічних модифікацій стандартних амінокислот, уже включених у білки. Ця група також включає амінокислоти, що не знаходяться в білках, але усе ще присутні в живих організмах або в їх вільній формі, або зв'язаними з іншими молекулярними об'єктами. Нестандартні амінокислоти зустрічаються, головним чином, як проміжні ланки в метаболічних шляхах стандартних амінокислот і не кодується генетичним кодом. Приклади нестандартних амінокислот включають, але не обмежуються ними, орнітин, гомоаргінін, цитрулін, гомоцитрулін, гомосерин, теанін,  $\gamma$ -аміномасляну кислоту, 6-аміногексанову кислоту, саркозин, картинін, 2-аміноадипінову кислоту, пантотенову кислоту, таурин, гіпотаурин, лантйонін, тіоцистеїн, цистатіонін,

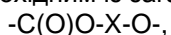
гомоцистеїн, β-амінокислоти, такі як β-аланін, β-аміноізомасляна кислота, β-лейцин, β-лізин, β-аргінін, β-тирозин, β-фенілаланін, ізосерин, β-глутамінова кислота, β-тирозин, β-допа(3,4-дигідрокси-L-фенілаланін), α,α-двозаміщені амінокислоти, такі як 2-аміноізомасляна кислота, ізовалін, ді-н-етилгліцин, N-метилкові кислоти, такі як N-метилаланін, L-абрин, гідроксіамінокислоти, такі як 4-гідроксипролін, 5-гідроксилізін, 3-гідроксиейцин, 4-гідроксіізолейцин, 5-гідрокси-L-триптофан, циклічні амінокислоти, такі як 1-аміноциклопропіл-1-карбонова кислота, азетидин-2-карбонова кислота і піпеколінова кислота. Деякі структури придатних нестандартних амінокислот, що можуть використовуватися в деяких варіантах здійснення проліків за даним винаходом, показані на фіг. 11.

#### Синтетичні амінокислоти

Синтетичні амінокислоти не зустрічаються в природі і одержуються штучно. Приклади включають, але не обмежуються ними, алілгліцин, циклогексилгліцин, N-(4-гідроксифеніл)гліцин, N-(хлорацетил)гліцину складний ефір, 2-(трифторметил)фенілаланін, 4-(гідроксиметил)фенілаланін, 4-амінофенілаланін, 2-хлорфенілгліцин, 3-гуанідинопропіонову кислоту, 3,4-дегідропролін, 2,3-діамінобензойну кислоту, 2-аміно-3-хлорбензойну кислоту, 2-аміно-5-фторбензойну кислоту, алоізолейцин, трет-лейцин, 3-фенілсерин, ізосерин, 3-амінопентанову кислоту, 2-амінооктандикарбонову кислоту, 4-хлор-β-фенілаланін, β-гомопролін, β-гомоаланін, 3-аміно-3-(3-метоксифеніл)пропіонову кислоту, N-ізобутирилцистеїн, 3-амінотирозин, 5-метилтриптофан, 2,3-діамінопропіонову кислоту, 5-аміновалеріанову кислоту і 4-(диметиламіно)жоричну кислоту. Деякі структури придатних синтетичних амінокислот, що можуть використовуватися в деяких варіантах здійснення проліків за даним винаходом, показані на фіг. 12.

#### Лінкери

У деяких варіантах здійснення даної технології метилфенідат, його похідні або їх комбінації кон'югують з однією або більше органічними або неорганічними оксокислотами через один або більше лінкерів. Функціональні групи лінкера за даною технологією, що з'єднують одну або більше органічних або неорганічних оксокислот з метилфенідатом, його похідними або їх комбінаціями, переважно є щонайменше однією (ацилокси)алкілоксифункціональною групою або її похідним із загальною формулою:



де X вибирається з представницької групи замісників, що включає необов'язково заміщену алкільну групу, необов'язково заміщену арильну групу, необов'язково заміщену алкіларильну групу, необов'язково заміщену гетероалкільну групу, необов'язково заміщену гетероарильну групу, необов'язково заміщену гетероциклічну групу, необов'язково заміщену алкенільну групу, необов'язково заміщену алкінільну групу, необов'язково заміщену циклоалкільну групу, необов'язково заміщену циклоалкенільну групу, необов'язково заміщену циклоалкінільну групу або необов'язково заміщену алкоксигрупу.

Переважні варіанти здійснення даної технології включають лінкери, де X являє собою щонайменше одну аліфатичну групу. Більш переважні варіанти здійснення включають лінкери, де X являє собою щонайменше одну алкільну групу. Ще більш переважними варіантами здійснення є лінкери, де X являє собою (ацилокси)метилоксигрупу, (ацилокси)етилоксигрупу або (ацилокси)метил(метил)-оксигрупу.

#### Введення, препарати і переваги

Пролікарські або кон'югатні складі за даною технологією можна вводити перорально, і після їх введення вони гідролізуються в організмі пацієнта і вивільняють активний метилфенідат, його похідні або їх комбінації. Не прив'язуючись до якої-небудь певної теорії, оксокислоти, що кон'юговані з метилфенідатом, його похідними або їх комбінаціями за даною технологією, є природними метаболітами, фармацевтично активними сполуками або їх міметиками або їх похідними. Вважається, що проліки або кон'югати за даною технологією можуть бути легко розпізнані фізіологічними системами, що приводить до їх гідролізу і вивільнення метилфенідату.

Проліки за даною технологією, як вважають, самі по собі не мають ніякої фармакологічної активності або мають обмежену фармакологічну активність і, отже, можуть йти по метаболічному шляху, що відрізняється від шляху для вихідного лікарського засобу (тобто метилфенідату). Без прив'язки до якої-небудь теорії вважається, що за допомогою вибору придатних лінкерів і оксокислот ("лігандів") вивільнення метилфенідату у велике коло кровообігу можна регулювати, навіть коли проліки вводяться способом, відмінним від перорального введення.

В одному варіанті здійснення щонайменше один кон'югований метилфенідат, його похідні або їх комбінації за даною технологією можуть несподівано вивільняти метилфенідат, його похідні або їх комбінації, аналогічно вільному або немодифікованому метилфенідату. В іншому

альтернативному варіанті здійснення щонайменше один кон'югований метилфенідат, його похідні або їх комбінації за даною технологією можуть несподівано вивільнятися регульованим або тривалим чином.

Несподівано було знайдено, що в деяких варіантах здійснення даної технології проліки або кон'югати відповідно до даної патентної заявки забезпечують підвищену біодоступність у порівнянні з некон'югованим метилфенідатом. У деяких варіантах здійснення проліки або кон'югати за даною технологією несподівано забезпечують підвищену водорозчинність у порівнянні з некон'югованим метилфенідатом. У деяких варіантах здійснення проліки або складу за даною технологією мають водорозчинність, яка щонайменше в 1,2× або щонайменше в 1,5× більше, ніж водорозчинність некон'югованого метилфенідату. У деяких варіантах здійснення проліки або складу за даною технологією мають водорозчинність щонайменше в 1,7×, щонайменше в 2,0×, щонайменше в 2,2×, щонайменше в 2,5×, щонайменше в 3,0×, щонайменше в 4,0× або щонайменше в 5× більше, ніж водорозчинність некон'югованого метилфенідату, і включають будь-які проміжні або більші множники, що забезпечують більш високу водорозчинність, ніж у некон'югованого метилфенідату. Без прив'язки до якої-небудь конкретної теорії, підвищення водорозчинності може забезпечити для кон'югату можливість утворення у визначених дозованих формах з більш високими концентраціями, з більш високим вмістом активної речовини або з більш високою ємністю дози, ніж для некон'югованого метилфенідату. У деяких варіантах здійснення ці дозовані форми включають, але не обмежуються ними, рідини і пероральні розсмоктувані тонкі плівки або смужки.

У додатковому варіанті здійснення щонайменше одні проліки або кон'югат за даною технологією можуть мати несподівано підвищену абсорбцію в порівнянні з немодифікованим метилфенідатом. У ще одному варіанті здійснення щонайменше одні проліки або кон'югат за даною технологією можуть мати несподівано підвищену біодоступність у порівнянні з некон'югованим метилфенідатом. У деяких варіантах здійснення кон'югат може бути ферментним або гідролітичним чином активізований або перетворений в активну форму. В одному варіанті здійснення склад або проліки, описані в даному документі, вивільняють метилфенідат, його активні метаболіти і/або похідні і їх комбінацію, що приводить до підвищених пікових концентрацій у плазмі і/або підвищеного впливу метилфенідату, його активних метаболітів і/або похідних і їх комбінації в порівнянні з вільним або некон'югованим метилфенідатом у еквімолярних дозах. Не прив'язуючись до якої-небудь конкретної теорії, вважається, що це може дозволити введення більш низьких доз з рівним або поліпшеним терапевтичним ефектом, але з меншими і/або менш важкими побічними ефектами в порівнянні з немодифікованим метилфенідатом, тим самим поліпшуючи профіль безпеки лікарського засобу. Поширеними побічними ефектами метилфенідату є нервозність, збудження, занепокоєння, а також безсоння або сонливість. Іншими поширеними побічними ефектами є біль у животі, втрата ваги, алергія, нудота, запаморочення, серцебиття, головний біль, дискінезія, кров'яний тиск, зміни пульсу, тахікардія, стенокардія і серцева аритмія.

У додатковому варіанті здійснення підвищена абсорбція в порівнянні з немодифікованим метилфенідатом або поліпшена водорозчинність у порівнянні з вільним метилфенідатом можуть забезпечити кращу біодоступність метилфенідату, що виражається в більшій площі під кривою (AUC) або в більш високих концентраціях у циркулюючій плазмі.

В одному варіанті здійснення щонайменше одні проліки або кон'югат за даною технологією змінюють метаболічний профіль метилфенідату, його похідних або їх комбінацій за допомогою, наприклад, зміни кількості і/або співвідношення метилфенідату і його метаболітів, таких як неактивна риталінова кислота, усередині організму пацієнта. Щонайменше одні проліки або кон'югат, наприклад, скорочують число і/або кількість метаболітів, включаючи активні, неактивні, токсичні або нетоксичні метаболіти, вироблені немодифікованим метилфенідатом. Не прив'язуючись до якої-небудь конкретної теорії, вважається, що ця зміна в метаболізмі може потенційно полегшити певні побічні ефекти і поліпшити профіль безпеки метилфенідату.

В іншому варіанті здійснення проліки або кон'югати за даною технологією несподівано дають зменшену варіабельність концентрацій метилфенідату в плазмі серед пацієнтів. Не прив'язуючись до якої-небудь конкретної теорії, можна припустити, що зниження варіабельності концентрацій метилфенідату в плазмі серед пацієнтів може відбутися або завдяки підвищеній біодоступності, або завдяки зміні метаболічного шляху, або внаслідок комбінації того й іншого. В іншому варіанті здійснення проліки за даною технологією змінюють метаболічний шлях вивільненого метилфенідату в порівнянні з немодифікованим метилфенідатом. Вважається, що цей новий метаболізм може зменшити варіабельність серед пацієнтів і/або зменшити побічні ефекти, пов'язані з некон'югованим метилфенідатом або будь-яким з його метаболітів.

У додатковому варіанті здійснення щонайменше одні проліки або кон'югат за даною технологією можуть включати рацемічний d- і l-метилфенідат, що переважно гідролізується до d-метилфенідату в організмі пацієнта й таким чином забезпечує більшу кількість терапевтично активного d-ізомеру. Не прив'язуючись до якої-небудь конкретної теорії, це може зменшити потенційні побічні ефекти, викликані l-метилфенідатом і/або його метаболітами.

В іншому варіанті здійснення щонайменше одні проліки або кон'югат за даною технологією можуть несподівано забезпечувати значення  $C_{\max}$  вивільненого метилфенідату, його похідних або їх комбінацій, яке вище ніж значення  $C_{\max}$ , забезпечене некон'югованим метилфенідатом, його похідними або їх комбінаціями при пероральному введенні в еквімолярних дозах. У додатковому варіанті здійснення щонайменше одні проліки або кон'югат можуть несподівано забезпечувати значення AUC вивільненого метилфенідату, його похідних або їх комбінацій, яке вище ніж значення AUC, забезпечене некон'югованим метилфенідатом при пероральному введенні в еквімолярних дозах. У ще одному варіанті здійснення щонайменше одні проліки або кон'югат можуть несподівано забезпечувати як значення  $C_{\max}$ , так і значення AUC вивільненого метилфенідату, яке вище ніж значення  $C_{\max}$  і AUC, забезпечені некон'югованим метилфенідатом при пероральному введенні в еквімолярних дозах.

У деяких варіантах здійснення значення AUC складає приблизно 110 % або більше значення AUC некон'югованого метилфенідату при пероральному введенні в еквімолярних дозах, наприклад від приблизно 110 % до приблизно 260 %, альтернативно від приблизно 120 % до приблизно 260 %, альтернативно приблизно від 110 % до приблизно 250 %, включаючи, але не обмежуючись цим, приблизно 110 %, приблизно 130 %, приблизно 150 %, приблизно 170 %, приблизно 190 %, приблизно 210 %, приблизно 230 %, приблизно 250 % або будь-які проміжні кількості, зі збільшеннями приблизно 0,5 %, приблизно 1 %, приблизно 2 %, приблизно 2,5 %, приблизно 5 %, приблизно 10 % або приблизно 20 %.

У деяких варіантах здійснення  $C_{\max}$  складає приблизно 110 % або більше  $C_{\max}$  некон'югованого метилфенідату при пероральному введенні в еквімолярних дозах, наприклад від приблизно 110 % до приблизно 260 %, альтернативно від приблизно 120 % до приблизно 260 %, альтернативно від приблизно 110 % до приблизно 250 %, включаючи, але не обмежуючись цим, приблизно 110 %, приблизно 130 %, приблизно 150 %, приблизно 170 %, приблизно 190 %, приблизно 210 %, приблизно 230 %, приблизно 250 % або будь-які проміжні кількості, зі збільшеннями приблизно 0,5 %, приблизно 1 %, приблизно 2 %, приблизно 2,5 %, приблизно 5 %, приблизно 10 % або приблизно 20 %.

В іншому варіанті здійснення щонайменше одні проліки або кон'югат можуть несподівано забезпечувати значення  $T_{\max}$  вивільненого метилфенідату, яке більше ніж значення  $T_{\max}$ , забезпечене некон'югованим метилфенідатом при введенні в еквімолярних дозах. В іншому варіанті здійснення щонайменше одні проліки або кон'югат можуть несподівано забезпечувати значення  $T_{\max}$  вивільненого метилфенідату, яке аналогічне значенню  $T_{\max}$ , забезпеченому некон'югованим метилфенідатом при введенні в еквімолярних дозах.

У деяких варіантах здійснення значення AUC складає приблизно 50 % або менше значення AUC некон'югованого метилфенідату, при інтраназальному або внутрішньовенному введенні в еквімолярних дозах, наприклад, від приблизно 50 % до приблизно 0,1 %, альтернативно від приблизно 25 % до приблизно 0,1 %, альтернативно від приблизно 50 % до приблизно 1 %, включаючи, але не обмежуючись цим, приблизно 50 %, приблизно 40 %, приблизно 30 %, приблизно 20 %, приблизно 10 %, приблизно 1 % або будь-які проміжні кількості, зі збільшеннями приблизно 0,5 %, приблизно 1 %, приблизно 2 %, приблизно 2,5 %, приблизно 5 % або приблизно 10 %.

Метилфенідат викликає залежність і схильність до токсикоманії через свою фармакологічну подібність до кокаїну й амфетаміну. Повідомляється, що пероральне зловживання приводить до галюцинацій, параної, ейфорії і галюцинаторних розладів. Пероральне зловживання може надалі зростати до внутрішньовенного і інтраназального зловживання. Повідомляється також про ейфорію після внутрішньовенного введення метилфенідату. Установлено, що при інтраназальному введенні ефект подібний інтраназальному використанню амфетамінів.

У деяких альтернативних варіантах здійснення даної технології сполуки, проліки, складу і/або способи за даною технологією можуть забезпечувати зменшений потенціал для передозування, зменшений потенціал для зловживання і/або поліпшувати характеристики метилфенідату, його похідних або їх комбінацій у плані токсичності або субоптимальних профілів вивільнення. У деяких альтернативних варіантах здійснення даної технології деякі складу за даною технологією можуть переважно не мати або мати суттєво знижену фармакологічну активність при введенні за допомогою ін'єкцій або інтраназально. Однак вони залишаються біодоступними перорально. Не обмежуючись нижченаведеною теорією,

вважається, що захист від передозування може відбуватися за рахунок того, що кон'югати піддаються дії різних ферментів і/або метаболічних шляхів після перорального введення, за допомогою чого кон'югат за даною технологією піддається дії кишкового метаболізму і метаболізму першого проходу на противагу впливу ферментів у кровообігу або мембран слизової оболонки в носі, що обмежує здатність метилфенідату, його похідних або їх комбінацій до вивільнення з кон'югату. Отже, у деяких альтернативних варіантах здійснення стійкість до зловживання забезпечується шляхом обмеження ефективності альтернативних шляхів введення. Знову, без прив'язки до якої-небудь конкретної теорії, біодоступність може бути результатом гідролізу хімічного зв'язку (тобто ковалентного зв'язку) після перорального введення. Щонайменше в одному альтернативному варіанті здійснення передбачається, що проліки за даною технологією не гідролізуються або гідролізуються зі зменшеною швидкістю або в обмеженому ступені при способі введення, відмінному від перорального. В результаті вони, як вважають, не виробляють високих концентрацій вивільненого метилфенідату в плазмі або в крові при ін'єкції або інтраназальному введенні в порівнянні з вільним метилфенідатом, що вводиться через ці ж шляхи.

У деяких альтернативних варіантах здійснення передбачається, що щонайменше деякі складі за даною технологією, що включають проліки одного або більше з метилфенідату, його похідних або їх комбінацій, є стійкими до зловживання при парентеральному введенні, такому як внутрішньовенне "вколювання", або інтраназальне "вдихування", що часто застосовуються під час незаконного використання. Щонайменше в одному розглянутому альтернативному варіанті здійснення вивільнення метилфенідату, його похідних або їх комбінацій зменшується, коли склад за даною технологією вводиться парентеральним шляхом. У деяких інших розглянутих альтернативних варіантах здійснення кон'югати за даною технологією, оскільки вони, як вважають, включають ковалентно зв'язаний метилфенідат, його похідні або їх комбінації, фізично не можуть використовуватися для вивільнення метилфенідату, його похідних або їх комбінацій з кон'югованого метилфенідату, його похідних або їх комбінацій способами, наприклад, розмелювання або дроблення твердих форм. Далі, деякі альтернативні кон'югати за даною технологією мають стійкість до хімічного гідролізу при умовах, які потенційний наркоман може використовувати для "витягання" активної частини молекули, наприклад, при кип'ятінні або при обробці кон'югату кислими або лужними розчинами. У деяких альтернативних варіантах здійснення деякі складі, що містять проліки або кон'югати за даною технологією, переважно не мають або мають по суті знижену фармакологічну активність при введенні за допомогою ін'єкції або інтраназально. Однак при цьому вони залишаються біодоступними перорально.

Наприклад, в одному альтернативному варіанті здійснення щонайменше одні проліки або кон'югат за даною технологією можуть несподівано зберігати свою ефективність і стійкість до зловживання після дроблення таблетки, капсули або іншої пероральної дозованої форми, використовуваної для доставки терапевтичного компонента (тобто активного інгредієнта/лікарського засобу), що, як вважають, відбувається завдяки профілю вивільнення, який є властивістю, характерною для складу, а не препарату. На противагу цьому, звичайні препарати з уповільненим вивільненням, використовувані для того, щоб регулювати вивільнення метилфенідату, вивільняють практично весь метилфенідат негайно після їх дроблення. Коли вміст подрібненої таблетки вводиться за допомогою шприца або вдихається, велика доза метилфенідату робить ефект "кайфу", до чого і прагнуть наркомани.

Дана технологія пропонує основані на стимуляторі способи лікування і дозовану форму для визначених порушень, що вимагають збудження центральної нервової системи, таких як синдром дефіциту уваги і гіперактивності (ADHD), синдром дефіциту уваги (ADD), аутизм, синдром Аспергера, загальний розлад психологічного розвитку, порушення сну, ожиріння, депресія, біполярний розлад, розлад харчової поведінки, хронічний синдром втоми, шизофренія, великий депресивний розлад або алекситимія. Хоча і не прив'язуючись до якої-небудь конкретної теорії, вважається, що лікування перерахованих вище захворювань центральної нервової системи складами за даною технологією приводить до збільшеного біодоступності в порівнянні з існуючими методиками стимуляторного лікування і дозованих форм. У переважному варіанті здійснення щонайменше одні проліки або склад за даною технологією використовуються для того, щоб лікувати синдром дефіциту уваги і гіперактивності (ADHD).

У деяких варіантах здійснення щонайменше один склад або проліки за даною технологією можуть використовуватися в одному або більше способах лікування пацієнта, який має щонайменше одну хворобу, порушення або стан, що вимагає стимулювання центральної нервової системи одного або більше пацієнтів, які включають пероральне введення фармацевтично ефективної кількості щонайменше одного складу або проліків.



У деяких варіантах здійснення щонайменше один склад або проліки за даною технологією можуть використовуватися в одному або більше способах лікування одного або більше пацієнтів, які мають щонайменше одну хворобу, порушення або стан, що викликається регулюванням, запобіганням, обмеженням або інгібуванням захоплення/повторного захоплення нейромедіатору або захоплення/повторного захоплення гормону, які включають введення щонайменше одному пацієнту фармацевтично ефективної кількості щонайменше одних проліків або складу. У деяких варіантах здійснення нейромедіатором є серотонін, допамін або норепінефрин. У деяких варіантах здійснення гормоном є катехоламін.

Щонайменше деякі складки за даною технологією, що включають проліки метилфенідату, його похідні або їх комбінації, можуть також використовуватися для лікування зловживання і залежності від стимулятора (кокаїну, метамфетаміну), для підвищення пильності і/або для боротьби з утомою.

Щонайменше одні проліки або кон'югат за даною технологією можуть бути складені в такі дозовані форми, що будуть вводиться перорально. Ці дозовані форми включають, але не обмежуються ними, таблетки, капсули, каплетки, пастилки, коржики, порошки, суспензії, сиропи, розчини, розсмоктувані тонкі плівки (OTF), розсмоктувані смужки, інгаляційні складки або супозиторії. Переважними формами для перорального введення є капсули, таблетки, розчини і розсмоктувані тонкі плівки (OTF). Придатні носії ліків за даною технологією включають, але не обмежуються ними, воду, буферизований фосфатом фізіологічний розчин (PBS), 10 %-й розчин твіну у воді і 50 % розчин PEG-400 у воді.

Тверді дозовані форми можуть необов'язково включати наступні типи інертних ексципієнтів: антиадгезиви, зв'язуючі компоненти, покриття, дезінтегруючі речовини, наповнювачі, ароматизатори і барвники, регулятори сипкості, лубриканти, консервуючі засоби, сорбенти і підсолоджувачі.

Складки для перорального введення за даною технологією також можуть бути включені в розчин або суспензію у водній рідині або неводній рідині. Препарат може бути емульсією, такою як рідка емульсія масла-у-воді або рідка емульсія води-в-маслі. Масла можуть бути введені шляхом додавання очищених і стерилізованих рідин до підготовленої ентеральної форми, яку потім поміщають у живлячу трубку пацієнта, що не здатний ковтати.

М'які гелеві або м'які желатинові капсули можуть бути одержані, наприклад, шляхом диспергування складу в придатному носії (звичайно для цього використовуються рослинні олії) для того, щоб утворити суміш, що має високу в'язкість. Цю суміш потім інкапсулюють у плівку на основі желатину з використанням технології і машин, відомих фахівцям у промисловості м'яких гелів. Утворені таким чином окремі капсули потім сушать до постійної ваги.

Жувальні таблетки, наприклад, можуть бути одержані шляхом змішування рецептур з ексципієнтами, призначеними для утворення відносно м'якої, ароматної дозованої форми у вигляді таблетки, що призначена для розжовування, а не для ковтання. Можуть бути використані звичайні таблетувальні машини і процедури, наприклад пряме стиснення і гранулювання, тобто грудкування перед стисненням. Фахівці в галузі виробництва фармацевтичних твердих дозованих форм є обізнаними у використовуваних процесах і машинах, оскільки жувальна дозована форма є найбільш звичайною дозованою формою у фармацевтичній промисловості.

Таблетки, покриті плівковою оболонкою, можуть бути одержані, наприклад, шляхом покривання таблеток з використанням таких технологій, як покривання в обертовій тарілці або повітряно-суспензійні способи, для нанесення безупинного плівкового шару на таблетки.

Пресовані таблетки, наприклад, можуть бути одержані шляхом змішування рецептури з ексципієнтами, призначеними для додавання зв'язуючих якостей до дезінтегруючих якостей. Суміш або безпосередньо стискають, або гранулюють, а потім пресують з використанням способів і машин, відомих у даній галузі техніки. Одержані пресовані таблетки потім упаковують відповідно до потреб ринку, наприклад, у вигляді одиничної дози, рулону, пляшки великого об'єму, блістерної упаковки і т. д.

Дана технологія також передбачає використання біологічно прийнятних носіїв, які можуть бути одержані із широкого діапазону матеріалів. Не обмежуючись цим, такі матеріали включають розчинники, зв'язуючі компоненти і клейкі речовини, лубриканти, пластифікатори, дезінтегруючі речовини, барвники, наповнювачі, ароматизатори, підсолоджувачі й інші матеріали, такі як буфери й адсорбенти, для того, щоб одержати конкретний лікарський склад.

Зв'язуючі компоненти можуть бути вибрані із широкого діапазону матеріалів, таких як гідроксипропілметилцелюлоза, етилцелюлоза або інші придатні похідні целюлози, повідон, співполімери акрилової і метакрилової кислоти, фармацевтична глазур, смоли, похідні молока, такі як сироватка, крохмалі і їх похідні, а також інші звичайні зв'язуючі компоненти, відомі

фахівцям у даній галузі техніки. Зразковими необмежувальними розчинниками є вода, етиловий спирт, ізопропіловий спирт, метиленхлорид або їх суміші і комбінації. Зразкові необмежувальні наповнювачі включають цукор, лактозу, желатин, крохмаль, а також діоксид кремнію.

Потрібно розуміти, що на доповнення до інгредієнтів, конкретно згаданих вище, склади за даною технологією можуть включати інші придатні агенти, такі як ароматизатори, консервуючі засоби й антиоксиданти. Такі антиоксиданти є прийнятними для вживання в їжу і можуть включати вітамін Е, каротин, ВНТ або інші антиоксиданти.

Іншими сполуками, що можуть бути включені в суміш, є, наприклад, медично інертні інгредієнти, наприклад тверді і рідкі розріджувачі, такі як лактоза, декстроза, сахароза, целюлоза, крохмаль або фосфат кальцію для таблеток або капсул, маслинова олія або етилолеат для м'яких капсул і вода або рослинна олія для суспензій або емульсій; лубриканти, такі як кремнезем, тальк, стеаринова кислота, стеарат кальцію або магнію і/або поліетиленгліколі; желюючі засоби, такі як колоїдні глини; загусники, такі як трагакантова камедь або альгінат натрію, зв'язуючі речовини, такі як крохмалі, гуміарабіки, желатин, метилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза або полівінілпіролідон; дезінтегруючі засоби, такі як крохмаль, альгінова кислота, альгілати або натрієва сіль гліколяту крохмалю; суміші, що бурхливо виділяють газ; барвники; підсолоджувачі; змочувальні речовини, такі як лецитин, полісорбати або лаурилсульфати; і інші терапевтично прийнятні допоміжні інгредієнти, такі як зволожувачі, консервуючі засоби, буфери й антиоксиданти, що є відомими добавками до таких складів.

Для перорального введення дрібні порошки або гранули, що містять розріджуючі, диспергуючі і/або поверхнево-активні речовини, можуть бути представлені у вигляді розчину у воді або у сиропі, у капсулах або пакетиках у сухому стані, у неводній суспензії, у якій можуть бути включені суспендуючі агенти, або у вигляді суспензії у воді або сиропі. За бажанням можуть бути включені ароматизатори, консерванти, суспендуючі, загущуючі або емульгуючі агенти.

Рідкі дисперсії для перорального введення можуть бути сиропами, емульсіями або суспензіями. Сиропи можуть містити як носій, наприклад, сахарозу або сахарозу з гліцирином і/або манітом, і/або сорбітом. Зокрема, сироп для діабетиків може містити як носії тільки такі продукти, наприклад сорбіт, які не перетворюються при обміні речовин у глюкозу або які перетворюються при обміні речовин лише в дуже невелику кількість глюкози. Суспензії й емульсії можуть містити носій, наприклад природну камедь, агар-агар, альгінат натрію, пектин, метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу або полівініловий спирт.

Метилфенідат представлений на ринку в різних дозованих формах і з різним вмістом активної речовини або як рацемічна суміш d- і l-треометилфенідату, або як єдиний d-трео-ізомер (таблиця 1). Рекомендовані добові дози залежать від дозованої форми, активного інгредієнта (єдиний ізомер або рацемічна суміш) і індивідуальної переносимості пацієнта.

Таблиця 1

Приклади продаваних дозованих форм метилфенідату і вмісту активної речовини

Активний інгредієнт	Дозована форма	Вміст активної речовини	Запатентована назва
гідрохлорид метилфенідату	таблетка з миттєвим вивільненням	5, 10, 20 мг	Ritalin®
гідрохлорид дексметилфенідату	таблетка з миттєвим вивільненням	2,5, 5, 10 мг	Focalin®
гідрохлорид метилфенідату	таблетка з уповільненим вивільненням	10, 20 мг	Methylin ER®, Metadate ER®
гідрохлорид метилфенідату	таблетка з уповільненим вивільненням	10, 18, 20, 27, 36, 54 мг	Concerta®

Продовження таблиці 1

гідрохлорид метилфенідату	жувальна таблетка	2,5, 5, 10 мг	Methylin
гідрохлорид метилфенідату	капсула з уповільненим вивільненням	10, 20, 30, 40 мг	Ritalin LA®
гідрохлорид метилфенідату	капсула з уповільненим вивільненням	10, 20, 30, 40, 50, 60 мг	Metadate CD®
гідрохлорид дексметилфенідату	капсула з уповільненим вивільненням	5, 10, 15, 20, 30, 40 мг	Focalin XR®
метилфенідат	нашкірний пластр	10, 15, 20, 30 мг/9 год.	Daytrana®
гідрохлорид метилфенідату	розчин для перорального вживання	5, 10 мг/5 мл	Methylin®

Дози проліків за даною технологією можуть бути вище або нижче, ніж дози некон'югованого метилфенідату, залежно від їх молекулярної маси, відповідного масового відсотка метилфенідату як частини усього кон'югату або солі кон'югату і їх біодоступності (відносно вивільнюваного метилфенідату). Отже, дозування можуть бути вище або нижче, ніж дозування вільного метилфенідату. Дозування можуть бути обчислені на основі значень вмісту активного гідрохлориду метилфенідату, що можуть знаходитися в діапазоні, наприклад, але не обмежуючись цим, від приблизно 2,5 мг до приблизно 54 мг на одну дозу. Перерахування дози з гідрохлориду метилфенідату в проліки метилфенідату може бути виконане з використанням наступної формули:

$$\text{доза(проліки MPH)} = f_{\text{BA}} \times \text{доза(гідрохлорид MPH)} \times \text{MW(проліки MPH)} / 269,77 \text{ г/моль},$$

де MPH = метилфенідат,

MW = молекулярна маса,

$f_{\text{BA}}$  = поправковий коефіцієнт, що враховує відмінності в біодоступності між немодифікованим метилфенідатом і проліками за даною технологією. Цей поправковий коефіцієнт має конкретне значення для кожних проліків.

Придатні дозування кон'югованого метилфенідату або проліків за даною технологією включають, але не обмежуються ними, рецептури, що включають кількість кон'югованого метилфенідату, еквімолярну кількості некон'югованого метилфенідату, що дорівнює приблизно від 0,5 мг або вище, альтернативно приблизно від 2,5 мг або вище, альтернативно приблизно від 5,0 мг або вище, альтернативно приблизно від 7,5 мг або вище, альтернативно приблизно від 10 мг або вище, альтернативно приблизно від 20 мг або вище, альтернативно приблизно від 30 мг або вище, альтернативно приблизно від 40 мг або вище, альтернативно приблизно від 50 мг або вище, альтернативно приблизно від 60 мг або вище, альтернативно приблизно від 70 мг або вище, альтернативно приблизно від 80 мг або вище, альтернативно приблизно від 90 мг або вище, альтернативно приблизно від 100 мг або вище, і включають будь-які додаткові збільшення цих величин, наприклад приблизно 0,1, приблизно 0,2, приблизно 0,25, приблизно 0,3, приблизно 0,4, приблизно 0,5, приблизно 0,6, приблизно 0,7, приблизно 0,75, приблизно 0,8, приблизно 0,9 або приблизно 1,0 мг, а також множники цих величин (наприклад, приблизно  $\times 1$ , приблизно  $\times 2$ , приблизно  $\times 2,5$ , приблизно  $\times 5$ , приблизно  $\times 10$ , приблизно  $\times 100$  і т. д.). Дана технологія також включає дозування, що включають схвалені на даний час рецептури метилфенідату (див. таблицю 1), де дозування може бути обчислене з використанням вищенаведеної формули на основі кількості гідрохлориду метилфенідату. Дана технологія передбачає дозовані форми, складені як єдина терапія або як комбінована терапія.

У деяких варіантах здійснення кон'югати метилфенідату й оксокислоти для утворення проліків мають одну або більше переваг, включаючи, але не обмежуючись цим, зменшений або поліпшений профіль побічних ефектів, утворення меншої кількості потенційно токсичних метаболітів, утворення меншої кількості неактивних метаболітів, поліпшену водорозчинність, знижений потенціал зловживання і/або зменшену варіабельність концентрацій у плазмі серед пацієнтів у порівнянні з некон'югованим метилфенідатом.

Синтетичні схеми

У деяких варіантах здійснення одна або більше захисних груп можуть бути приєднані до будь-яких додаткових реакційних функціональних груп, що можуть заважати з'єднанню з метилфенідатом. Будь-яка придатна захисна група може використовуватися залежно від типу функціональної групи й умов реакції. Деякі захисні групи, придатні для використання в даній технології, включають, але не обмежуються ними, ацетил (Ac), трет-бутилоксикарбоніл (Boc), бензилоксикарбоніл (Cbz), п-метоксибензилкарбоніл (Moz), 9-флуоренілметилоксикарбоніл (Fmoc), бензил (Bn), п-метоксибензил (PMB), 3,4-диметоксибензил (DMPM), п-метоксифеніл (PMP), тозил (толїлсульфоніл) (Ts) або аміді (такі як ацетаміді, фталаміді і т. п.).

В інших варіантах здійснення може знадобитися основа на будь-якій стадії схеми синтезу проліків метилфенідату за даним винаходом. Придатні основи включають, але не обмежуються ними, 4-метилморфолін (NMM), 4-(диметиламіно)піридин (DMAP), N,N-діізопропілетиламін, біс(триметилсиліл)амід літію, діізопропіламід літію (LDA), трет-бутоксид будь-якого лужного металу (наприклад, трет-бутоксид калію), гідрид будь-якого лужного металу (наприклад, гідрид натрію), алкоксид будь-якого лужного металу (наприклад, метоксид натрію), триетиламін або будь-який інший третинний амін.

Придатні розчинники, що можуть використовуватися для будь-якої реакції на будь-якій стадії в схемі синтезу проліків метилфенідату за даним винаходом, включають, але не обмежуються ними, ацетон, ацетонітрил, бутанол, хлороформ, дихлорметан, диметилформамід (ДМФА), диметилсульфоксид (ДМСО), діоксан, етиловий спирт, етилацетат, діетиловий ефір, гептан, гексан, метанол, метил-трет-бутиловий ефір (MTBE), ізопропанол, ізопропілацетат, діізопропіловий ефір, тетрагідрофуран, толуол, ксилол або воду.

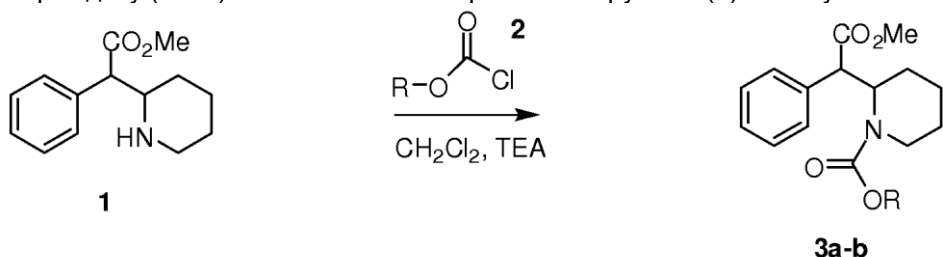
У деяких варіантах здійснення для видалення деяких захисних груп може використовуватися кислота. Придатні кислоти включають, але не обмежуються ними, хлористоводневу кислоту, бромистоводневу кислоту, фтористоводневу кислоту, йодистоводневу кислоту, сірчану кислоту, фосфорну кислоту, трифтороцтову кислоту, оцтову кислоту, лимонну кислоту, метансульфонову кислоту, п-толуолсульфонову кислоту й азотну кислоту. Для деяких інших захисних груп може використовуватися каталітичне гідрування, наприклад, за допомогою паладію на активованому вугіллі в присутності газоподібного водню.

В одному варіанті здійснення загальний синтез приєднання оксокислоти до метилфенідату включає наступні реакції. До розчину йодометилкарбамату метилфенідату (1-1,5 ммоль) у толуолі (25-50 мл) додавали срібну сіль відповідної оксокислоти (3 екв.). Реакційну суміш нагрівали від 80 °C до кипіння зі зворотним холодильником протягом 3 годин залежно від оксокислоти. Після цього твердий осад відфільтровували і фільтрат концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією з одержанням кон'югату оксокислота-метилфенідат.

Залежно від оксокислоти кон'югат був або відразу кінцевим продуктом, або вимагав зняття захисної групи. Наприклад, бензильні групи, що захищають фосфатний кон'югат, видаляли гідруванням з 10 %-им Pd/C у метанолі з використанням водневого балона протягом 2 годин. Каталізатор відфільтровували і фільтрат концентрували і сушили з одержанням кінцевого незахищеного кон'югату.

У деяких варіантах здійснення проліки є гідрофільними і, таким чином, більш розчинними у воді, ніж некон'югований метилфенідат.

У деяких варіантах здійснення загальна процедура по синтезу карбаматних похідних метилфенідату (MPH) з алкільними або арильними групами (3) є наступною:



**3a:** R= -CH<sub>2</sub>-Ph

**3b:** R= -4-F-Ph

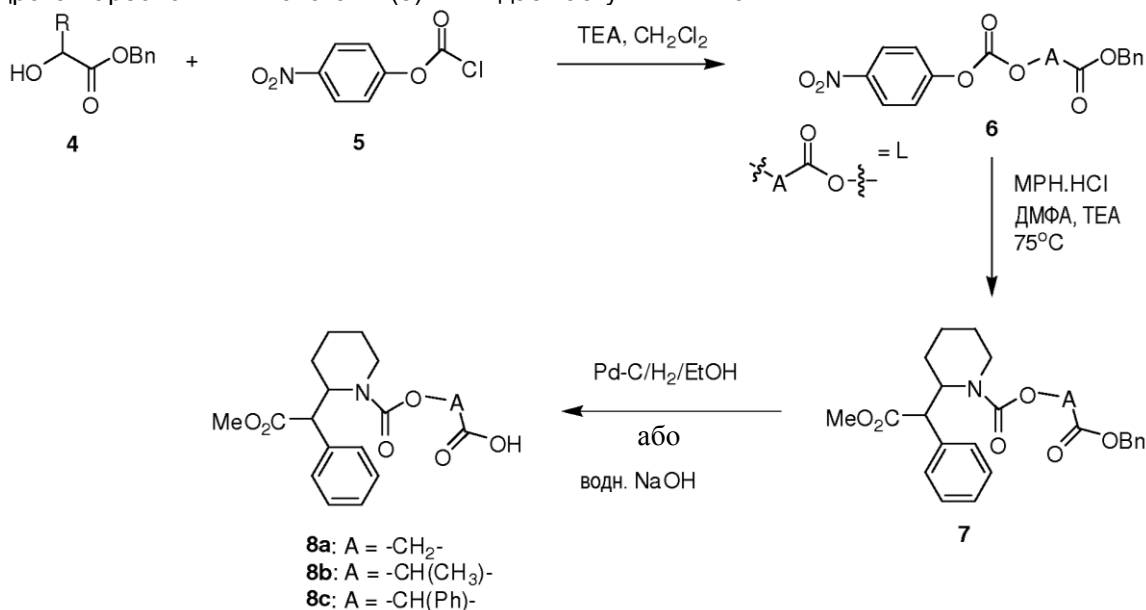
До розчину гідрохлориду метилфенідату (MPH·HCl) (1 ммоль) і триетиламіну (TEA) (4 ммоль) у дихлорметані (DCM) (8 мл) додавали по краплях розчин хлорформіату (2) (2 ммоль) у DCM (2 мл) при кімнатній температурі. Після 4-6 годин реакцію гасили водою (1 мл) і суміш перемішували протягом 15 хвилин. Розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті (EtOAc) (50 мл) і промивали 5 %-им водним розчином бікарбонату натрію (NaHCO<sub>3</sub>) (2×40 мл) і насиченим розчином солі (1×40 мл). Органічну фазу сушили над

сульфатом натрію ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували у вакуумі. Маслянистий залишок очищали або за допомогою хроматографії на силікагелі, або за допомогою препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ).

В інших варіантах здійснення синтез 4-фторфенол-СО-МРН (3b) проводили наступним чином.

До розчину МРН·HCl (0,25 г, 0,93 ммоль) і TEA (0,52 мл, 3,7 ммоль) у DCM (8 мл) додавали по краплях розчин 4-фторфенілхлорформіату (0,33 г, 1,86 ммоль) у DCM (3 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 6 годин при кімнатній температурі, а потім гасили водою (1 мл). Розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок розчиняли в EtOAc (50 мл) і промивали 5 %-им водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (2×40 мл) і насиченим розчином солі (1×40 мл). Органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували у вакуумі. Маслянистий залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 3b (0,35 г).

У деяких варіантах здійснення загальна процедура для синтезу карбаматних похідних МРН з гідроксикарбоновими кислотами (8) виглядає наступним чином:



15

До розчину захищеної гідроксикислоти 4 (1 ммоль) у DCM (8 мл) додавали TEA (2,5 ммоль) і розчин охолоджували до  $0^\circ\text{C}$ . Розчин 4-нітрофенілхлорформіату (5, 1 ммоль) у DCM (2 мл) додавали по краплях при температурі  $0^\circ\text{C}$ . Після додавання реакційну суміш повільно доводили до кімнатної температури і залишали на ніч. Розчинник випарювали і сушили у вакуумі з одержанням карбонатного похідного 6. Сполуку 6 розчиняли в диметилформаміді (ДМФА) і до розчину додавали TEA (3 ммоль) і МРН·HCl (1,05 ммоль). Суміш нагрівали протягом 8 годин при температурі  $75^\circ\text{C}$ . Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в EtOAc (60 мл) і промивали 5 %-им водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (2×40 мл) і насиченим розчином солі (1×40 мл). Органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і упарювали досуха з одержанням сполуки 8, яку очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

20

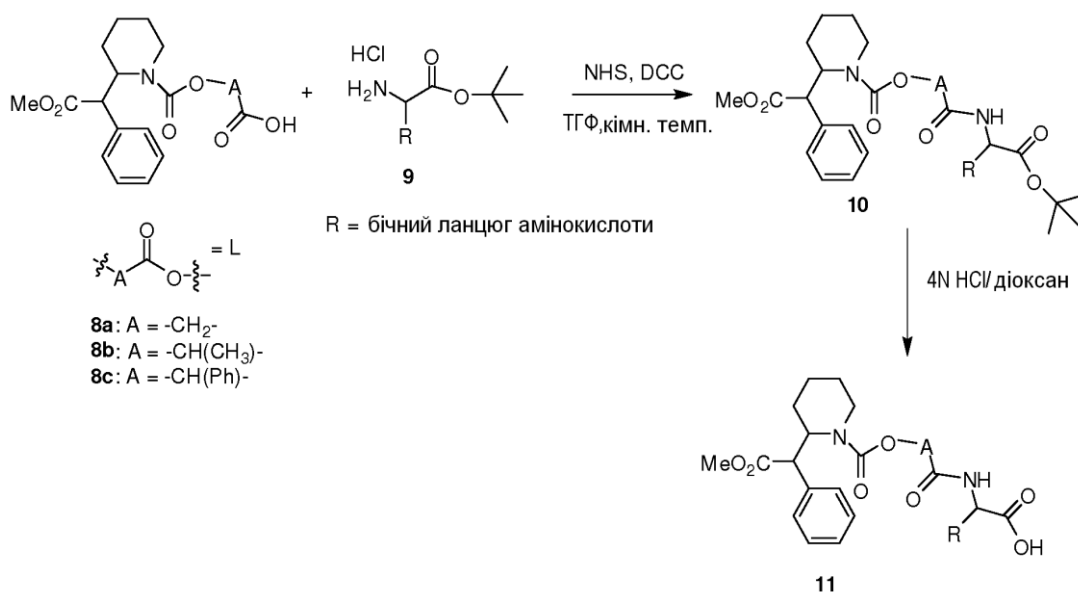
В інших варіантах здійснення синтез МРН-СО-I-лактату (8b, A= $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ) виглядає наступним чином.

До розчину бензиллактату 4 (A= $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ; 0,39 г, 2 ммоль) у DCM (8 мл) додавали TEA (0,69 мл, 5 ммоль) і розчин охолоджували до температури  $0^\circ\text{C}$ . Розчин 4-нітрофенілхлорформіату 5 (0,436 г, 2,1 ммоль) у DCM (3 мл) додавали по краплях при температурі  $0^\circ\text{C}$ . Після цього реакційну суміш повільно доводили до кімнатної температури і залишали на ніч. Розчинник випарювали у вакуумі і реакційну суміш сушили з одержанням карбонатного похідного 6 (A= $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ). Сполуку 6 розчиняли в ДМФА (12 мл) і до розчину додавали TEA (0,84 мл, 6 ммоль) і МРН·HCl (0,604 г, 2,23 ммоль). Суміш нагрівали протягом 20 годин при температурі  $65^\circ\text{C}$ . Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в EtOAc (40 мл) і промивали 5 %-им водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (2×30 мл) і насиченим розчином солі (1×30 мл). Органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упарювали досуха й очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 8b (0,62 г).

30

В інших варіантах здійснення загальна процедура для синтезу амінокислотних похідних МРН з гідроксикарбоновими кислотами як лінкерами (11) виглядає наступним чином:

40



До розчину сполуки 8 (1 ммоль), Н-АА-О<sup>t</sup>Вu (АА=амінокислота) (9, 1,1 ммоль), N-гідроксисукциніміду (NHS) (1,1 ммоль) у тетрагідрофурані (ТГФ) (8 мл) додавали ТЕА (2 ммоль) і суміш перемішували протягом 10 хвилин. Після цього додавали розчин N,N'-дициклогексилкарбодііміду (DCC) (1,1 ммоль) у ТГФ (2 мл) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш відфільтровували і фільтрат упарювали досуха з одержанням захищеного похідного 10, яке очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Сполуку 10 розчиняли в 4N розчині НСl у діоксані (8 мл) і розчин перемішували протягом 6 годин при кімнатній температурі. Розчин упарювали у вакуумі, потім упарювали разом з ізопропілацетатом і сушили з одержанням сполуки 11.

У деяких варіантах здійснення синтез МРН-СО-лактоїл-Lys (11a; A=-CH(CH<sub>3</sub>)-, R=-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>) виглядає наступним чином.

До розчину сполуки 8b (0,12 г, 0,34 ммоль), сполуки 9 Н-Lys(Вос)-О<sup>t</sup>Вu·НСl (0,145 г, 0,37 ммоль) і NHS (0,044 г, 0,37 ммоль) у ТГФ (8 мл) додавали ТЕА (0,15 мл, 1,02 ммоль) і суміш перемішували протягом 10 хвилин. Після цього додавали розчин DCC (0,076 г, 0,37 ммоль) у ТГФ (2 мл) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш відфільтровували і фільтрат упарювали досуха. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 10a (0,14 г).

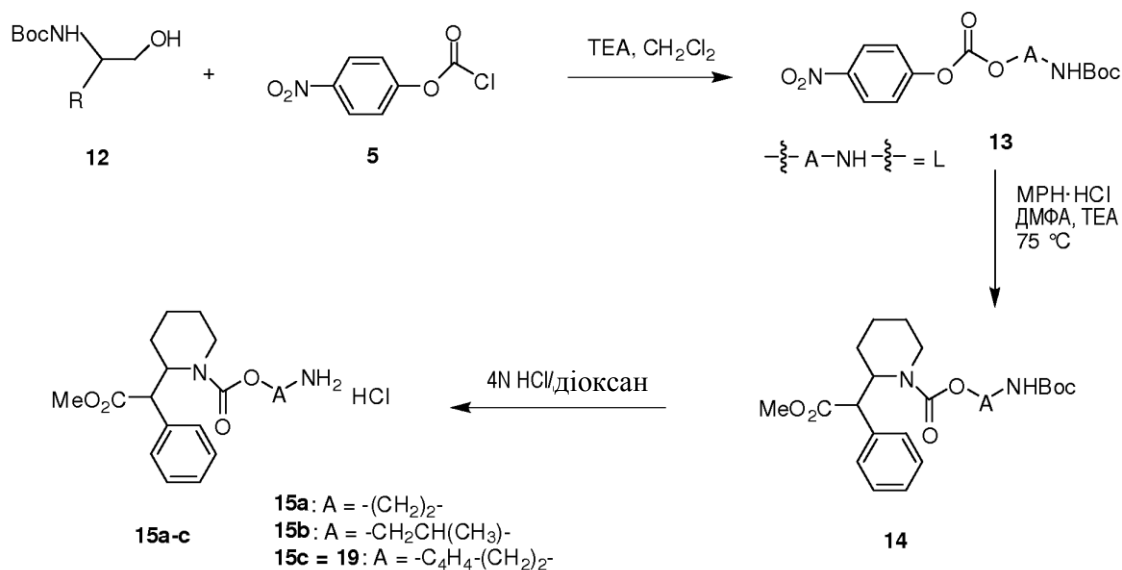
Сполуку 10a (A=-CH(CH<sub>3</sub>)-, R=-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>) (0,135 г) розчиняли в 4N розчині НСl у діоксані (8 мл) і розчин перемішували протягом 6 годин при кімнатній температурі. Розчин упарювали у вакуумі, потім упарювали разом з ізопропілацетатом (ІРАс) і сушили з одержанням сполуки 11a (0,12 г).

В інших варіантах здійснення синтез МРН-СО-лактоїл-Ala (11b; A=-CH(CH<sub>3</sub>)-, R=-CH<sub>3</sub>) виглядає наступним чином.

До розчину сполуки 8b (0,12 г, 0,34 ммоль), сполуки 9 Н-Ala-О<sup>t</sup>Вu·НСl (0,065 г, 0,36 ммоль), NHS (0,044 г, 0,37 ммоль) у ТГФ (8 мл) додавали ТЕА (0,15 мл, 1,02 ммоль) і суміш перемішували протягом 10 хвилин. Після цього додавали розчин DCC (0,075 г, 0,36 ммоль) у ТГФ (2 мл) і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суспензію відфільтровували і фільтрат упарювали досуха. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 10b (A=-CH(CH<sub>3</sub>)-, R=-CH<sub>3</sub>) (0,095 г).

Сполуку 10b (A=-CH(CH<sub>3</sub>)-, R=-CH<sub>3</sub>) (0,09 г) розчиняли в 4N розчині НСl у діоксані (8 мл) і розчин перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі. Розчин упарювали у вакуумі, потім упарювали разом з ізопропілацетатом (ІРАс) і сушили з одержанням сполуки 11b (0,085 г).

В інших варіантах здійснення загальна процедура для синтезу карбаматних похідних МРН з аміноспиртами (сполука 15) виглядає наступним чином:

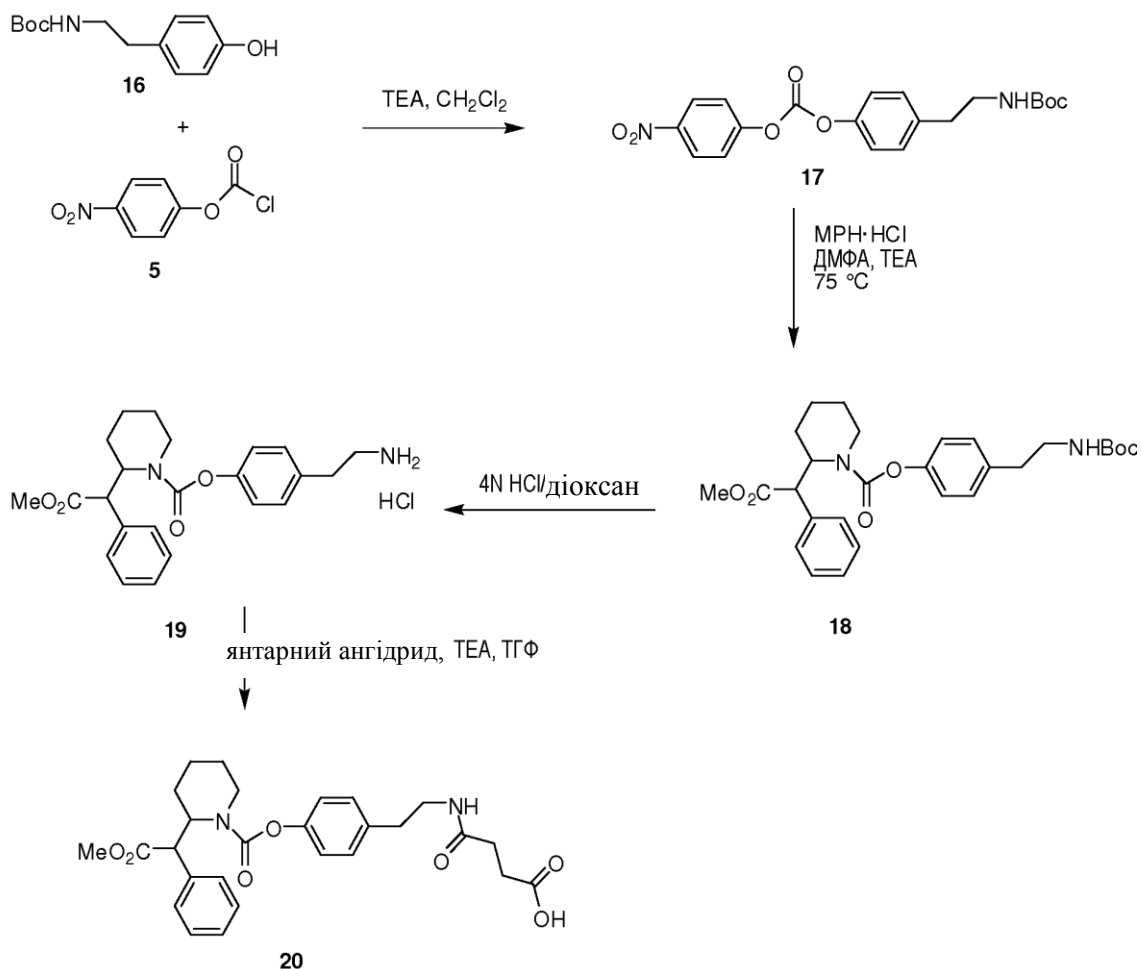


До розчину аміноспирту 12 (1 ммоль) у DCM (8 мл) додавали TEA (2,5 ммоль) і розчин охолоджували до температури 0°C. Розчин 4-нітрофенілхлорформіату (сполука 5, 1 ммоль) у DCM додавали по краплях при температурі 0°C. Після цього реакційну суміш повільно доводили до кімнатної температури і залишали на ніч при кімнатній температурі. Розчинник випарювали у вакуумі і суміш сушили з одержанням карбонатного похідного 13. Сполуку 13 розчиняли в ДМФА і до розчину додавали TEA (3 ммоль) і MPH·HCl (1,05 ммоль). Суміш нагрівали протягом 15 годин при температурі 65°C. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в EtOAc (40 мл) і промивали 5 %-им водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (2×30 мл) і насиченим розчином солі (1×30 мл). Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і упарювали досуха з одержанням сполуки 14, яку очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Сполуку 14 розчиняли в 4N розчині HCl у діоксані і розчин перемішували в атмосфері аргону протягом 3-6 годин залежно від амінокислотного похідного. Розчинник випарювали, потім випарювали разом з IPAc і сушили з одержанням сполуки 15.

В інших варіантах здійснення синтез тирамін-CO-MPH (19) виглядає наступним чином.

До розчину Вос-тираміну 16 (1 ммоль) у DCM (8 мл) додавали TEA (2,5 ммоль) і розчин охолоджували до температури 0°C. Розчин 4-нітрофенілхлорформіату (5, 1 ммоль) у DCM додавали по краплях при температурі 0°C. Після цього ванну з льодом видаляли і реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі. Розчинник випарювали у вакуумі і сушили з одержанням карбонатного похідного 17. Сполуку 17 розчиняли в ДМФА і до розчину додавали TEA (3 ммоль) і MPH·HCl (1,05 ммоль). Суміш нагрівалася протягом 15 годин при температурі 65°C. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в EtOAc (40 мл) і промивали 5 %-им водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (2×30 мл) і насиченим розчином солі (1×30 мл). Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і упарювали досуха з одержанням сполуки 18, яку очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Зі сполуки 18 знімали захисну групу 4N розчином HCl у діоксані з одержанням сполуки 19 (0,38 г).

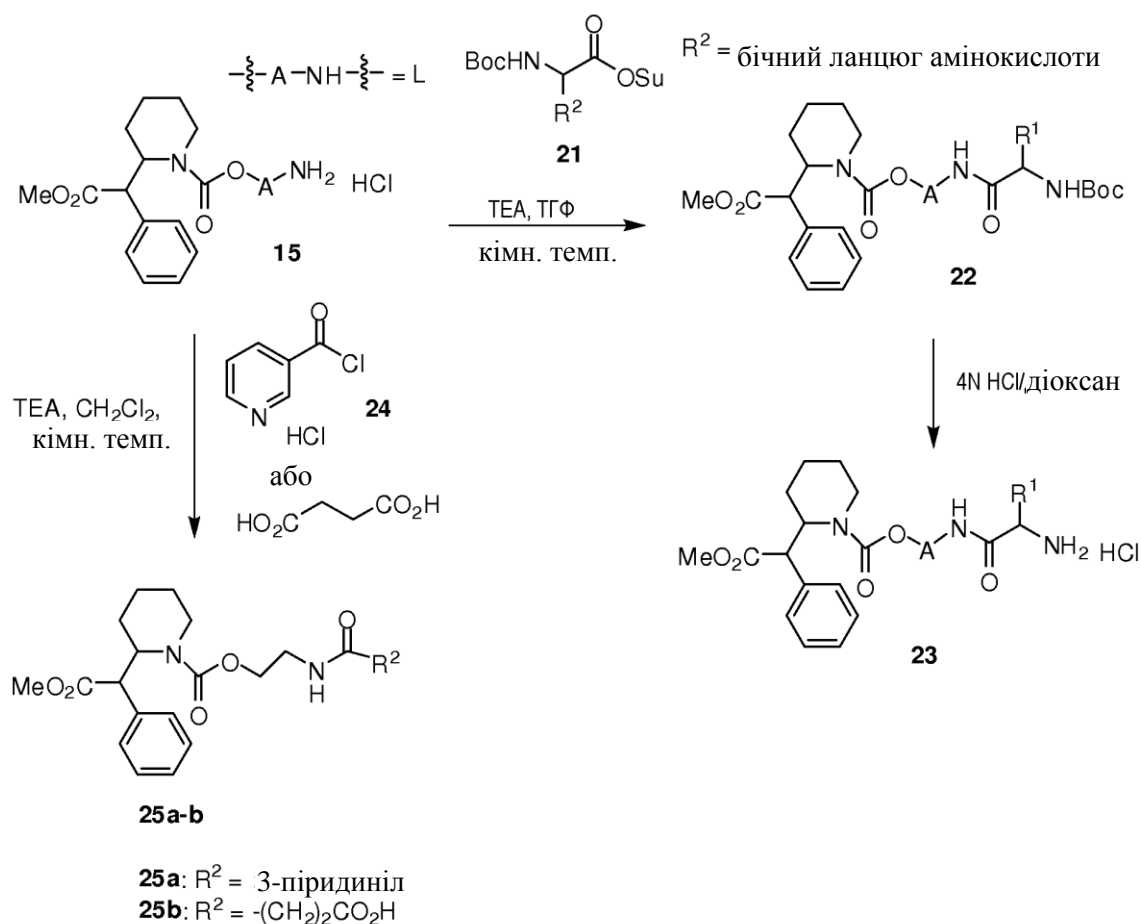
У деяких варіантах здійснення синтез сукцинат-тирамін-CO-MPH (20) виглядає наступним чином:



До розчину сполуки 19 (0,1 г, 0,23 ммоль) і TEA (0,095 мл, 0,69 ммоль) у ТГФ (8 мл) додавали янтарний ангідрид (0,025 г, 0,25 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Розчинник випарювали при зниженому тиску і залишок розчиняли в EtOAc (50 мл). Фазу EtOAc промивали 1 %-им водним розчином бісульфату натрію (NaHSO<sub>4</sub>) (50 мл) і насиченим розчином солі (50 мл). Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і упарювали досуха з одержанням сполуки 20 (0,11 г) у вигляді білої твердої речовини.

В інших варіантах здійснення загальна процедура для синтезу карбокислотних похідних MPH з аміноспиртами як лінкерами (23 і 25) виглядає наступним чином:





До розчину сполуки 15 (1 ммоль) у ТГФ додавали TEA (2,5 ммоль) і Boc-AA-OSu (AA=амінокислота) (21, 1,05 ммоль) і розчин перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Розчинник випарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в EtOAc (50 мл) і промивали 5 %-им водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (2×30 мл) і насиченим розчином солі (1×40 мл). Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і упарювали досуха з одержанням сполуки 22. Після очищення сполуку 21 розчиняли в 4N розчині HCl у діоксані і перемішували протягом 3-6 годин при кімнатній температурі. Розчинник випарювали, залишок упарювали разом з IPAc і сушили з одержанням сполуки 23.

У деяких варіантах здійснення синтез Lys-аланінол-CO-MPH (23; A=CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, R<sup>1</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>) виглядає наступним чином.

До розчину сполуки 15b (0,09 г, 0,24 ммоль) у ТГФ додавали TEA (2,5 ммоль) і Boc-Lys(Boc)-OSu 21 (0,113 г, 0,25 ммоль) і розчин перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Розчинник випарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в EtOAc (50 мл) і промивали 5 %-им водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (2×30 мл) і насиченим розчином солі (1×40 мл). Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і упарювали досуха з одержанням сполуки 22 (A=CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, R<sup>1</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>). Після очищення сполуку 22 (0,135 г) розчиняли в 4N розчині HCl у діоксані і перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Розчинник випарювали, залишок упарювали разом з IPAc і сушили з одержанням сполуки 23 (0,13 г).

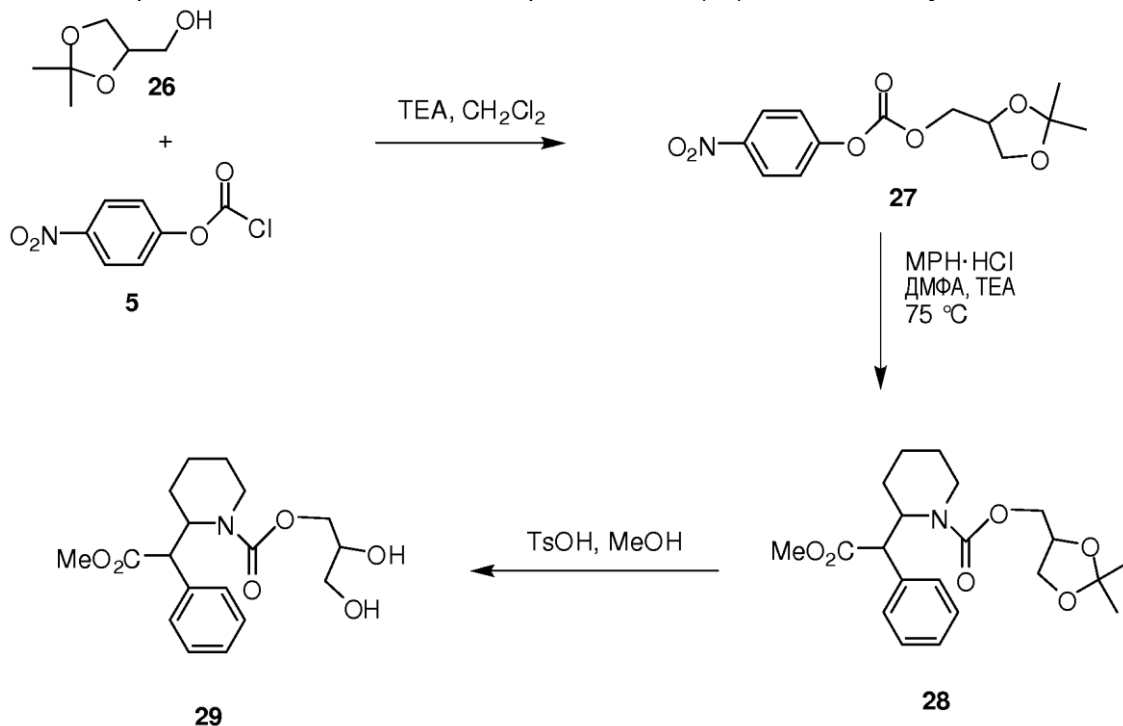
В інших варіантах здійснення синтез нікотинат-етаноламін-CO-MPH (25a; R<sup>2</sup>=3-піридиніл) виглядає наступним чином.

До розчину сполуки 15a (0,1 г, 0,28 ммоль) і TEA (0,15 мл, 1,12 ммоль) у DCM (8 мл) додавали ніотиноїлхлорид (0,055 г, 0,31 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі реакцію гасили водою (1 мл) і розчинник випарювали досуха. Залишок розчиняли в EtOAc (60 мл) і промивали 5 %-им водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (2×50 мл) і насиченим розчином солі (1×50 мл). Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і упарювали досуха з одержанням похідного ніотинової кислоти 25a (0,13 г).

У деяких варіантах здійснення синтез сукцинат-етаноламін-CO-MPH (25b; R<sup>2</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H) виглядає наступним чином.

До розчину сполуки 15а (0,11 г, 0,31 ммоль) і TEA (0,13 мл, 0,9 ммоль) у ТГФ (8 мл) додавали янтарний ангідрид (0,034 г, 0,34 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Реакцію гасили водою і розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок розчиняли в EtOAc (50 мл) і промивали 1 %-им водним розчином NaHSO<sub>4</sub> (2×40 мл) і насиченим розчином солі (50 мл). Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і упарювали досуха з одержанням сполуки 25b (0,12 г) у вигляді твердої речовини.

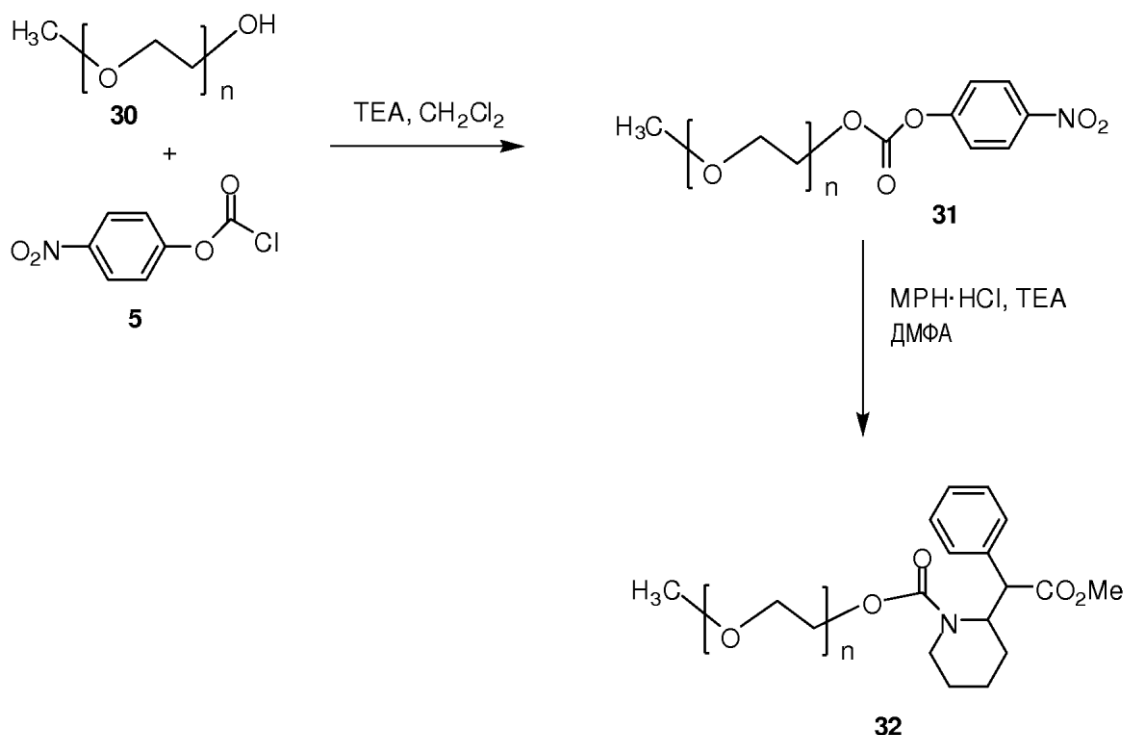
В інших варіантах здійснення синтез гліцерин-CO-MPH (29) виглядає наступним чином:



Розчин 1,2-ізопропіліденгліцерину 26 (0,265 г, 2 ммоль) і TEA (0,55 мл, 4 ммоль) у DCM (8 мл) охолоджували до температури 0°C. Після цього по краплях додавали розчин 4-нітрофенілхлорформіату 5 (0,425 г, 2 ммоль) у DCM. Ванну з льодом видаляли і реакційну суміш перемішували протягом 5 годин при кімнатній температурі. Розчинники випарювали у вакуумі і сушили з одержанням карбонатного похідного 27. Сполуку 27 розчиняли в ДМФА і до розчину додавали TEA (0,69 мл, 5 ммоль) і MPH·HCl (0,502 г, 1,85 ммоль). Суміш нагрівали протягом 15 годин при температурі 70°C. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в EtOAc (70 мл) і промивали 5 %-им водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (2×50 мл) і насиченим розчином солі (1×50 мл). Органічну частину сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і упарювали досуха з одержанням карбаматного похідного 28 (0,61 г) після очищення за допомогою препаративної ВЕРХ.

Похідне ізопропілідену 28 (0,6 г) розчиняли в метанолі (MeOH) (20 мл) і до розчину додавали моногідрат толуолсульфонової кислоти (TsOH·H<sub>2</sub>O) (0,035 г). Після перемішування протягом 3 годин при кімнатній температурі реакцію гасили 5 %-им водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (1 мл) і розчинник випарювали досуха. Залишок розчиняли в EtOAc (70 мл) і промивали 5 %-им водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (2×50 мл) і насиченим розчином солі (1×50 мл). Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і упарювали досуха з одержанням похідного гліцерину 29 (0,46 г).

В інших варіантах здійснення синтез карбаматних кон'югатів MPH з похідними полі(етиленгліколю) (32) виглядає наступним чином:



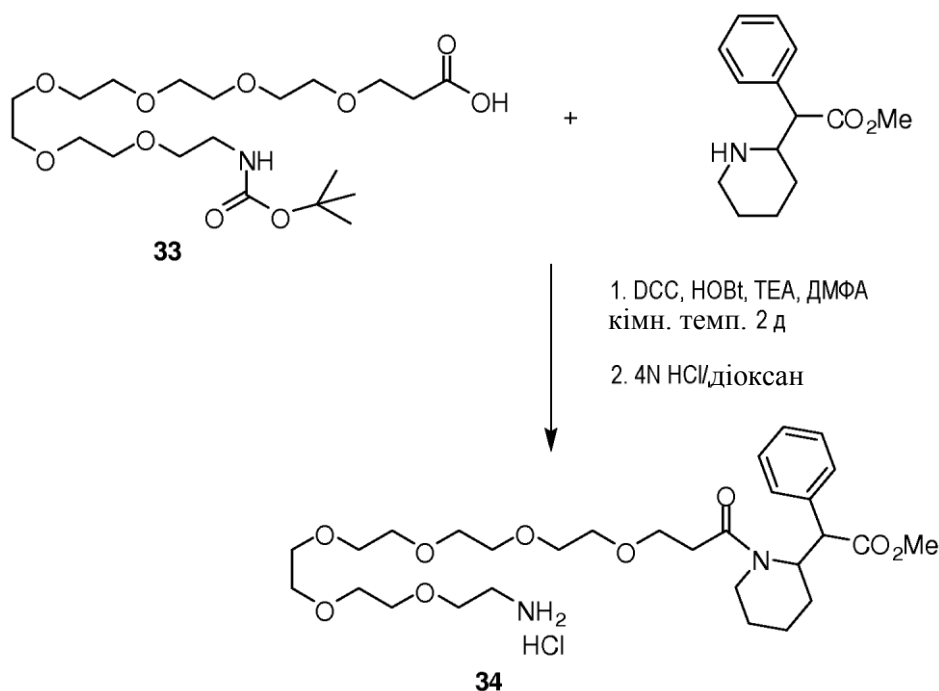
У деяких варіантах здійснення синтез Me-PEG-CO-MPH (32a) виглядає наступним чином.

До розчину Me-PEG (полі(етиленгліколь)метилового ефіру) 30 (1 ммоль) і TEA (2 ммоль) у DCM (8 мл) додавали по краплях розчин 4-нітрофенілхлорформіату 5 (1,05 ммоль) у DCM (3 мл) при кімнатній температурі. Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник випарювали у вакуумі і сушили з одержанням карбонатного похідного 31. Сполуку 31 розчиняли в ДМФА і до розчину додавали TEA (3 ммоль) і MPH·HCl (1,05 ммоль). Суміш нагрівали протягом 15 годин при температурі 70°C. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Маслянистий залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 32a у вигляді масла.

В інших варіантах здійснення синтез Me-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-OCO-MPH (32b; n=3) виглядає наступним чином.

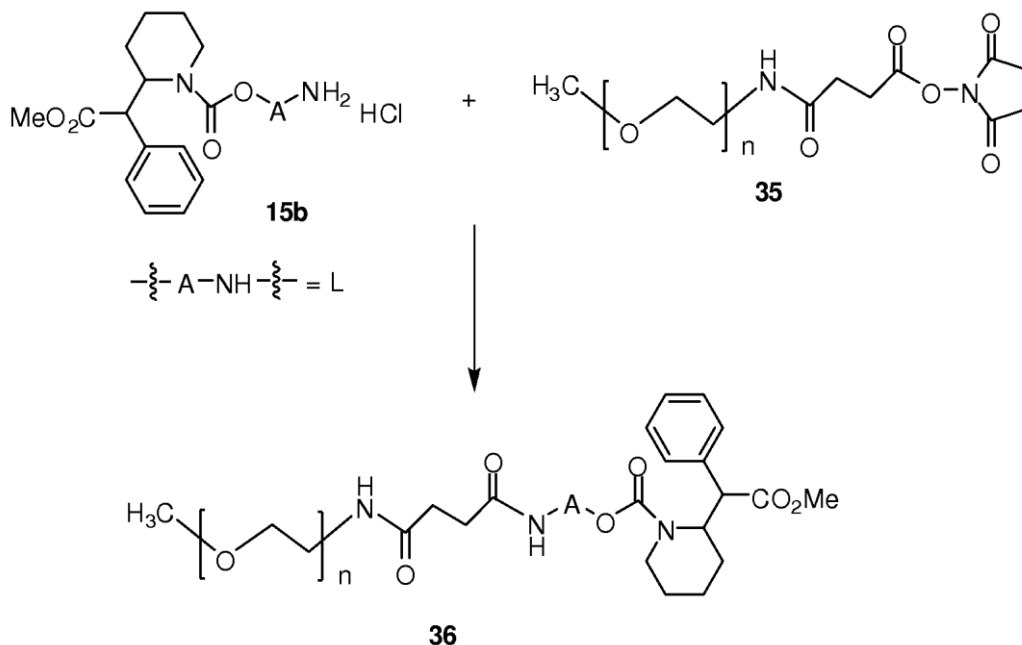
До розчину Me-PEG 30 (n=3; 0,165 г, 1 ммоль) і TEA (0,3 мл, 2 ммоль) у DCM (8 мл) додавали по краплях розчин 4-нітрофенілхлорформіату 5 (0,212 г, 1,05 ммоль) у DCM (3 мл) при кімнатній температурі. Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник випарювали у вакуумі і сушили з одержанням карбонатного похідного 31 (n=3). Сполуку 31 розчиняли в ДМФА і до розчину додавали TEA (0,42 мл, 3 ммоль) і MPH·HCl (0,273 г, 1,05 ммоль). Суміш нагрівали протягом 6 годин при температурі 75°C. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Маслянистий залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 32b (n=3) (0,24 г) у вигляді масла.

У деяких варіантах здійснення синтез H<sub>2</sub>N-PEG-CO-MPH (34) виглядає наступним чином:



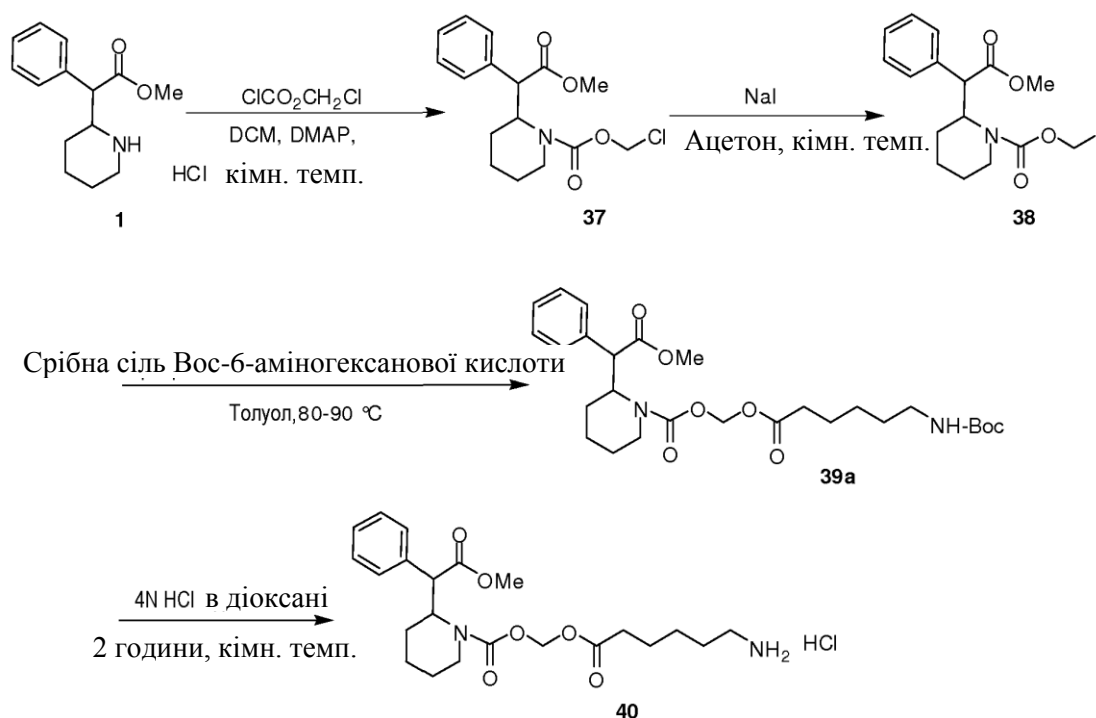
До розчину О-[2-(Вос-аміно)етил]-О'-(2-карбоксіетил)поліетиленгліколю (Вос-NH-PEG-CO<sub>2</sub>H) 33 (0,12 г, 0,26 ммоль), МРН·НCl (0,93 г, 0,35 ммоль), 1-гідроксibenзотриазолу (HOBt) (0,035 г, 0,26 ммоль) і TEA (0,11 мл, 0,78 ммоль) у ДМФА (6 мл) по краплях додавали розчин DCC (0,056 г, 0,27 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 днів при кімнатній температурі. Суспензію відфільтровували і фільтрат упарювали досуха у вакуумі. Залишок очищали і знімали захисну групу 4N розчином HCl у діоксані з одержанням амідного похідного 34 (0,13 г) у вигляді масла.

В інших варіантах здійснення синтез Me-PEG-NH-сукциноіл-аланінол-CO-MPH (36) виглядає наступним чином:



До розчину сполуки 15b (0,075 г, 0,2 ммоль) і ТЕА (0,085 мл, 0,6 ммоль) у ТГФ (8 мл) додавали О-[(N-сукцинімідил)сукциніламіноетил]-О'-метилполіетилєнглїколь (Me-PEG-Suc-OSu) 35 (середнє значення  $M_p=750$ , 0,15 г, 0,2 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 2 днів при кімнатній температурі. Розчинник випарювали при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 36 у вигляді масла.

У деяких варіантах здійснення синтезу 6-аміногексаноат-CH<sub>2</sub>OCO-MPH (40) виглядає наступним чином:



#### А. Синтез срібної солі Вос-6-аміногексанової кислоти

Вос-6-аміногексанову кислоту (0,85 г, 3,68 ммоль) додавали до води (4 мл) і охолоджували у ванні з льодом. До цієї суспензії при постійному перемішуванні додавали 1N розчин NaOH доти, поки рН розчину не ставав рівним приблизно 7 і суміш не ставала чистим розчином. До цього розчину повільно додавали розчин нітрату срібла (0,63 г, 3,68 ммоль) у воді (2 мл). Одержаний осад відфільтровували і промивали водою. Тверду речовину сушили у вакуумі над пентоксидом фосфору з одержанням білої твердої речовини (1,09 г) (вихід продукту 88 %).

#### В. Синтез хлорметил-2-(2-метоксі-2-оксо-1-фенілетил)піперидин-1-карбоксилату (37)

Гідрохлорид метилфенідату (1) (2,70 г, 10 ммоль) суспендували в DCM (75 мл) і охолоджували у ванні з льодом. Додавали 4-диметиламінопіридин (DMAP) (4,887 г, 40 ммоль) і одержану суміш перемішували протягом 10 хвилин. Потім до неї повільно додавали розчин хлорметилхлорформіату (3,224 г, 25 ммоль) у DCM (10 мл). Ванну з льодом видаляли і реакційну суміш перемішували протягом 5 годин при кімнатній температурі. Потім додавали етилацетат (250 мл) і реакцію гасили водою (20 мл). Етилацетатний шар відділяли, промивали 1N розчином HCl (40 мл) і насиченим розчином солі (2×40 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник випарювали і залишок очищали хроматографією на колонках із силікагелем (гексани:EtOAc, 3:1), одержуючи сполуку 37 у вигляді безбарвного масла (2,60 г) (вихід продукту 80 %).

#### С. Синтез йодометил-2-(2-метоксі-2-оксо-1-фенілетил)піперидин-1-карбоксилату (38)

Суміш сполуки 37 (0,28 г, 0,86 ммоль) і йодиду натрію (0,387 г, 2,58 ммоль) в ацетоні (6 мл) перемішували протягом ночі. Ацетон випарювали. Залишок розчиняли в етилацетаті (80 мл), промивали насиченим розчином бісульфату натрію (30 мл) і насиченим розчином солі (30 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник випарювали і залишок сушили у вакуумі з одержанням сполуки 38 у вигляді сиропу (0,263 г) (вихід продукту 73 %).

#### Д. Синтез Вос-6-аміногексаноат-CH<sub>2</sub>OCO-MPH (39a)

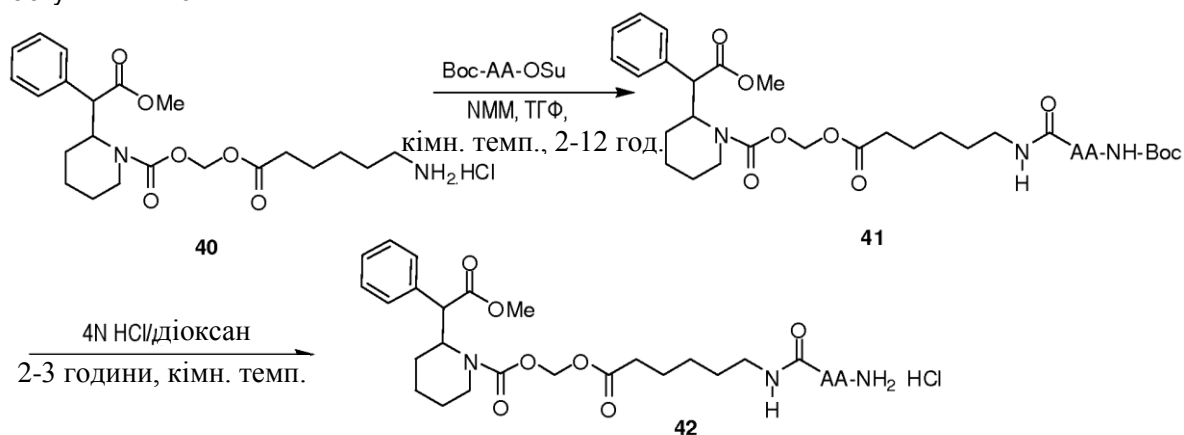
Суміш сполуки 38 (0,43 г, 1,03 моль) і срібної солі Вос-6-аміногексанової кислоти (1,05 г, 3,09 ммоль) у толуолі (30 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Тверду речовину відфільтровували і фільтрат концентрували досуха. Неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 39a у вигляді гігроскопічної твердої речовини (0,375 г) (вихід продукту 70 %).

#### Е. Синтез 6-аміногексаноат-CH<sub>2</sub>OCO-MPH (40)

Сполуку 39a (0,21 г, 0,40 ммоль) перемішували з 4N розчином HCl у діоксані (5-6 мл) протягом 2 годин при кімнатній температурі. Розчинник концентрували досуха з одержанням сполуки 40 у вигляді гігроскопічної твердої речовини (0,166 г) (вихід продукту 91 %).

В інших варіантах здійснення синтез лактат-CH<sub>2</sub>OCO-MPH (39b) виглядає наступним чином:

У деяких варіантах здійснення загальної процедури для синтезу амінокислотних і пептидних похідних кон'югатів (6-аміногексаноїлокси)метил-метилфенідат-1-карбоксилату (42) виглядає наступним чином:



10 Гідрохлоридну сіль сполуки 40 (1 екв.) обробляли Вос-захищеною амінокислотою або  
пептидосукцинімідоловим складним ефіром (1,05 екв.) у присутності N-метилморфоліну (NMM)  
(3 екв.) у ТГФ протягом 2-12 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували  
досуha, неочищений залишок розчиняли в EtOAc і промивали насиченим розчином бікарбонату,  
розчином хлориду амонію і насиченим розчином солі. Органічний шар сушили над безводним  
15 сульфатом натрію і концентрували досуha з одержанням Вос-захищеного амінокислотного або  
пептидного похідного 41. З Вос-захищеного похідного 41 знімали захисну групу, використовуючи  
4N розчин HCl у діоксані, протягом 2-3 годин при кімнатній температурі. Розчинник випарювали  
досуha з одержанням гідрохлоридної солі амінокислотного або пептидного похідного 42.

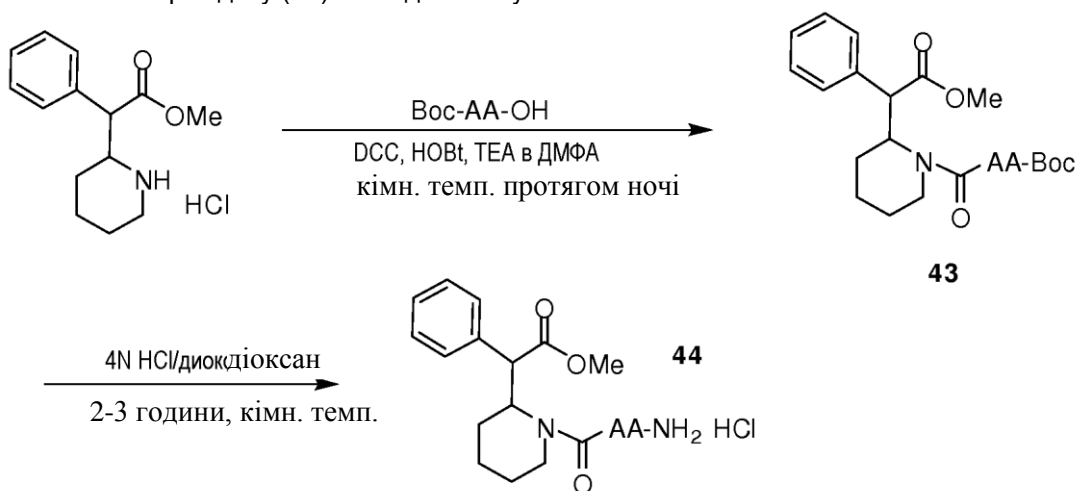
A. Синтез Вос-Val-6-аміногексаноат-CH<sub>2</sub>OCO-MPH (41a)

Сполуку 40 (0,08 г, 0,175 ммоль) поміщали в безводний ТГФ (10 мл). Потім додавали NMM (0,06 мл, 0,525 ммоль) і Вос-захищений сукцинімідоловий складний ефір (0,06 г, 0,184 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Розчинник концентрували досуха і неочищений продукт розчиняли в етилацетаті (100 мл), промивали по одному разу насиченим розчином бікарбонату (40 мл), розчином хлориду амонію (40 мл) і насиченим розчином солі (40 мл). Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували досуха з одержанням сполуки 41a (0,084 г) (вихід продукту 77 %).

B. Синтез Val-6-аміногексаноат-CH<sub>2</sub>OCO-MPH (42a)

Сполуку 41a (0,084 г, 0,14 ммоль) розчиняли в 4N розчині HCl у діоксані (4-5 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Діоксан концентрували досуха з одержанням сполуки 42a (0,078 г) (вихід продукту 100 %).

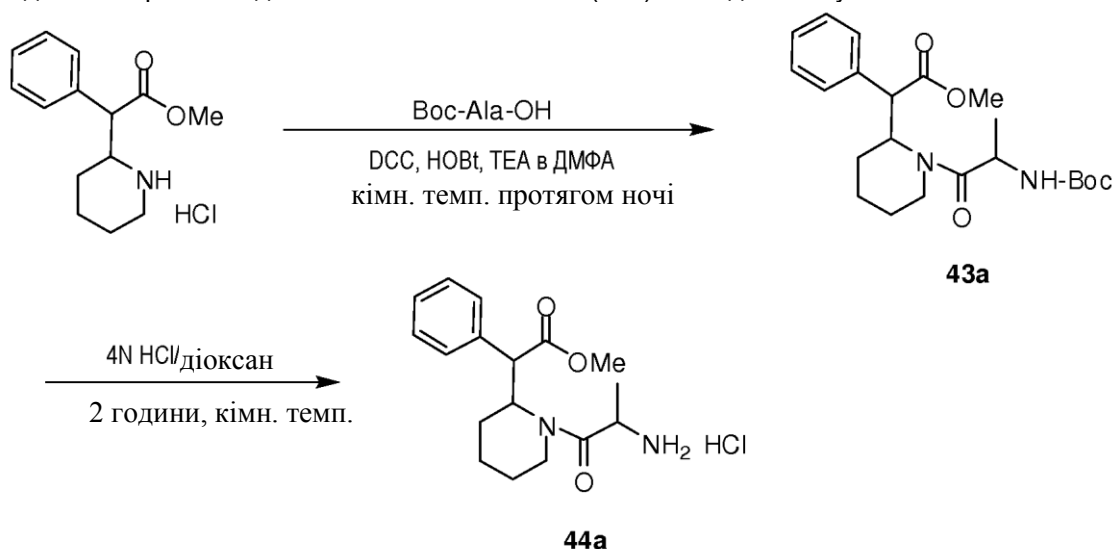
В інших варіантах здійснення загальна процедура для синтезу амінокислотних і пептидних кон'югатів метилфенідату (44) виглядає наступним чином:



AA = амінокислота, дипептид або трипептид

Гідрохлорид метилфенідату (1 екв.) поміщали в безводний ДМФА. Потім додавали Вос-захищену амінокислоту або пептид (1,05 екв.), DCC (1,05 екв.), HOBT (1,1 екв.) і TEA (2,5 екв.). Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. ДМФА випарювали у вакуумі і залишок розчиняли в етилацетаті. Органічний шар промивали 1 %-им розчином бісульфату натрію і насиченим розчином солі. Органічний шар концентрували досуха з одержанням Вос-захищеного кон'югату. Захисну Вос-групу знімали шляхом обробки 4N розчином HCl у діоксані протягом 2-3 годин при кімнатній температурі. Діоксан випарювали досуха з одержанням амінокислотного або пептидного похідного метилфенідату (44).

У деяких варіантах здійснення синтез Ala-MPH (44a) виглядає наступним чином:



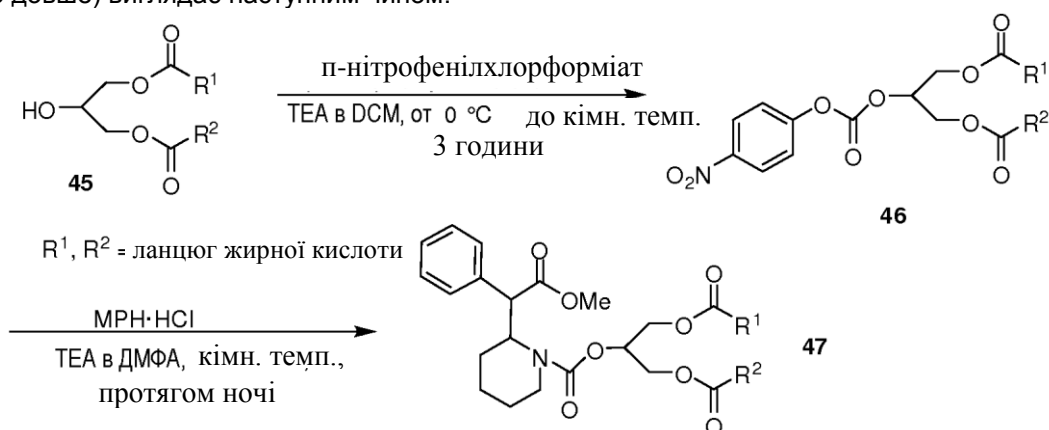
A. Синтез Вос-Ala-MPH (43a)

Гідрохлорид метилфенідату (0,274 г, 1,02 ммоль) поміщали в безводний ДМФА (10 мл). Потім додавали Вос-Ala-OH (0,20 г, 1,07 ммоль), TEA (0,35 мл, 2,54 ммоль), HOBt (0,15 г, 1,11 ммоль) і DCC (0,22 г, 1,07 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. ДМФА випарювали досуха, залишок розчиняли в EtOAc (200 мл) і промивали по  
 5 одному разу 1 %-им розчином бісульфату натрію (60 мл) і насиченим розчином солі (60 мл). Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і концентрований досуха з одержанням сполуки 43а (0,37 г) (вихід продукту 90 %).

В. Синтез Ala-MPH-HCl (44а)

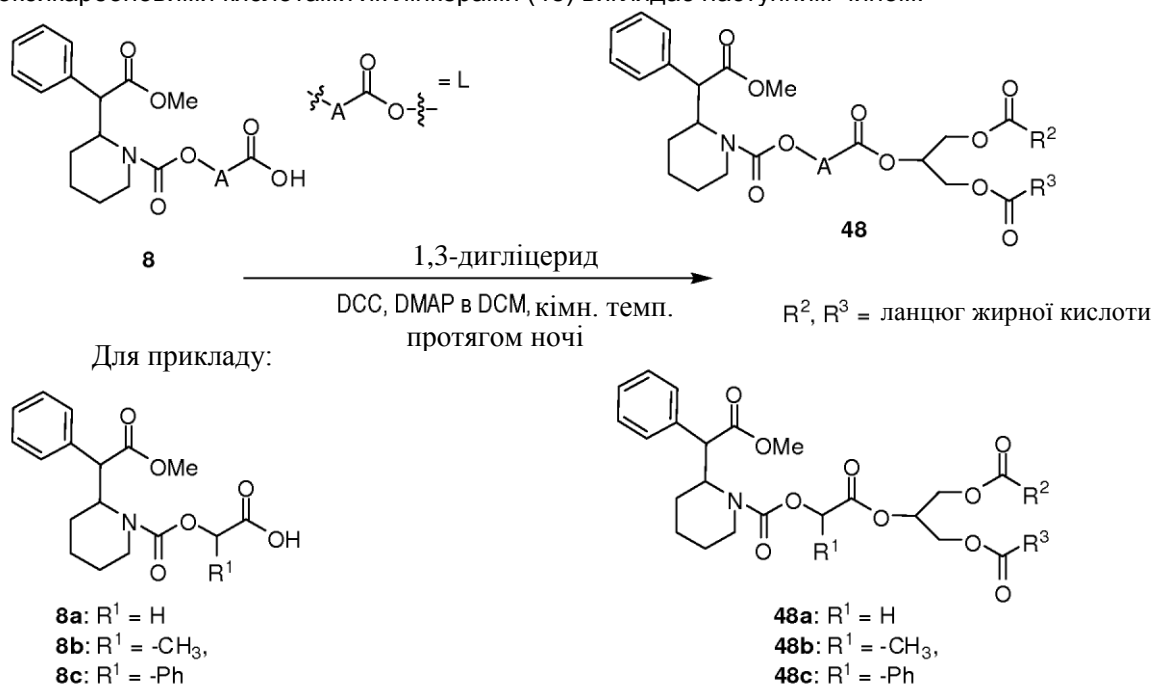
Сполуку 43а (0,37 г) розчиняли в 4N розчині HCl у діоксані (8 мл) і перемішували протягом 2  
 10 годин при кімнатній температурі. Діоксан випарювали досуха з одержанням сполуки 44а (0,31 г) (вихід продукту 100 %).

В інших варіантах здійснення загальна процедура для синтезу 1,3-дигліцеридних похідних метилфенідату з лінкером або без нього (довжина ланцюга карбонової кислоти переважно C<sub>14</sub> або довше) виглядає наступним чином:



Гідроксильна група 1,3-дигліцеридів (45) може бути активована п-нітрофенілхлорформіатом. Активований 1,3-дигліцерид 46 потім може бути оброблений гідрохлоридом метилфенідату в присутності TEA у ДМФА з одержанням відповідного карбаматного похідного 47. Приклади 1,3-дигліцеридів включають, але не обмежуються ними, гліцерил-1,3-дипальмітат, гліцерил-1,3-дистеарат або 1-пальмітоїл-3-стеароїлгліцерин.

У деяких варіантах здійснення синтез 1,3-дигліцеридних похідних MPH з гідроксикарбоновими кислотами як лінкерами (48) виглядає наступним чином:

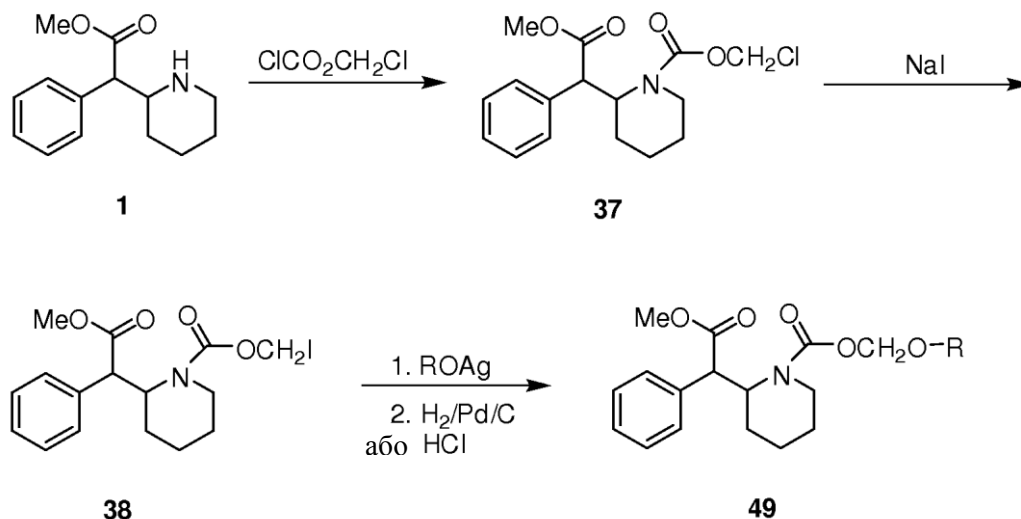


Карбамат метилфенідату і лінкер з вільною термінальною групою карбонової кислоти також  
 25 можуть бути приєднані до 1,3-дигліцеридного похідного. Кон'югати карбамату метилфенідату і



гідроксикарбонових кислот, наприклад, можна зв'язати з 1,3-дигліцеридом, використовуючи DCC і DMAP у DCM, з одержанням відповідних жирнокислотних похідних гліцерину 48. Приклади 1,3-дигліцеридів включають, але не обмежуються ними, гліцерил-1,3-дипальмітат, гліцерил-1,3-дистеарат або 1-пальмітоіл-3-стеароїлгліцерин.

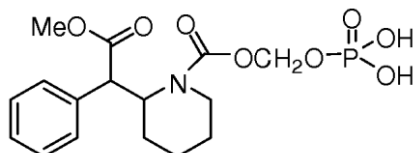
- 5 В інших варіантах здійснення загальна процедура для синтезу кон'югатів метилфенідату з лінкером -C(O)OCH<sub>2</sub>O- виглядає наступним чином:



R = фосфорил, ацил

- До розчину йодометилкарбамату метилфенідату 38 (1-1,5 ммоль) у толуолі (25-50 мл) додавали срібну сіль кислоти (3 екв.). Суміш нагрівали від температури 80 °C до кипіння зі зворотним холодильником протягом 3 годин залежно від срібної солі кислоти. Після завершення реакції тверду речовину відфільтровували і фільтрат концентрували. Залишок очищали на колонці з одержанням кон'югату. Кон'югат являв собою або кінцевий продукт, або необхідно було зняття захисних груп. Усі захисні групи в цих процедурах були бензильними групами, але можуть бути використані й інші групи. Кон'югат у метанолі гідрували на 10 %-ому Pd/C з використанням водневого балона протягом 2 годин. Каталізатор відфільтровували. Фільтрат концентрували і сушили з одержанням кінцевого кон'югату 49.

У деяких варіантах здійснення синтез фосфат-CH<sub>2</sub>OCO-MPH (49a), структура якого показана нижче, виглядає, як показано нижче на стадіях А, В і С

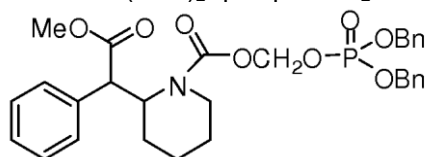


**49a**

- 20 А. Синтез дибензилфосфату срібла

- Розчин дибензилфосфату (2,78 г, 10 ммоль) у воді (40 мл) охолоджували у ванні з льодом. Після цього при струшуванні колби додавали 1N розчин NaOH доти, поки рН розчину не ставав рівним приблизно 7. Тверда речовина розчинялася майже повністю. Потім повільно додавали розчин нітрату срібла (1,89 г, 11 ммоль) у воді (20 мл). Після додавання одержану тверду речовину збирали фільтруванням і промивали водою. Тверду речовину сушили у вакуумі над пентоксидом фосфору з одержанням дибензилфосфату срібла (3,18 г) (вихід продукту 82,5 %) у вигляді білої твердої речовини.

В. Синтез (BnO)<sub>2</sub>-фосфат-CH<sub>2</sub>OCO-MPH



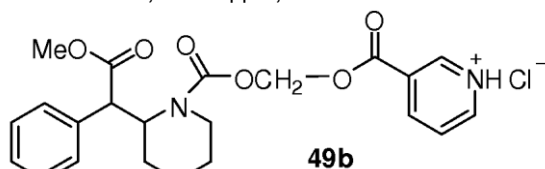
- 30 Йодометил-2-(2-метоксі-2-оксо-1-фенілетил)піперидин-1-карбоксилат 38 (0,260 г, 0,62 ммоль) і дибензилфосфат срібла (0,719 г, 1,87 ммоль) у толуолі (20 мл) кип'ятили зі зворотним

холодильником протягом 1,5 години. Тверду речовину відфільтровували. Фільтрат концентрували і залишок очищали хроматографією на колонках із силікагелем (гексани:EtOAc, від 3:1 до 1:1), одержуючи захищений кон'югат (0,27 г) (вихід продукту 76,3 %) у вигляді безбарвного масла.

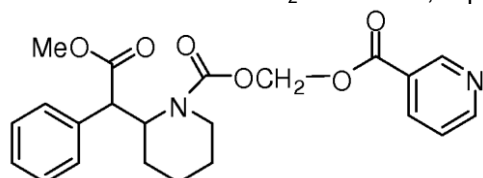
5 С. Синтез фосфат-CH<sub>2</sub>OCO-MPH (49a)

(Біс(бензилокси)фосфорилокси)метил-2-(2-метоксі-2-оксо-1-фенілетил)-піперидин-1-карбоксилат (0,267 г, 0,47 ммоль) у метанолі (8 мл) гідрували на 10 %-ому Pd/C (сухий, 90 мг) з використанням водневого балона протягом 2 годин. Каталізатор відфільтровували через целіт. Фільтрат упарювали досуха з одержанням сполуки 49a (0,136 г) (вихід продукту склав 74,6 %) у вигляді білої аморфної твердої речовини.

10 У деяких варіантах здійснення синтез нікотинат-CH<sub>2</sub>OCO-MPH·HCl (49b), структура якого показана нижче, виглядає, як показано нижче на стадіях А і В



А. Синтез нікотинат-CH<sub>2</sub>OCO-MPH, структура якого показана нижче

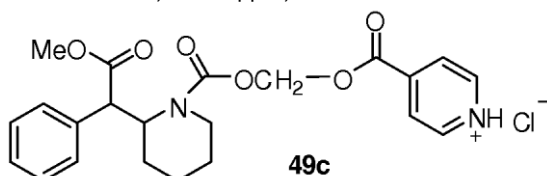


15 Йодометил-2-(2-метоксі-2-оксо-1-фенілетил)піперидин-1-карбоксилат 38 (0,457 г, 1,10 ммоль) і нікотинат срібла (0,755 г, 3,28 ммоль) у толуолі (20 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Тверду речовину відфільтровували. Фільтрат концентрували і залишок очищали хроматографією на колонках із силікагелем (гексани:EtOAc, від 2:1 до 1:1), одержуючи сполуку 49b у формі вільної основи (0,256 г) (вихід продукту 56,7 %) у вигляді безбарвного масла.

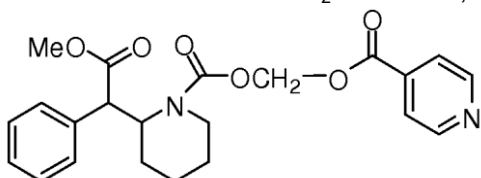
В. Синтез нікотинат-CH<sub>2</sub>OCO-MPH·HCl (49b)

20 (2-(2-Метоксі-2-оксо-1-фенілетил)піперидин-1-карбонілокси)метилнікотинат (0,256 г, 0,62 ммоль) в ацетоні (8 мл) обробляли 1,25N розчином HCl у MeOH (0,75 мл, 0,93 ммоль). Розчинник випарювали при кімнатній температурі. Одержаний залишок упарювали разом з ацетоном (2×3 мл), а потім розчиняли в ацетоні (0,8 мл) і додавали ефір (20 мл). При розтиранні шпателем поступово утворювалася тверда речовина, яку потім збирали фільтруванням з одержанням сполуки 49b (0,180 г) (вихід продукту 64,6 %).

30 В інших варіантах здійснення синтез ізонікотинат-CH<sub>2</sub>OCO-MPH·HCl (49c), структура якого показана нижче, виглядає, як показано нижче на стадіях А і В



А. Синтез ізонікотинат-CH<sub>2</sub>OCO-MPH, структура якого показана нижче



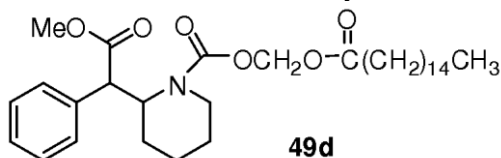
35 Йодометил-2-(2-метоксі-2-оксо-1-фенілетил)піперидин-1-карбоксилат 38 (0,555 г, 1,33 ммоль) і ізонікотинат срібла (0,918 г, 3,99 ммоль) у толуолі (50 мл) нагрівали протягом 1,5 години при температурі 90°C. Тверду речовину відфільтровували через целіт. Фільтрат концентрували і залишок очищали хроматографією на колонках із силікагелем (гексани:EtOAc, від 1,2:1 до 1:1), одержуючи сполуку 49c у формі вільної основи (0,286 г) (вихід продукту 52,1 %) у вигляді сиропу.

40 В. Синтез ізонікотинат-CH<sub>2</sub>OCO-MPH·HCl (49c)

(2-(2-Метоксі-2-оксо-1-фенілетил)піперидин-1-карбонілокси)-метилізонікотинат (0,286 г, 0,62 ммоль) у метанолі (4 мл) обробляли 1,25N розчином HCl у MeOH (1 мл, 1,25 ммоль). Розчинник випарювали при кімнатній температурі. Залишок упарювали разом з метанолом (2×5 мл) і додавали ацетон (4 мл). Після поступового утворення твердої речовини ацетон випарювали.

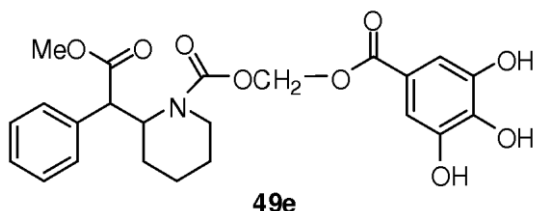
5 Тверду речовину збирали і промивали ефіром (4×2 мл) з одержанням сполуки 49с (0,228 г) (вихід продукту 73,2 %) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору.

В інших варіантах здійснення синтез пальмітат-CH<sub>2</sub>OCO-MPH (49d), структура якого показана нижче, виглядає наступним чином.



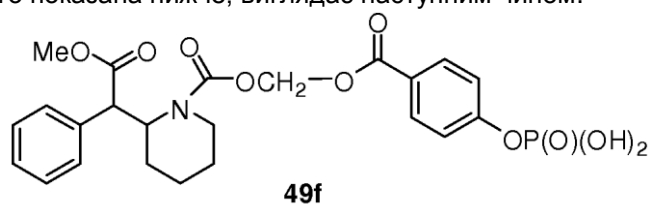
10 Йодометил-2-(2-метоксі-2-оксо-1-фенілетил)піперидин-1-карбоксилат 38 (0,472 г, 1,13 ммоль) і пальмітат срібла (1,233 г, 3,39 ммоль) у толуолі (50 мл) нагрівали протягом 1 години при температурі 95°C. Тверду речовину відфільтровували. Фільтрат концентрували і залишок очищали хроматографією на колонках із силікагелем (гексани:EtOAc, 5:1), одержуючи сполуку 49d (0,48 г) (вихід продукту 77,8 %) у вигляді білої твердої речовини.

15 У деяких варіантах здійснення синтез галат-CH<sub>2</sub>OCO-MPH (49e), структура якого показана нижче, виглядає наступним чином.



20 Йодометил-2-(2-метоксі-2-оксо-1-фенілетил)піперидин-1-карбоксилат 38 (0,477 г, 1,14 ммоль) і 3,4,5-трис(бензилокси)бензоат срібла (1,877 г, 3,43 ммоль) у толуолі (50 мл) нагрівали протягом 1 години при температурі 85°C. Тверду речовину відфільтровували через целіт. Фільтрат концентрували і залишок очищали хроматографією на колонках із силікагелем (гексани:EtOAc, 3:1), одержуючи 0,55 г аморфної твердої речовини, яку гідрували на 10 %-ому Pd/C (сухий, 150 мг) у метанолі (25 мл) з використанням водневого балона протягом 2 годин. Каталізатор відфільтровували через целіт. Фільтрат упарювали досуха з одержанням сполуки 49e (0,315 г) (вихід продукту 60,1 %) у вигляді аморфної твердої речовини.

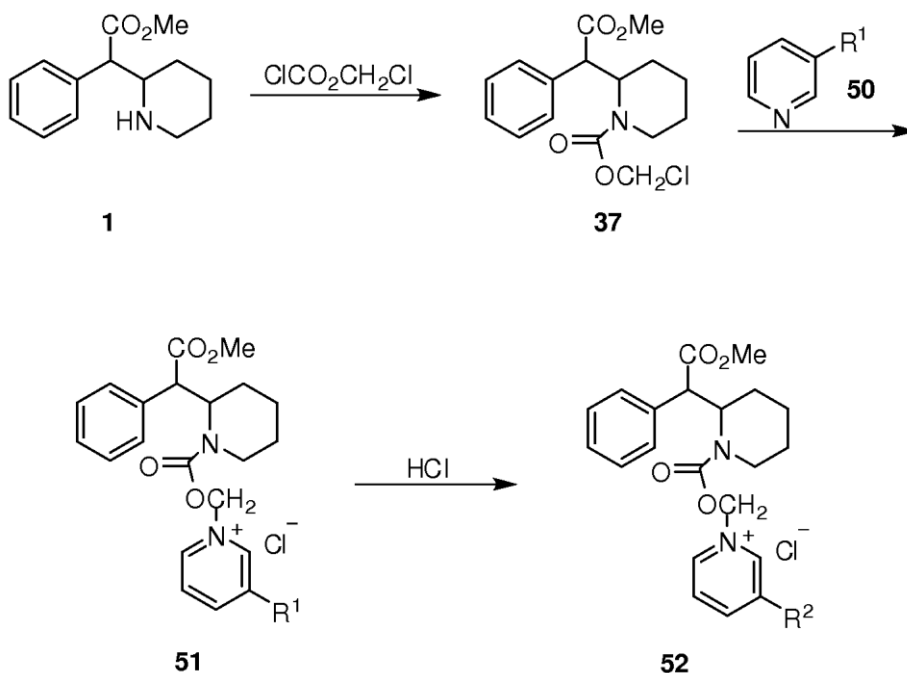
25 В інших варіантах здійснення синтез фосфат-(п-саліцилат)-CH<sub>2</sub>OCO-MPH (49f), структура якого показана нижче, виглядає наступним чином.



30 Йодометил-2-(2-метоксі-2-оксо-1-фенілетил)піперидин-1-карбоксилат 38 (0,47 г, 1,13 ммоль) і 4-(біс(бензилокси)фосфорилокси)бензоат срібла (1,01 г, 2 ммоль) у толуолі (50 мл) нагрівали протягом 1 години при температурі 90°C. Тверду речовину відфільтровували через целіт. Фільтрат концентрували і залишок очищали хроматографією на колонках із силікагелем (гексани:EtOAc, 3:1-2:1), одержуючи 0,45 г безбарвного масла, яке гідрували на 10 %-ому Pd/C (сухий, 100 мг) у метанолі (15 мл) з використанням водневого балона протягом 1 години.

35 Каталізатор відфільтровували через целіт. Фільтрат упарювали з одержанням сполуки 49f (0,326 г) (вихід продукту 56,8 %) у вигляді аморфної твердої речовини.

У деяких варіантах здійснення загальна процедура для синтезу кон'югатів метилфенідату піридинієвого типу виглядає наступним чином:

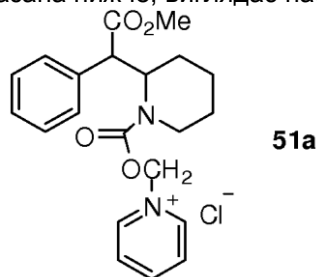


$\text{R}^1 = \text{H}, -\text{CO}_2\text{Et}, -\text{CONH}_2, -\text{CO}_2^t\text{Bu}, -\text{CO-Gly-Ala-O}^t\text{Bu}, -\text{CO-Val-O}^t\text{Bu}, -\text{CO-Asp(O}^t\text{Bu)-O}^t\text{Bu}$

$\text{R}^2 = -\text{CO-Gly-Ala}, -\text{CO-Val}, -\text{CO-Asp}, -\text{CO}_2\text{H}$

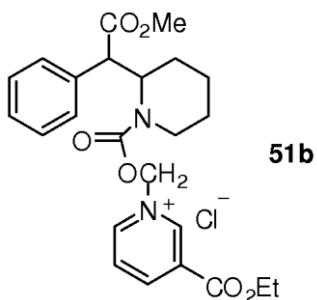
Хлорметилкарбамат метилфенідату 37 (1-1,5 ммоль) і піридин або похідне піридину 50 (1-7 ммоль) в ацетонітрилі (6-10 мл) нагрівали протягом від 3,5 годин до 48 годин при температурі 70°C. Після завершення реакції розчинник випарювали. Залишок очищали з одержанням кон'югату. Кон'югат являв собою або кінцевий продукт, або необхідно було зняття захисних груп. Усі захисні групи для цих реакцій являли собою трет-бутильні групи, які видаляли 4N розчином HCl у діоксані, але можуть бути використані й інші захисні групи.

В інших варіантах здійснення синтез MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-піридинхлориду (51a), структура якого показана нижче, виглядає наступним чином.



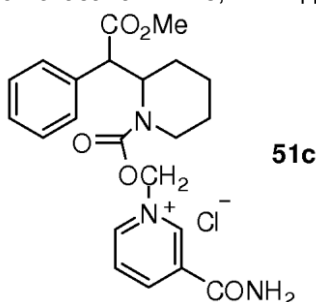
Хлорметилкарбамат метилфенідату 37 (0,326 г, 1 ммоль) і піридин (0,566 мл, 7 ммоль) в ацетонітрилі (6 мл) нагрівали протягом 3,5 годин при температурі 70°C. Розчинник випарювали і потім випарювали разом з толуолом (2×5 мл). Одержаний залишок розчиняли в DCM (1 мл) і додавали трет-бутилметиловий ефір (TBME) (15 мл). Молокоподібну рідину декантували. Залишок сушили у вакуумі з одержанням сполуки 51a (0,404 г) (вихід продукту 99,8 %) у вигляді аморфної твердої речовини.

В інших варіантах здійснення синтез MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-нікотиноїл-OEt-хлориду (51b), структура якого показана нижче, виглядає наступним чином.



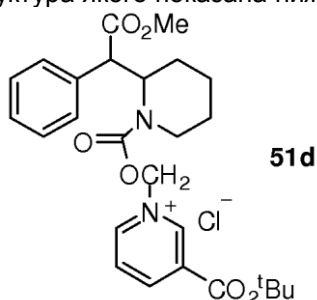
Хлорметилкарбамат метилфенідату 37 (0,326 г, 1 ммоль) і етилнікотинат (0,453 г, 3 ммоль) в ацетонітрилі (6 мл) нагрівали протягом 24 годин при температурі 70°C. Розчинник випарювали. Залишок розчиняли в DCM (1,5 мл) і додавали TBME (40 мл). Утворювалася тверда речовина, і рідину декантували. Вищеописану процедуру повторювали двічі. Одержаний залишок сушили у вакуумі з одержанням сполуки 51b (0,325 г) (вихід продукту 68,1 %) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору.

У деяких варіантах здійснення синтез MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-нікотинамідхлориду (51c), структура якого показана нижче, виглядає наступним чином.



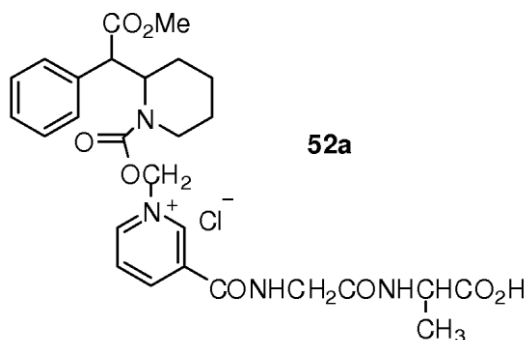
Хлорметилкарбамат метилфенідату 37 (0,326 г, 1 ммоль) і нікотинамід (0,122 г, 1 ммоль) в ацетонітрилі (6 мл) нагрівали протягом 26 годин при температурі 70°C. Розчинник випарювали і до одержаного залишку додавали EtOAc (40 мл). При розтиранні шпателем поступово утворювалася тверда речовина, яку потім збирали фільтруванням. Тверду речовину потім промивали за допомогою EtOAc (3×3 мл) і сушили у вакуумі з одержанням сполуки 51c (0,298 г) (вихід продукту 66,5 %) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору.

У деяких варіантах здійснення синтез MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-нікотиноїл-О<sup>t</sup>Bu-хлориду (51d), структура якого показана нижче, виглядає наступним чином.

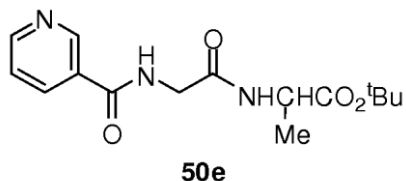


Хлорметилкарбамат метилфенідату 37 (0,489 г, 1,5 ммоль) і трет-бутилнікотинат (0,806 г, 4,5 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) нагрівали протягом 7 годин при температурі 70°C. Розчинник випарювали. До залишку в DCM (1 мл) додавали TBME (40 мл). Рідину декантували і залишок розчиняли в DCM (1 мл), а потім додавали TBME (30 мл). Одержану тверду речовину збирали, промивали за допомогою TBME (3×4 мл) і сушили у вакуумі з одержанням сполуки 51d (0,325 г) (вихід продукту 47,4 %) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору.

В інших варіантах здійснення синтез MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-нікотиноїл-Gly-Ala-хлориду (52a), структура якого показана нижче, виглядає, як показано нижче на стадіях А, В і С

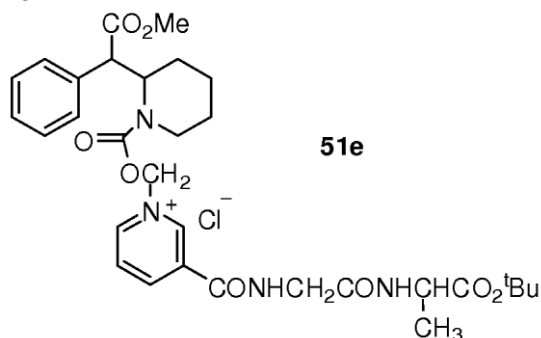


А. Синтез трет-бутил-2-(2-(нікотинамідо)ацетамідо)пропаноату (50е), структура якого показана нижче



- 5 До розчину Н-Gly-Ala-O<sup>t</sup>Bu (0,85 г, 4,2 ммоль) у DCM (30 мл) додавали Et<sub>3</sub>N (1,17 мл, 8,4 ммоль). Гідрохлорид нікотиніолхлориду (0,748 г, 4,2 ммоль) додавали частинами (4 рази за 20 хвилин) у ванні з льодом. Після додавання суміш перемішували протягом 1 години при температурі нижче 5°C. Додавали воду (30 мл), щоб погасити реакцію, після чого додавали DCM (50 мл). Шар DCM далі промивали 5 %-им розчином NaHCO<sub>3</sub> і насиченим розчином солі
- 10 (30 мл кожного) і сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Розчинник випарювали і залишок очищали хроматографією на колонках із силікагелем (6 %-й MeOH/DCM), одержуючи сполуку 50е (0,881 г) (вихід продукту 68,3 %) у вигляді аморфної твердої речовини.

В. Синтез MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-нікотиніол-Gly-Ala-O<sup>t</sup>Bu-хлориду (51е), структура якого показана нижче

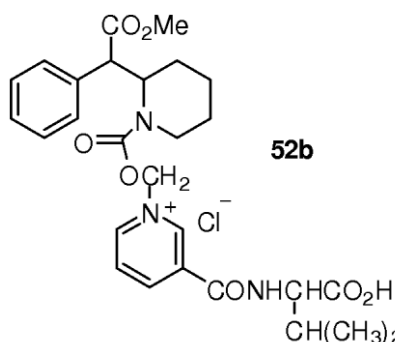


- 15 Хлорметилкарбамат метилфенідату 37 (0,489 г, 1,5 ммоль) і трет-бутил-2-(2-(нікотинамідо)ацетамідо)пропаноат 50е (0,461 г, 1,5 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) нагрівали протягом 24 годин при температурі 70°C. Розчинник випарювали. Залишок розчиняли в DCM (1,5 мл) і додавали ТВМЕ (25 мл). Утворювалася тверда речовина, і рідину декантували.
- 20 Вищеописану процедуру повторювали чотири рази. Тверду речовину збирали, промивали за допомогою ТВМЕ (3×2 мл) і сушили у вакуумі з одержанням сполуки 51е (0,576 г) (вихід продукту 60,7 %) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору.

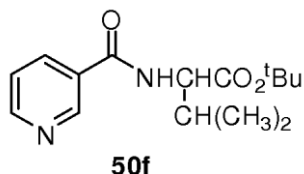
С. Синтез MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-нікотиніол-Gly-Ala-хлориду (52а)

- 25 До розчину сполуки 51е (0,367 г, 0,58 ммоль) у DCM (1 мл) додавали 4N розчин HCl у діоксані (5 мл). Суміш перемішували протягом 2 годин. Розчинник випарювали. Залишок розчиняли в DCM (2 мл) і додавали ТВМЕ (25 мл). Одержану тверду речовину збирали, промивали за допомогою ТВМЕ (2×1 мл) і сушили у вакуумі з одержанням сполуки 52е (0,322 г) (вихід продукту 96,1 %) у вигляді твердої речовини.

- 30 В інших варіантах здійснення синтез MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-нікотиніол-Val-хлориду (52b), структура якого показана нижче, виглядає, як показано нижче на стадіях А, В і С

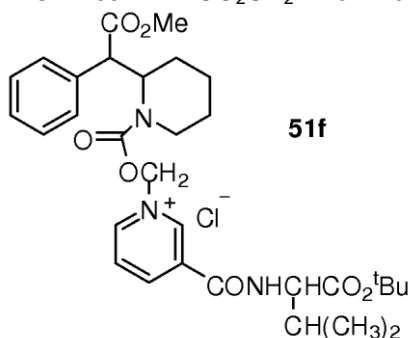


А. Синтез трет-бутил-3-метил-2-(нікотинамідо)бутаноату (50f), структура якого показана нижче



- 5 Сполуку 50f одержували по тій же самій методиці, що і сполуку 50е, і очищали хроматографією на колонках із силікагелем (3 %-й MeOH/DCM), одержуючи сполуку 50f (0,882 г, 3 ммоль) (вихід продукту 98,4 %) у вигляді сиропу.

В. Синтез MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-нікотиноїл-Val-O<sup>t</sup>Bu-хлориду (51f), структура якого показана нижче

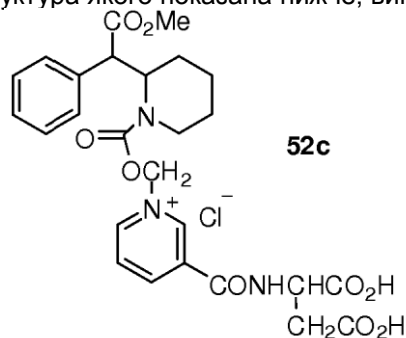


- 10 Хлорметилкарбамат метилфенідату 37 (0,489 г, 1,5 ммоль) і трет-бутил-3-метил-2-(нікотинамідо)бутаноат 50f (0,278 г, 1 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) нагрівали протягом 40 годин при температурі 70°C. Розчинник випарювали. До залишку в ТВМЕ (5 мл) додавали гексани (10 мл). Одержану тверду речовину збирали, промивали сумішшю ТВМЕ/гексани (1:1, 6×3 мл) і сушили у вакуумі з одержанням сполуки 51f (0,464 г) (вихід продукту 76,8 %).

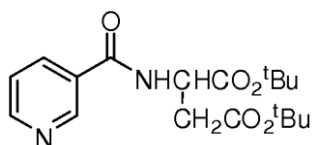
- 15 С. Синтез MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-нікотиноїл-Val-хлориду (52b)

- До розчину сполуки 51f (0,302 г, 0,5 ммоль) у DCM (1 мл) додавали 4N розчин HCl у діоксані (5 мл). Суміш перемішували протягом 5 годин. Розчинник випарювали. Залишок розчиняли в DCM (1,5 мл) і додавали ТВМЕ (25 мл). Одержану тверду речовину збирали, промивали за допомогою ТВМЕ (4×2 мл) і сушили у вакуумі з одержанням сполуки 52b (0,329 г) (вихід продукту 100 %) у вигляді твердої речовини.

- 20 В інших варіантах здійснення синтез MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-нікотиноїл-Gly-Asp-хлориду (52c), структура якого показана нижче, виглядає, як показано нижче на стадіях А, В і С

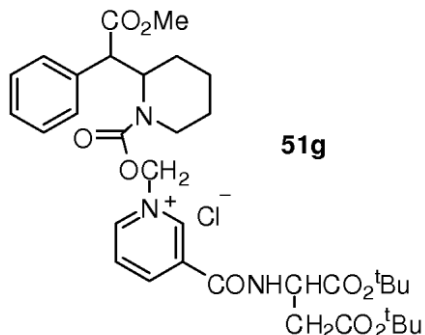


А. Синтез ди-трет-бутил-2-(нікотинамідо)сукцинату (50g), структура якого показана нижче

**50g**

Сполуку 50g одержували по тій же самій методиці, що і сполуку 50е.

В. Синтез MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-нікотиноїл-Asp(O<sup>t</sup>Bu)-O<sup>t</sup>Bu-хлориду (51g), структура якого показана нижче

**51g**

5

Хлорметилкарбамат метилфенідату 37 (0,489 г, 1,5 ммоль) і ди-трет-бутил-2-(нікотинамідо)сукцинат 50g (0,35 г, 1 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) нагрівали протягом 24 годин при температурі 70°C. Розчинник випарювали. Залишок очищали хроматографією на колонках із силікагелем (7 %-й MeOH/DCM, потім 11 %-й MeOH/DCM), одержуючи сполуку 51g (0,452 г)

10

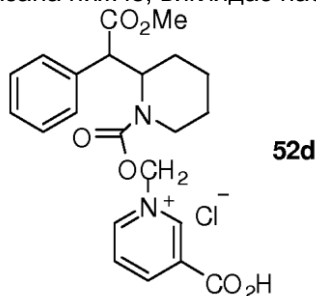
(вихід продукту 66,8 %) у вигляді аморфної твердої речовини.

С. Синтез MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-нікотиноїл-Asp-хлориду (52с)

Сполуку 51g (0,45 г, 0,67 ммоль) у 4N розчині HCl у діоксані (5 мл) перемішували протягом 3 годин. Розчинник випарювали. Залишок упарювали разом з DCM (4×5 мл), потім розчиняли в DCM (4 мл) і додавали TBME (25 мл). Одержану тверду речовину збирали, промивали за допомогою TBME (4×2 мл) і сушили у вакуумі з одержанням сполуки 52с (0,357 г) (вихід продукту 95,1 %) у вигляді твердої речовини.

15

В інших варіантах здійснення синтез MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-нікотинатхлориду (52d), структура якого показана нижче, виглядає наступним чином.

**52d**

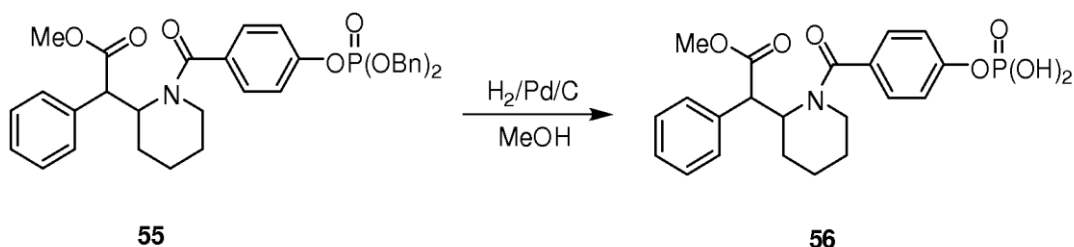
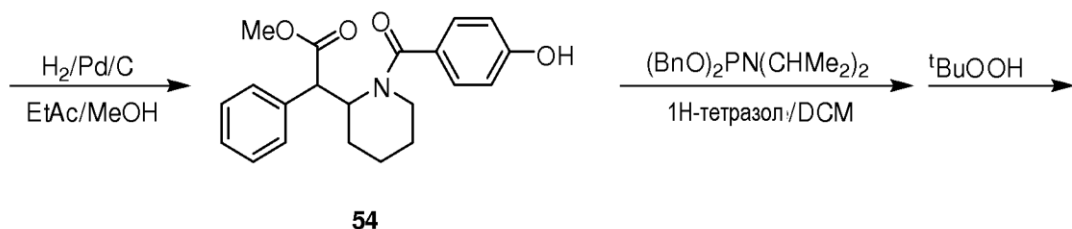
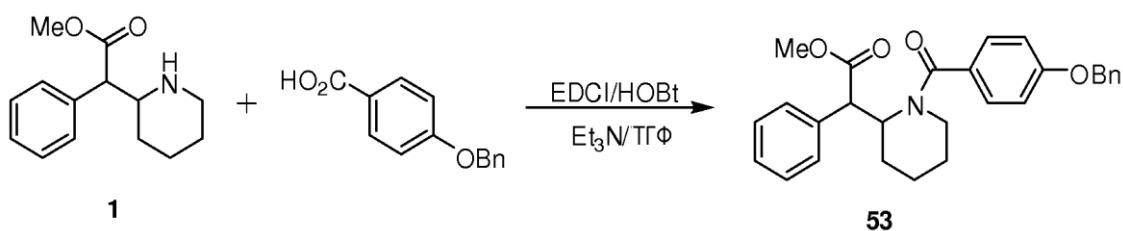
20

3-(Трет-бутоксикарбоніл)-1-((2-(2-метоксі-2-оксо-1-фенілетил)піперидин-1-карбонілокси)метил)піридинійхлорид 51d (0,202 г, 0,4 ммоль) у 4N розчині HCl у діоксані (5 мл) перемішували протягом 24 годин. Розчинник випарювали. Залишок розчиняли в DCM (1 мл) і додавали TBME (20 мл). Одержану тверду речовину збирали, промивали за допомогою TBME (3×1 мл) і сушили у вакуумі з одержанням сполуки 52d (0,172 г) (вихід продукту 95,8 %) у вигляді твердої речовини.

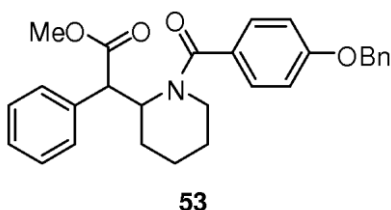
25

У деяких варіантах здійснення синтез фосфат-(п-саліцилат)-MPH (56), структура якого показана нижче, виглядає, як показано нижче на стадіях А, В, С і D



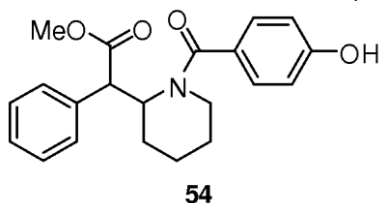


A. Синтез BnO-п-саліцилат-MPH (53), структура якого показана нижче



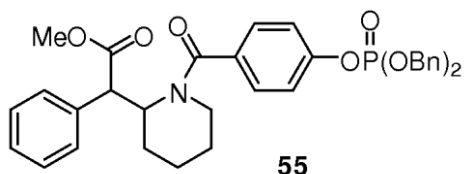
Гідрохлорид метилфенідату (2,698 г, 10 ммоль), 4-бензилоксибензойну кислоту (2,282 г, 10 ммоль) і HOBt·H<sub>2</sub>O (1,532 г, 10 ммоль) у ТГФ (60 мл) додавали до Et<sub>3</sub>N (3,07 мл, 22 ммоль), після чого додавали 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду гідрохлорид (EDCI) (2,109 г, 11 ммоль). Суміш перемішували протягом 4 днів. Потім додавали EtOAc (200 мл) і суміш промивали водою (30 мл), 5 %-им HOAc (50 мл) і насиченим розчином солі (40 мл). Шар EtOAc сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Розчинник випарювали і залишок кристалізували з EtOAc (12 мл). Тверду речовину збирали фільтруванням і промивали холодним EtOAc (3×4 мл) з одержанням сполуки 53 (3,48 г) (вихід продукту 78,5 %) у вигляді білої твердої речовини.

B. Синтез п-саліцилат-MPH (54), структура якого показана нижче



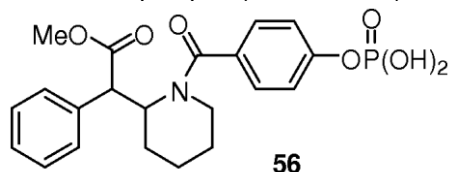
Сполуку 53 (3,48 г, 7,85 ммоль) гідрували на 10 %-ому Pd/C (вологий, 700 мг) у MeOH (10 мл) і EtOAc (100 мл) з використанням водневого балона протягом 15 годин. Каталізатор відфільтровували через целіт. Фільтрат упарювали з одержанням сполуки 54 (2,94 г) у вигляді аморфної твердої речовини.

C. Синтез (BnO)<sub>2</sub>-фосфат-(п-саліцилат)-MPH (55), структура якого показана нижче



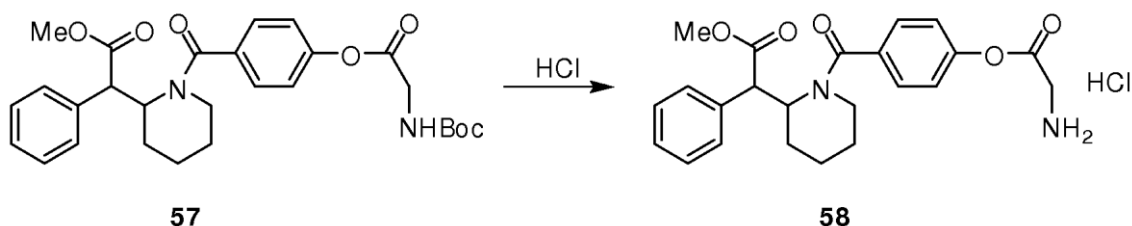
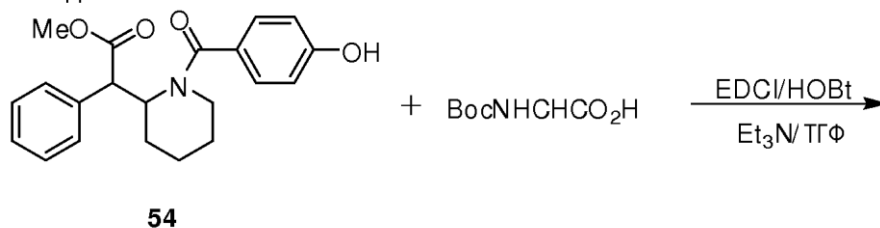
До розчину сполуки 54 (0,7 г, 1,98 ммоль) у DCM (20 мл) додавали дибензилдіізопропілфосфорамідит (0,752 г, 2,178 ммоль), після чого додавали 1N розчин тетразолу в ацетонітрилі (0,45M, 4,84 мл, 2,178 ммоль). Суміш перемішували протягом 3 годин. Після цього додавали 0,6 мл 70 %-ого розчину трет-BuOH у воді і перемішування здійснювали протягом 20 хвилин. Розчинник випарювали. Залишок у EtOAc (100 мл) промивали водою і насиченим розчином солі (30 мл кожного) і сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Розчинник випарювали і залишок очищали хроматографією на колонках із силікагелем (EtOAc:гексани, 1,2:1), одержуючи сполуку 55 (0,99 г) (вихід продукту 81,5 %) у вигляді сиропу.

D. Синтез фосфат-(п-саліцилат)-MPH (56), структура якого показана нижче

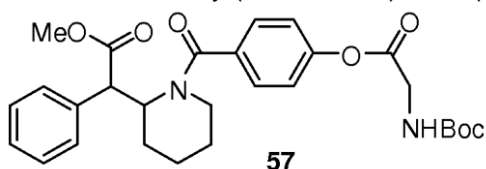


Сполуку 55 (0,99 г, 1,61 ммоль) гідрували на 10 %-ому Pd/C (вологий, 300 мг) у метанолі (20 мл) з використанням водневого балона протягом 3 годин. Каталізатор відфільтровували через целіт. Фільтрат упарювали з одержанням сполуки 56 (0,675 г) (вихід продукту 96,5 %) у вигляді аморфної твердої речовини.

У деяких варіантах здійснення синтез Gly-(п-саліцилат)-MPH (58) виглядає, як показано нижче на стадіях А і В

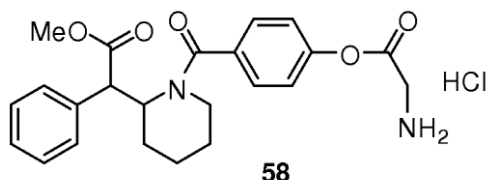


A. Синтез Boc-Gly-(п-саліцилат)-MPH (57), структура якого показана нижче



До сполуки 54 (0,353 г, 1 ммоль), Boc-Gly-OH (0,175 г, 1 ммоль) і HOBt·H<sub>2</sub>O (0,153 г, 1 ммоль) у ТГФ (10 мл) додавали Et<sub>3</sub>N (0,15 мл, 1,1 ммоль), а потім EDCI (0,211 г, 11 ммоль). Суміш перемішували протягом 15 годин. Потім додавали ще 0,4 ммоль Boc-Gly-OH і EDCI і суміш знову перемішували протягом 3 годин. Потім додавали EtOAc (100 мл) і суміш промивали водою (2×30 мл) і насиченим розчином солі (30 мл). Шар EtOAc сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Розчинник випарювали і залишок очищали хроматографією на колонках із силікагелем (2 %-й MeOH/DCM), одержуючи сполуку 57 (0,452 г) (вихід продукту 88,5 %) у вигляді аморфної твердої речовини.

B. Синтез Gly-(п-саліцилат)-MPH (58)



До сполуки 57 (0,45 г, 0,88 ммоль) у DCM (1 мл) додавали 4N розчин HCl у діоксані (5 мл). Суміш перемішували протягом 1 години. Розчинник випарювали. Залишок упарювали разом з DCM (3×5 мл) і потім розчиняли в DCM (2 мл). Додавали EtOAc (10 мл) і TBME (10 мл). Одержану тверду речовину збирали, промивали сумішшю EtOAc/TBME (1:1, 3×2 мл) і сушили у вакуумі з одержанням сполуки 58 (0,329 г) (вихід продукту 83,5 %) у вигляді білої твердої речовини.

#### Фармацевтичні набори

У деяких варіантах здійснення дана технологія пропонує фармацевтичні набори, які включають проліки або склад за даною технологією, що мають підвищену водорозчинність у порівнянні з некон'югованим метилфенідатом. У деяких варіантах здійснення конкретна кількість окремих доз в упаковці містить фармацевтично ефективну кількість проліків або кон'югату за даною технологією. У деяких інших варіантах здійснення набір включає пероральні розсмоктувані тонкі плівки або смужки, що містять проліки або кон'югати за даною технологією. Дана технологія пропонує фармацевтичні набори для лікування або профілактики ADHD, ADD або симптому відміни лікарського препарату у пацієнта. Пацієнтом може бути тварина або людина. Придатні пацієнти, що є людиною, включають педіатричних пацієнтів, геріатричних (літніх) пацієнтів, а також нормативних пацієнтів. Набір включає конкретну кількість окремих доз в упаковці, що містять фармацевтично ефективну кількість щонайменше одного кон'югату метилфенідату за даною технологією. Набір може додатково включати інструкції по використанню набору. Передбачена кількість окремих доз може містити від приблизно 1 до приблизно 100 окремих доз, альтернативно від приблизно 1 до приблизно 60 окремих доз, альтернативно від приблизно 10 до приблизно 30 окремих доз, включаючи приблизно 1, приблизно 2, приблизно 5, приблизно 10, приблизно 15, приблизно 20, приблизно 25, приблизно 30, приблизно 35, приблизно 40, приблизно 45, приблизно 50, приблизно 55, приблизно 60, приблизно 70, приблизно 80, приблизно 100 окремих доз, а також може включати будь-які додаткові збільшення зазначених кількостей, наприклад приблизно 1, приблизно 2, приблизно 5, приблизно 10, а також множники зазначених кількостей (наприклад, приблизно ×1, приблизно ×2, приблизно ×2,5, приблизно ×5, приблизно ×10, приблизно ×100 і т. д.).

Описана вище технологія і її переваги будуть краще зрозумілі з посиланнями на наступні приклади. Ці приклади передбачені для опису конкретних варіантів здійснення даної технології. Опис цих конкретних прикладів не призначений для обмеження обсягу і суті даної технології. Фахівцям у даній галузі техніки буде зрозуміло, що повний обсяг описаної вище технології визначається прикладеною формулою винаходу, а також будь-якими змінами, модифікаціями або еквівалентами цієї формули винаходу.

#### ПРИКЛАДИ

Приклад 1. Порівняння профілів пероральної фармакокінетики (PK) кон'югатів метилфенідату й оксокислот

Зразкові пролікарські кон'югати за даною технологією синтезували, як описано вище. Пероральні концентрації в плазмі метилфенідату, що вивільняється з нікотинат-CH<sub>2</sub>OCO-MPH, фосфат-CH<sub>2</sub>OCO-MPH, галат-CH<sub>2</sub>OCO-MPH, лактат-CH<sub>2</sub>OCO-MPH, MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-нікотиноїл-Asp, MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-нікотиноїл-Val, MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-нікотиноїл-Gly-Ala, Val-6-аміногексаноат-CH<sub>2</sub>OCO-MPH, MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-нікотинамід, 6-аміногексаноат-CH<sub>2</sub>OCO-MPH, MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-нікотиноїл-O<sup>t</sup>Bu, MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-нікотинату, MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-нікотиноїл-OEt, MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-піридину, ізонікотинат-CH<sub>2</sub>OCO-MPH і фосфат-(п-саліцилат)-CH<sub>2</sub>OCO-MPH, порівнювали з некон'югованим метилфенідатом після перорального введення щурам. Щурам перорально вводили розчини кон'югованих проліків у кількості, еквівалентній 2 мг/кг вільної основи метилфенідату, і порівнювали з еквімолярним розчином некон'югованого гідрохлориду метилфенідату.

Концентрації метилфенідату в плазмі вимірювали з перебігом часу методом рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією (LC-MS/MS). Фіг. 13-30 демонструють різні криві фармакокінетики (PK), що відповідають різним кон'югатам метилфенідату в порівнянні з некон'югованими формами, і всі конкретні фармакокінетичні дані представлені в таблицях 2-4. Вивільнення метилфенідату з проліків змінювалося залежно від лінкера й оксокислоти, приєднаної до метилфенідату. Зміни в кількості метилфенідату, вивільненого з проліків,

виміряні площею під кривою, коливалися від 0 до 185 %-AUC у порівнянні з некон'югованим гідрохлоридом метилфенілату.

Носіями дозування для експериментів РК були наступні: фіг. 13-10 %-й розчин твіну у воді. Фіг. 14 і фіг. 15 - вода. Фіг. 16 - кон'югат у 50 %-ому розчині PEG-400 у воді; контроль: вода. Фіг. 17-50 % розчин PEG-400 у воді. Фіг. 18-10 %-й розчин твіну у воді. Фіг. 19-27 - вода. Фіг. 28 і фіг. 29 - буферизований фосфатом фізіологічний розчин (PBS). Фіг. 30-10 %-й розчин твіну у воді.

Таблиця 2

Параметри РК для проліків метилфенілату, дозованих за допомогою перорального череззондового живлення щурам

Кон'югат	Метилфенілат								
	AUC <sub>0-4 год</sub> [нг/млхгод.]	C <sub>max</sub> [нг/мл]	T <sub>max</sub> [год.]	AUC <sub>0-4 год</sub> [нг/млхгод.]	C <sub>max</sub> [нг/мл]	T <sub>max</sub> [год.]	AUC-%	C <sub>max</sub> - %	T <sub>max</sub> -%
Нікотинат-CH <sub>2</sub> OCO-MPH (PO)	64.3	83.8	0.300	93.0	110.1	0.250	69%	76%	120%
Фосфат-CH <sub>2</sub> OCO-MPH (PO) <sup>a</sup>	154.5	158.9	0.250	106.1	113.8	0.283	146%	140%	88%
Фосфат-CH <sub>2</sub> OCO-MPH (PO)	110.8	110.8	0.250	59.8	77.0	0.250	185%	144%	100%
Галат -CH <sub>2</sub> OCO-MPH (PO) <sup>b</sup>	85.6	77.3	0.600	106.1	113.8	0.283	81%	68%	212%
Галат -CH <sub>2</sub> OCO-MPH (PO)	85.6	77.3	0.600	187.2	176.8	0.450	46%	44%	133%
Лактат-CH <sub>2</sub> OCO-MPH (PO)	132.3	122.5	0.300	182.3	162.8	0.250	73%	75%	120%
MPH-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -нікотиноіл-Asp (PO)	125.6	97.3	0.300	116.3	111.1	0.250	108%	88%	120%
MPH-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -нікотиноіл-Val (PO)	91.4	75.2	0.350	121.6	111.1	0.250	75%	68%	140%
MPH-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -нікотиноіл-Gly-Ala (PO)	71.0	71.8	0.250	76.9	89.6	0.300	92%	80%	83%
Val-6-аміногексаноат-CH <sub>2</sub> OCO-MPH (PO)	44.9	52.7	0.250	76.9	89.6	0.300	58%	59%	83%
MPH-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -нікотинамід (PO)	63.4	78.6	0.300	49.5	86.8	0.250	128%	91%	120%
6-Аміногексаноат-CH <sub>2</sub> OCO-MPH (PO)	145.6	173.5	0.350	177.9	159.1	0.400	82%	109%	88%
MPH-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -нікотиноіл-O <sup>t</sup> Bu (PO)	71.4	54.9	0.400	78.1	73.9	0.300	91%	74%	133%
MPH-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -нікотинат (PO)	75.5	52.6	0.450	78.1	73.9	0.300	97%	71%	150%
MPH-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -нікотиноіл-OEt (PO)	62.7	36.9	0.450	49.5	86.8	0.250	127%	43%	180%
MPH-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -піридин (PO)	72.0	87.1	0.250	49.5	86.8	0.250	145%	100%	100%
ізонікотинат -CH <sub>2</sub> OCO-MPH (PO)	51.9	69.8	0.250	42.1	79.9	0.250	123%	87%	100%
Фосфат-(D-саліцилат)-CH <sub>2</sub> OCO-MPH (PO)	35.3	57.1	0.250	42.1	79.9	0.250	84%	72%	100%

<sup>a</sup>параметри РК для фосфат-CH<sub>2</sub>OCO-MPH обчислювали з об'єднаних даних трьох досліджень, а для гідрохлориду метилфенілату з об'єднаних даних шести досліджень.

<sup>b</sup>параметри РК для галат-CH<sub>2</sub>OCO-MPH обчислювали з даних одного дослідження, а для гідрохлориду метилфенілату з об'єднаних даних шести досліджень.

Таблиця 3

Параметри РК для проліків метилфенідау, дозованих щурам інтраназально

Кон'югат	AUC <sub>0-4 год.</sub> [нг/млхгод.]	C <sub>max</sub> [нг/мл]	T <sub>max</sub> [год.]	Метилфенідау			AUC-%	C <sub>max</sub> - %	T <sub>max</sub> -%
				AUC <sub>0-4 год.</sub> [нг/млхгод.]	C <sub>max</sub> [нг/мл]	T <sub>max</sub> [год.]			
MPH-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -нікотинамід (IN)	121.4	213.4	0.083	957.5	2137.0	0.083	13%	10%	100%
MPH-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -нікотиніол- O <sup>t</sup> Bu (IN)	51.6	156.3	0.083	824.0	2373.5	0.083	6%	7%	100%
MPH-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -нікотинат (IN)	38.8	122.0	0.083	1045.3	2210.4	0.116	4%	6%	71%
MPH-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -піридин (IN)	29.2	59.9	0.187	879.2	2128.4	0.083	3%	3%	226%

Таблиця 4

Параметри РК для проліків метилфенідау, дозованих щурам внутрішньовенно

Кон'югат	AUC <sub>0-4 год.</sub> [нг/млхгод.]	C <sub>max</sub> [нг/мл]	T <sub>max</sub> [год.]	Метилфенідау			AUC-%	C <sub>max</sub> - %	T <sub>max</sub> -%
				AUC <sub>0-4 год.</sub> [нг/млхгод.]	C <sub>max</sub> [нг/мл]	T <sub>max</sub> [год.]			
MPH-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -нікотинамід (IV)	62.5	67.3	0.633	320.2	295.8	0.517	20%	23%	123%
MPH-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -піридин (IV)	13.2	10.6	0.417	414.9	439.4	0.266	3%	2%	156%

Приклад 2. Водорозчинність кон'югатів метилфенідау за даною технологією

- Водорозчинність фосфат-CH<sub>2</sub>OSO-метилфенідау і некон'югованого метилфенідау визначали при температурі навколишнього середовища, і результати наведені в таблиці 5.

Таблиця 5

Водорозчинність кон'югатів метилфенідау й оксикислот

Сполука	Розчинність у воді
фосфат-CH <sub>2</sub> OSO-метилфенідау	432 мг/мл
гідрохлорид метилфенідау	169 мг/мл

- Результати для некон'югованого гідрохлориду метилфенідау узгоджуються з даними про розчинність, знайденими в літературі (191 мг/мл при температурі 32°C). Водорозчинність кон'югату фосфат-CH<sub>2</sub>OSO-метилфенідау приблизно в 2,5 разу вище, ніж водорозчинність некон'югованої форми.

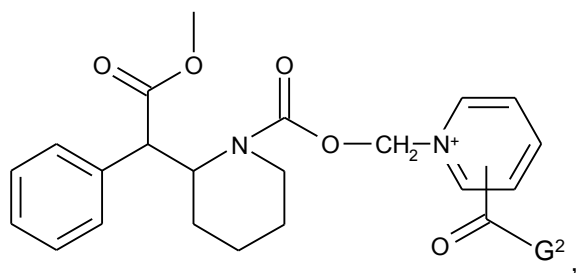
У даному описі використання однини включає множину, за винятком тих випадків, коли конкретно зазначене інше.

- Розкрита вище технологія описана в таких повних, ясних, коротких і точних термінах, щоб дозволити будь-якому фахівцю в даній галузі техніки застосувати її на практиці. Варто розуміти, що попереднє описує переважні варіанти здійснення даної технології і що в них можуть бути зроблені модифікації без відхилення від суті або обсягу даного винаходу, який викладений в прикладеній формулі винаходу.

20

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

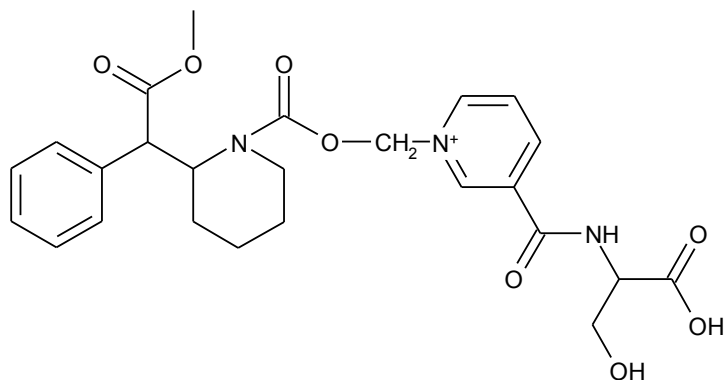
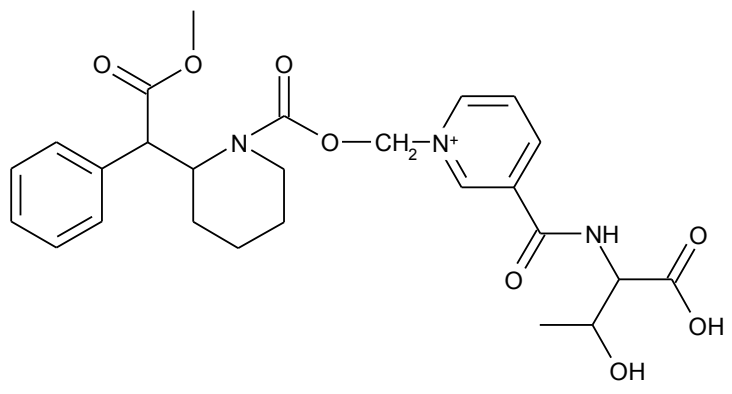
1. Проліки, які являють собою щонайменше один кон'югат метилфенідау, де кон'югат має наступну структуру:



де  $G^2$  вибирають з групи, яка складається зі стандартних амінокислот, нестандартних амінокислот і синтетичних амінокислот,

де амінокислота приєднана до залишку молекули за допомогою амідного зв'язку.

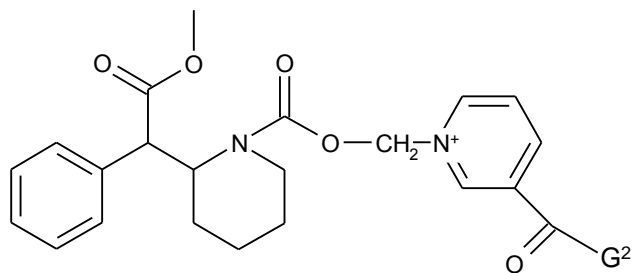
- 5 2. Проліки за п. 1, де амінокислота являє собою треонін.  
 3. Проліки за п. 1, де амінокислота являє собою серин.  
 4. Проліки за п. 1, де проліки метилфенідату мають наступні структури:



- 10 5. Проліки за п. 1, де кон'югат є фармацевтично прийнятною аніонною, амфотерною, цвітер-іонною або катіонною сольовою формою або їх сольовими сумішами.  
 6. Проліки за п. 5, де аніонна сольова форма вибирається з групи, що включає ацетат, l-аспартат, бесилат, бікарбонат, карбонат, d-камсилат, l-камсилат, цитрат, едисилат, форміат, фумарат, глюконат, бромгідрат/бромід, хлоргідрат/хлорид, d-лактат, l-лактат, d,l-лактат, d,l-малат, l-малат, мезилат, памоат, фосфат, сукцинат, сульфат, бісульфат, d-тарtrat, l-тарtrat, d,l-тарtrat, мезотарtrat, бензоат, глюцептат, d-глюкуронат, гібензат, ізетинат, малонат, метилсульфат, 2-напсилат, нікотинат, нітрат, оротат, стеарат, тозилат, роданід, ацефілінат, ацетурат, аміносаліцилат, аскорбат, борат, бутират, камфорат, камфокарбонат, деканоат, гексаноат, холат, ципіонат, дихлорацетат, едентат, етилсульфат, фурат, фусидат, галактарат  
 15 (мукат), галактуронат, галат, гентисат, глутамат, глутарат, гліцерофосфат, гептаноат (енантат), гідроксибензоат, гіпурат, фенілпропіонат, йодид, ксинафоат, лактобіонат, лаурат, малеат, манделат, метансульфонат, міристат, нападисилат, олеат, оксалат, пальмітат, пікрат, півалат, пропіонат, пірофосфат, саліцилат, саліцилсульфат, сульфосаліцилат, танат, терефталат, тіосаліцилат, триброфенат, валерат, вальпроат, адипат, 4-ацетамідобензоат, камсилат,  
 20 октаноат, естолат, есилат, гліколят, тіоціанат і ундециленат.  
 7. Проліки за п. 5, де катіонна сольова форма вибирається з групи, що складається з натрію, калію, кальцію, магнію, цинку, алюмінію, літію, холінату, лізинію, амонію і трометаміну.

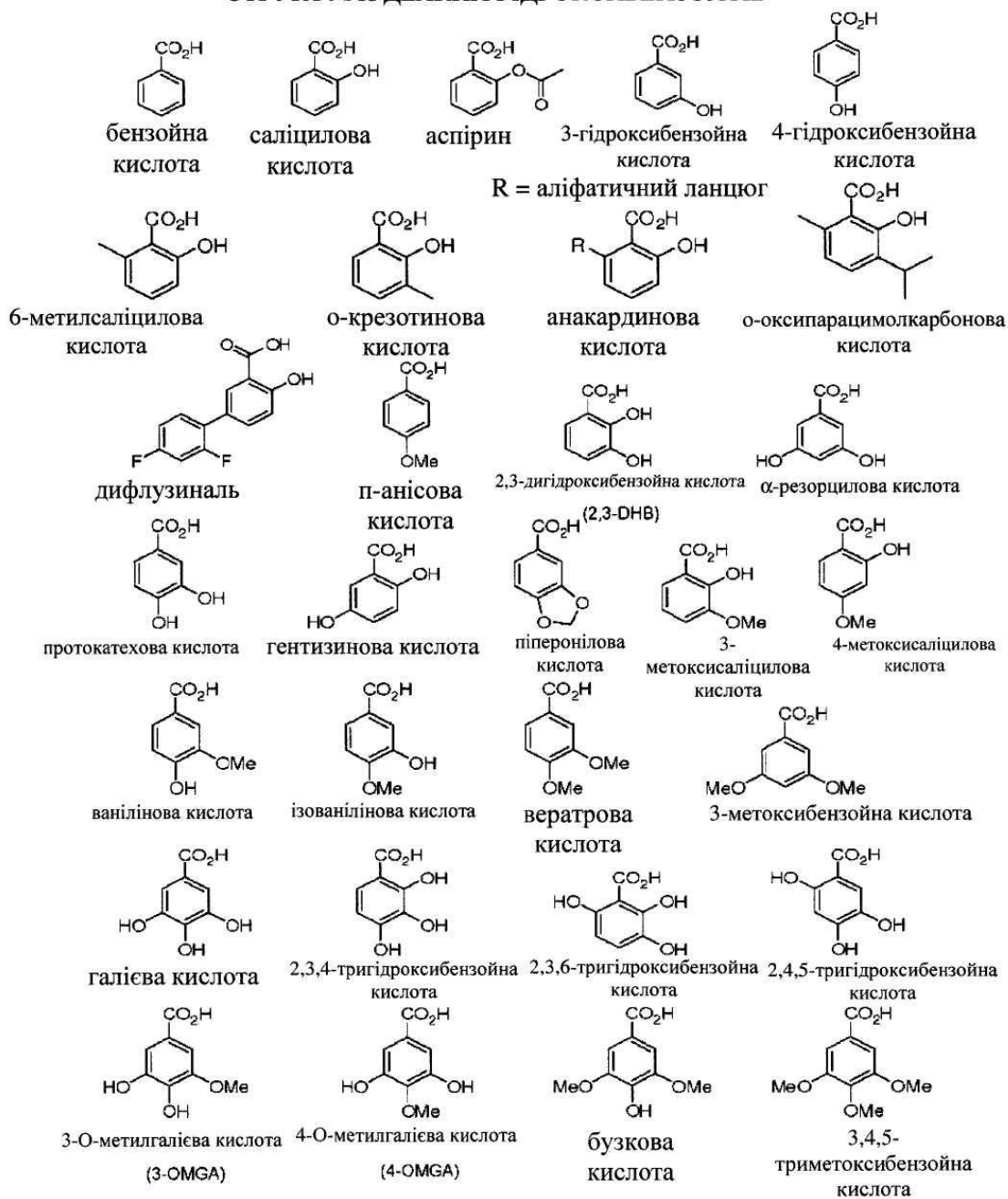
8. Проліки за п. 1, представлені у складі, який знаходиться у формі, що включає таблетки, капсули, каплети, пастилки, коржики, порошки, суспензії, сиропи, розчини, розсмоктувані тонкі плівки (OTF), розсмоктувані смужки, ректальні плівки, нашкірні пластири, сиропи, суспензії, інгаляційні склади або свічки.

5 9. Проліки за п. 1, де кон'югат має наступну структуру:



де  $G^2$  вибирають з групи, яка складається зі стандартних амінокислот, нестандартних амінокислот і синтетичних амінокислот, де амінокислота приєднана до залишку молекули за допомогою амідного зв'язку.

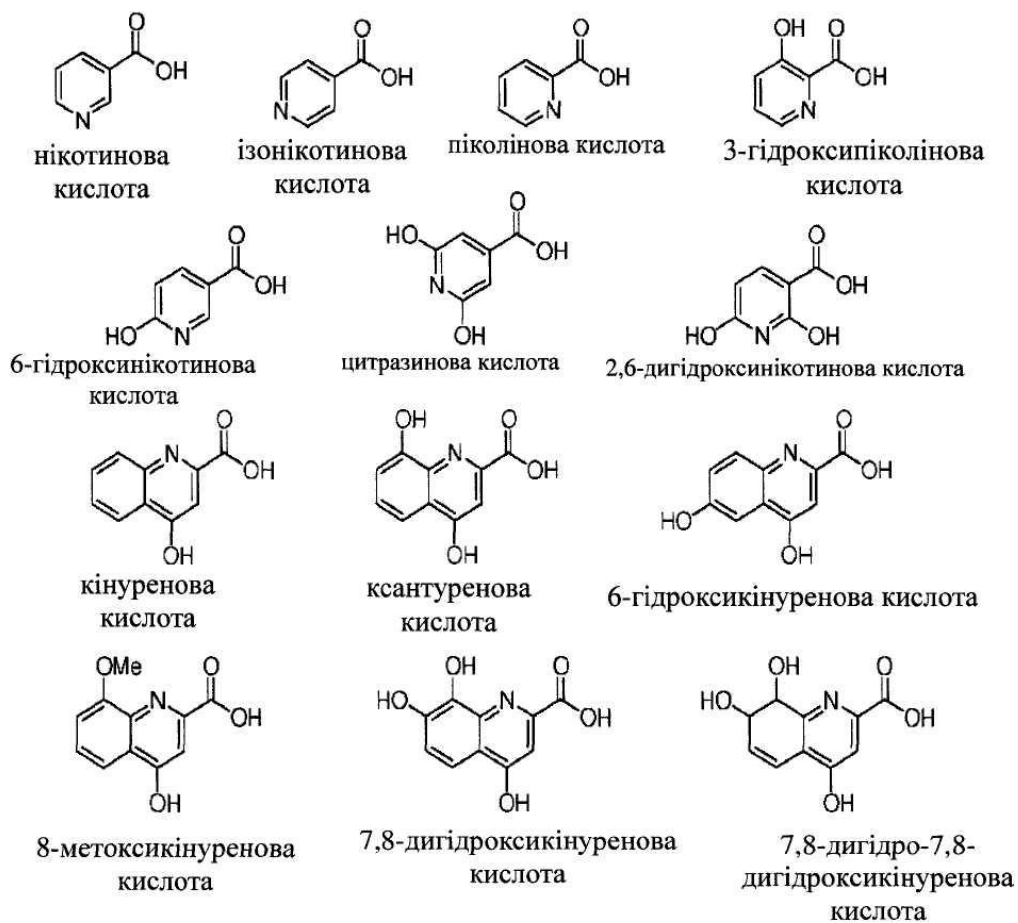
## СТРУКТУРИ ДЕЯКИХ ГІДРОКСИБЕНЗОАТІВ



Фіг. 1

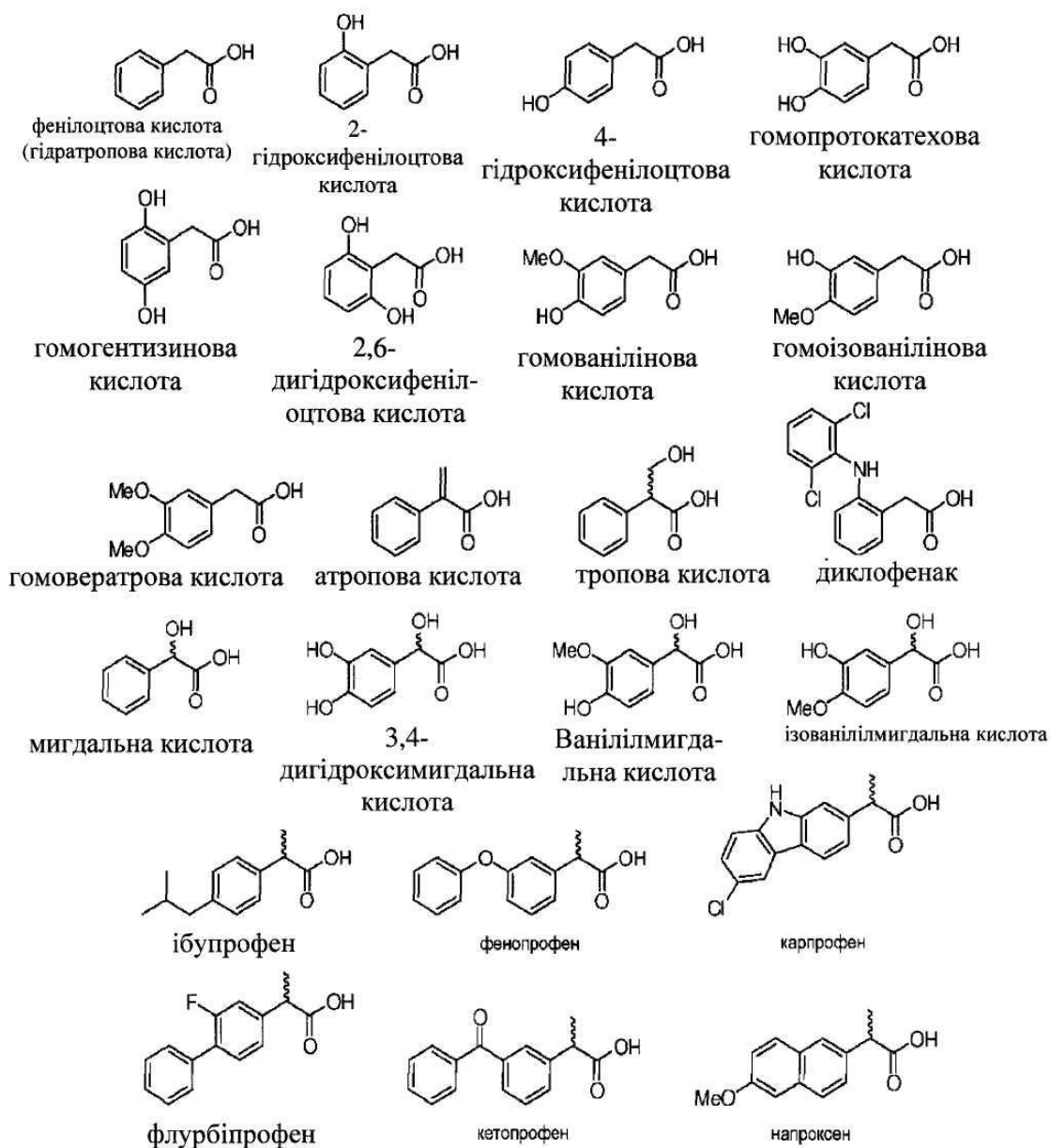


СТРУКТУРИ ДЕЯКИХ ГЕТЕРОАРИЛКАРБОНОВИХ  
КИСЛОТ



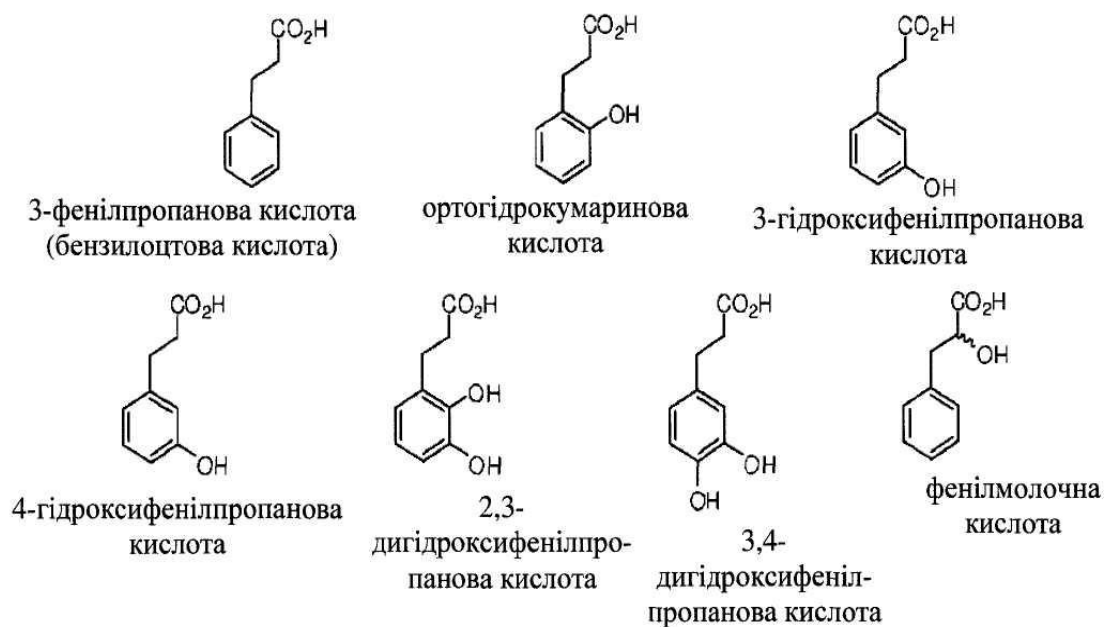
Фіг. 2

# СТРУКТУРИ ДЕЯКИХ ФЕНІЛАЦЕТАТІВ



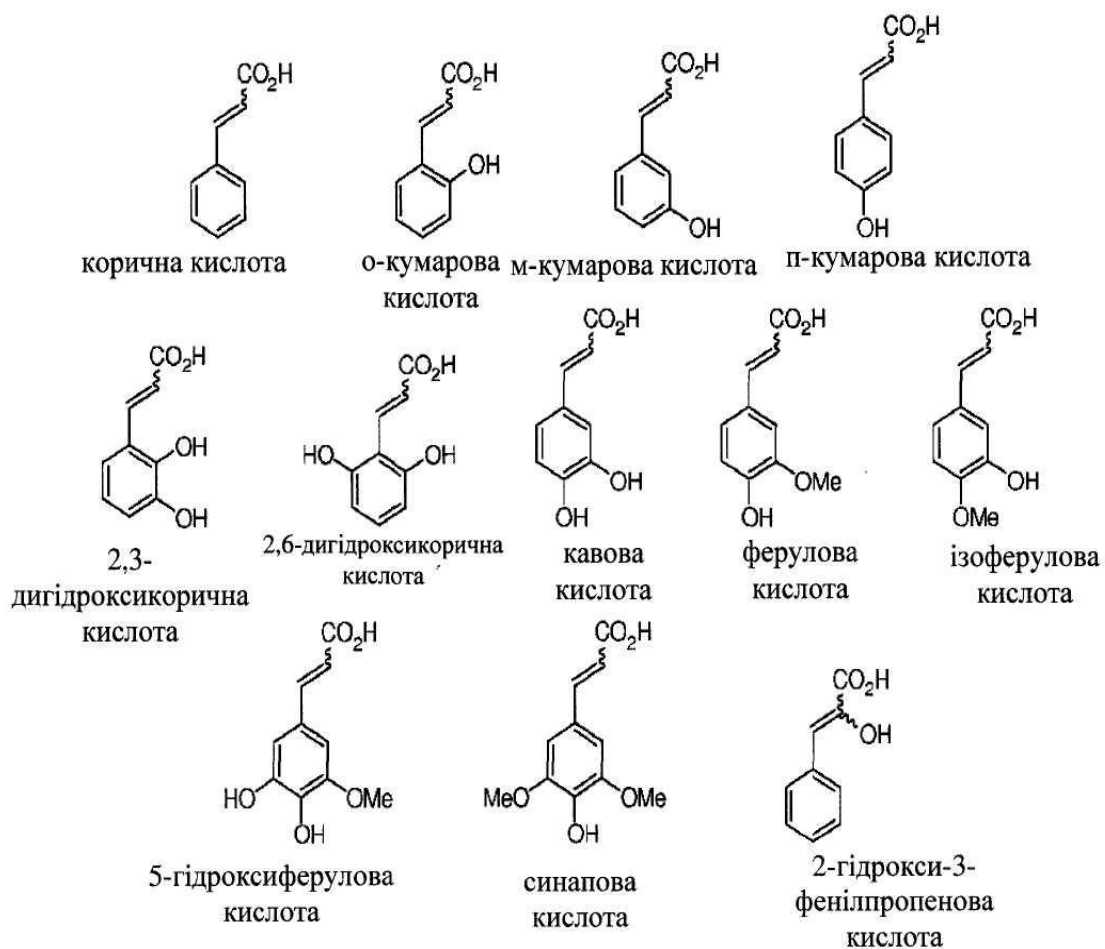
Фіг. 3

СТРУКТУРИ ДЕЯКИХ БЕНЗИЛАЦЕТАТІВ



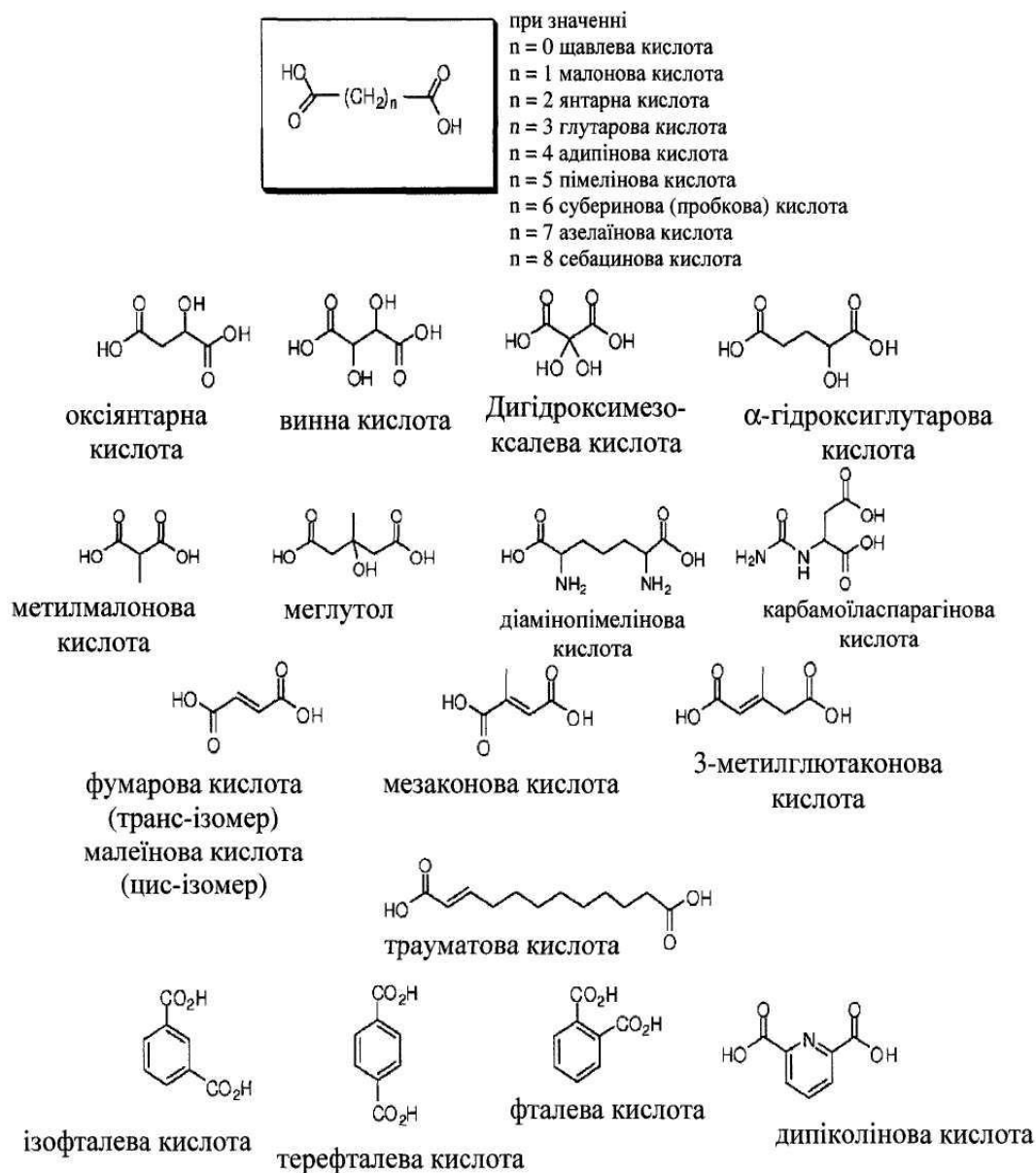
Фіг. 4

СТРУКТУРИ ДЕЯКИХ ЦИНАМАТІВ



Фіг. 5

# СТРУКТУРИ ДЕЯКИХ ДИКАРБОНОВИХ КИСЛОТ



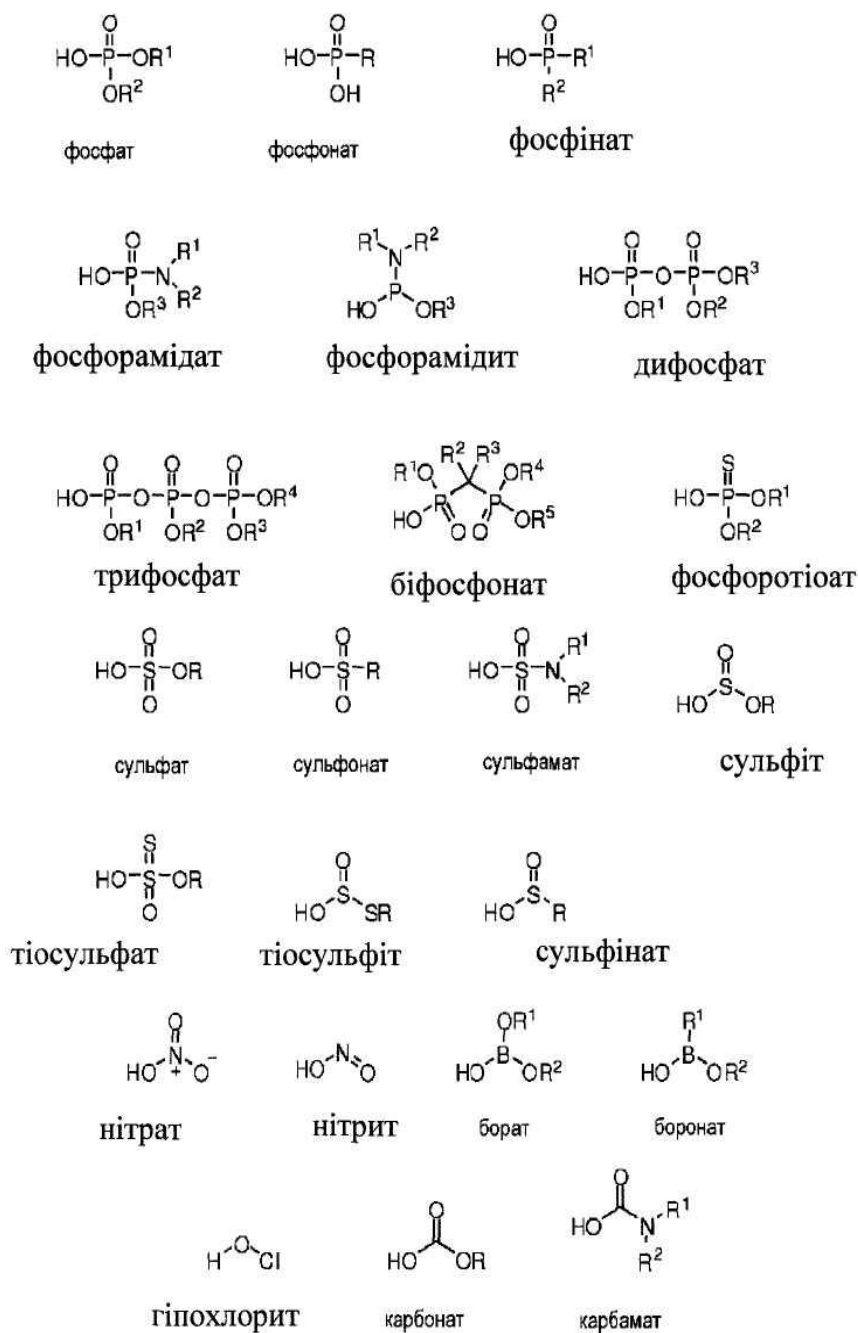
Фіг. 6

# СТРУКТУРИ ДЕЯКИХ ТРИКАРБОНОВИХ КИСЛОТ



Фіг. 7

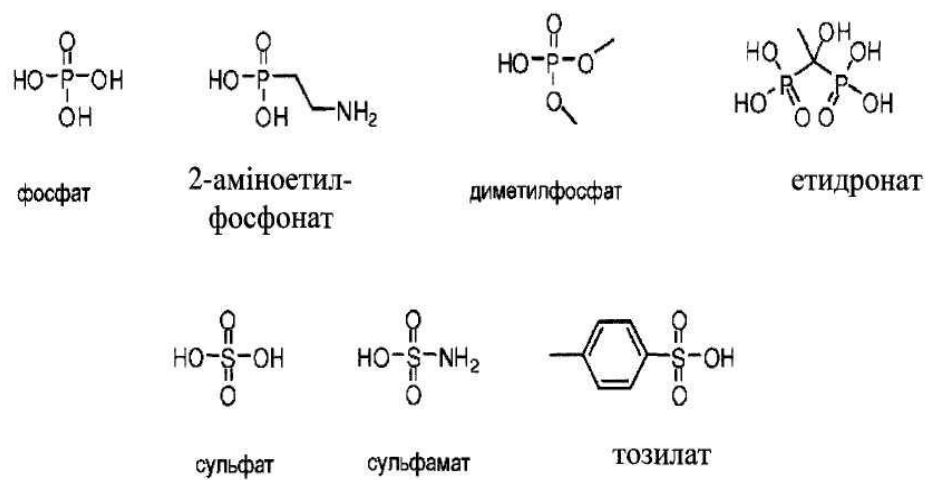
# ЗАГАЛЬНІ СТРУКТУРИ ДЕЯКИХ НЕОРГАНІЧНИХ ОКСОКИСЛОТ



R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> = алкіл або арил

Фіг. 8

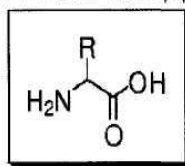
СТРУКТУРИ ДЕЯКИХ ПОХІДНИХ НЕОРГАНІЧНИХ ОКСОКИСЛОТ



Фіг. 9



ЗАГАЛЬНІ СТРУКТУРИ СТАНДАРТНИХ АМІНОКИСЛОТ

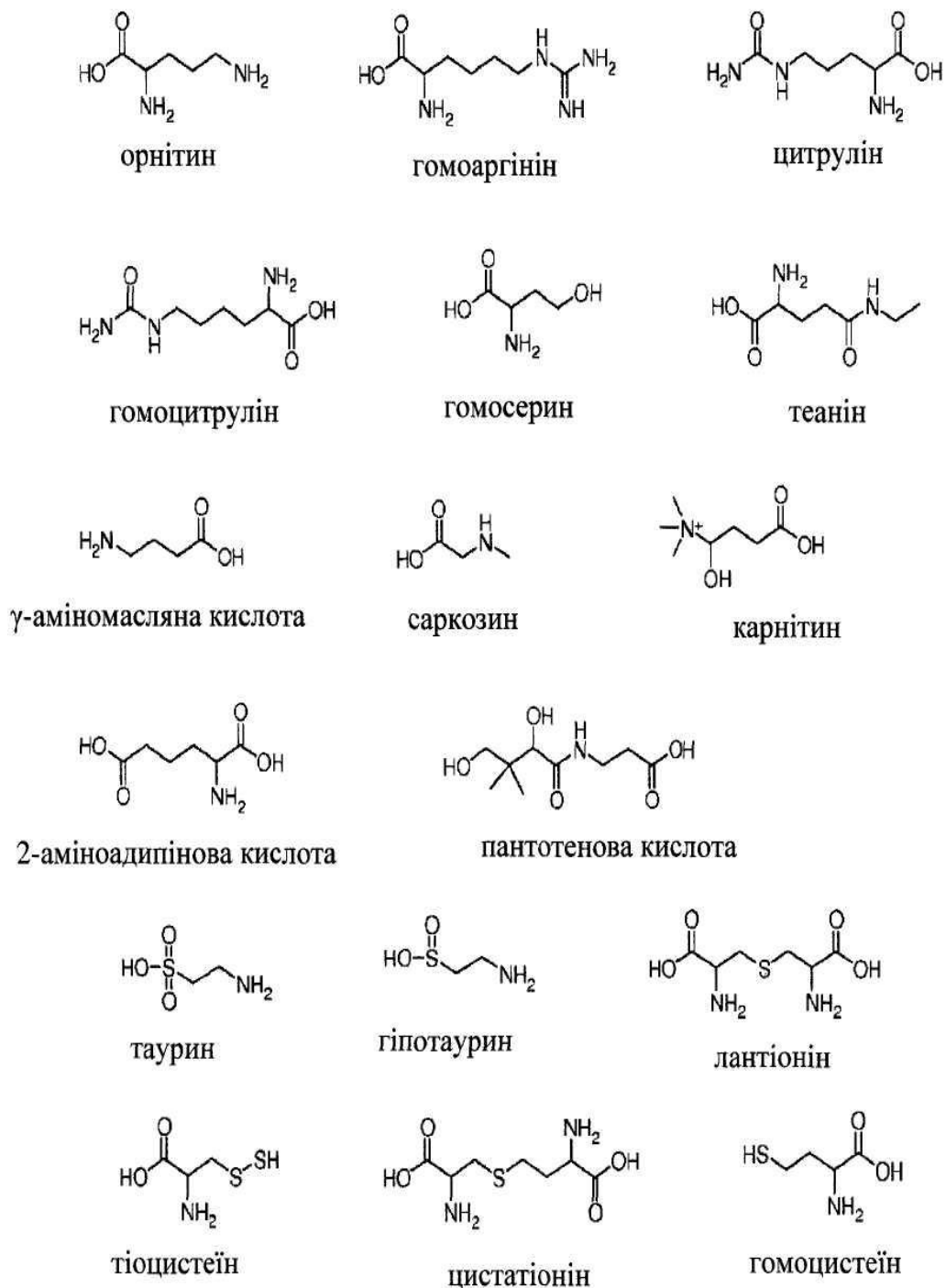


R =

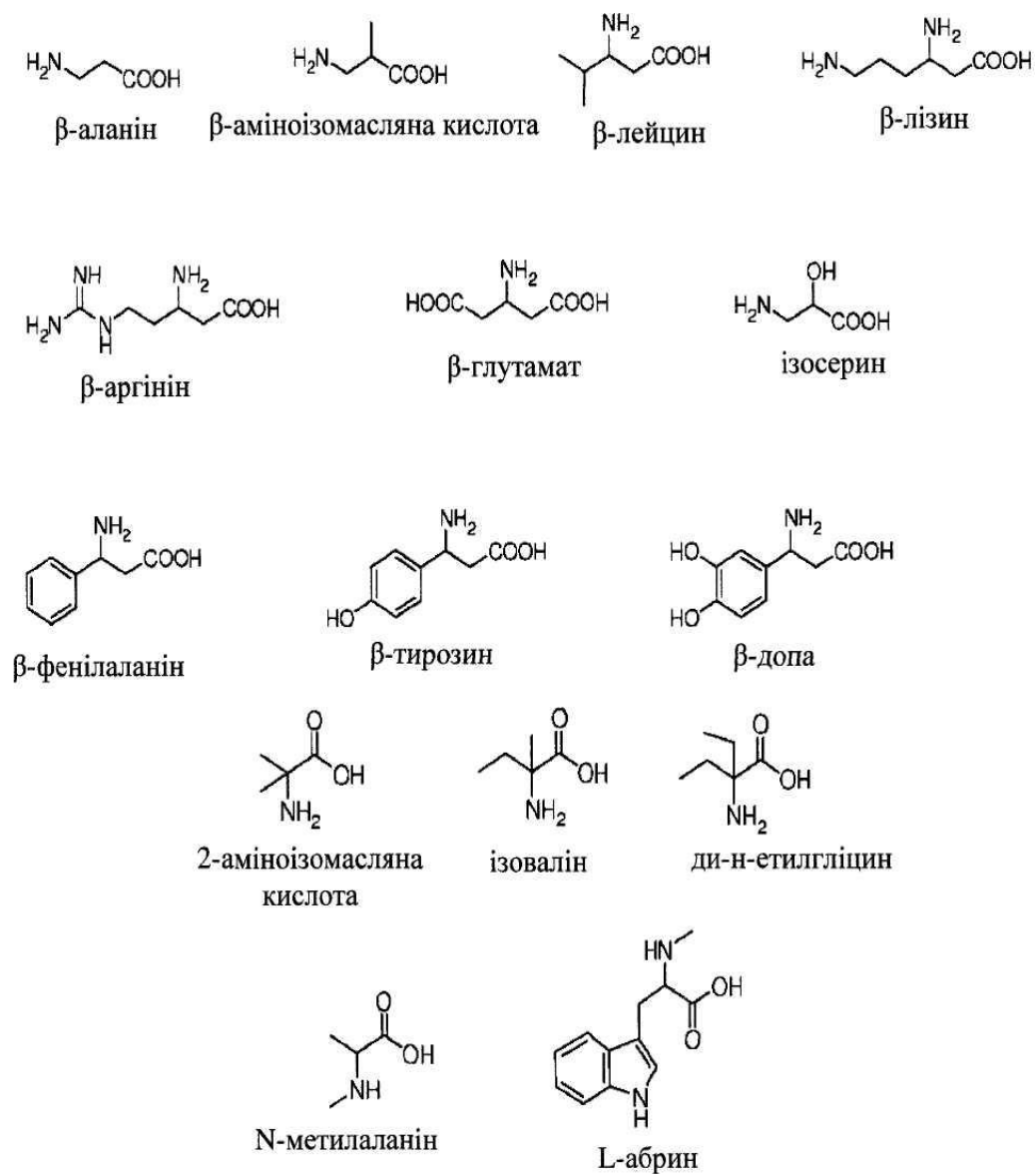
$-H$	гліцин		гістидин
$-CH_3$	аланін		серин
	фенілаланін		цистеїн
	тирозин		треонін
	аспарагінова кислота		метіонін
	глутамінова кислота		валін
	аспарагін		лейцин
	глутамін		ізолейцин
	лізин		триптофан
	аргінін		пролін
	селеноцистеїн		піролізин

Фіг. 10

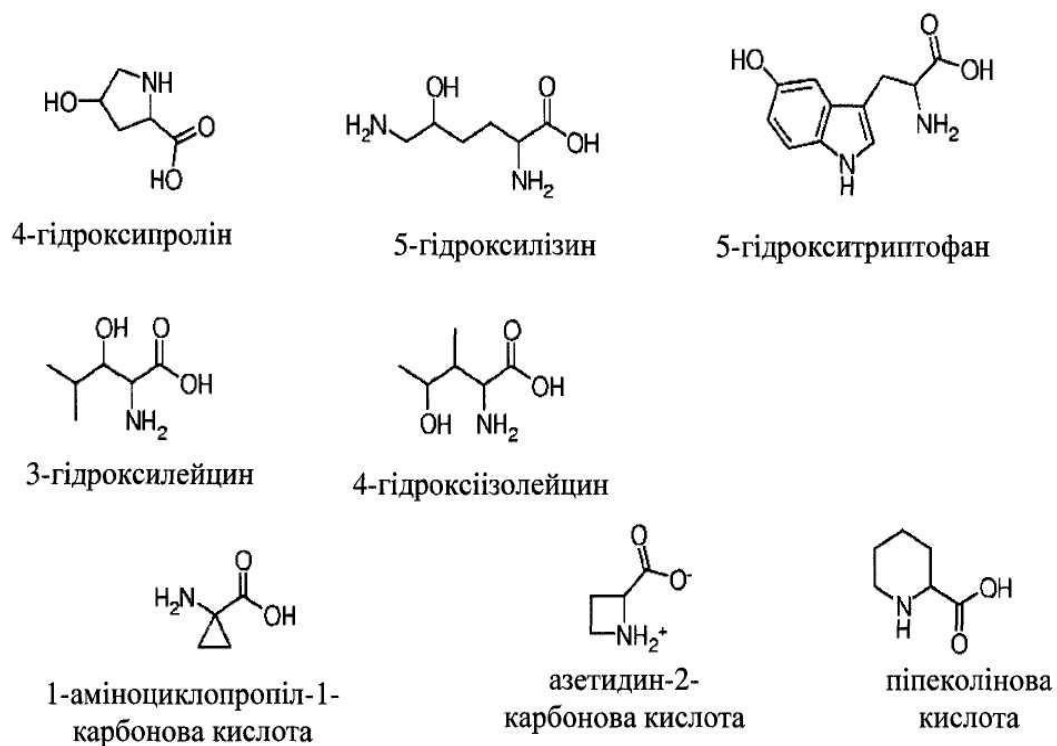
# СТРУКТУРИ ДЕЯКИХ НЕСТАНДАРТНИХ АМІНОКИСЛОТ



Фіг. 11

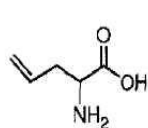


Фіг. 11 (ПРОДОВЖЕННЯ)

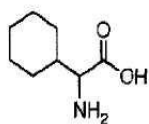


Фіг. 11 (ПРОДОВЖЕННЯ)

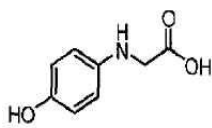
# СТРУКТУРИ ДЕЯКИХ СИНТЕТИЧНИХ АМІНОКИСЛОТ



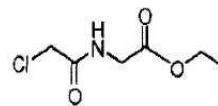
алілгліцин



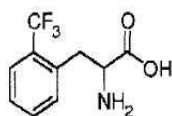
Циклогексил-  
гліцин



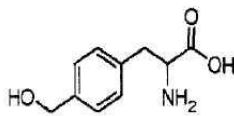
N-(4-гідроксифеніл)  
гліцин



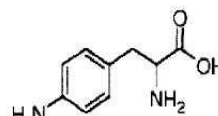
N-(хлорацетил)гліцину  
етиловий ефір



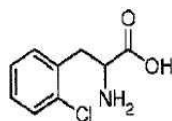
2-(трифторметил)фенілаланін



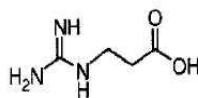
4-(гідроксиметил)  
фенілаланін



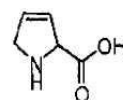
4-амінофенілаланін



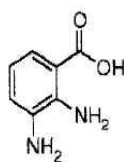
2-хлорфенілгліцин



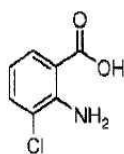
3-гуанідинопропіонова  
кислота



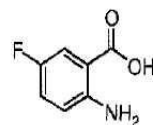
3,4-дегідропролін



2,3-діамінобензойна  
кислота

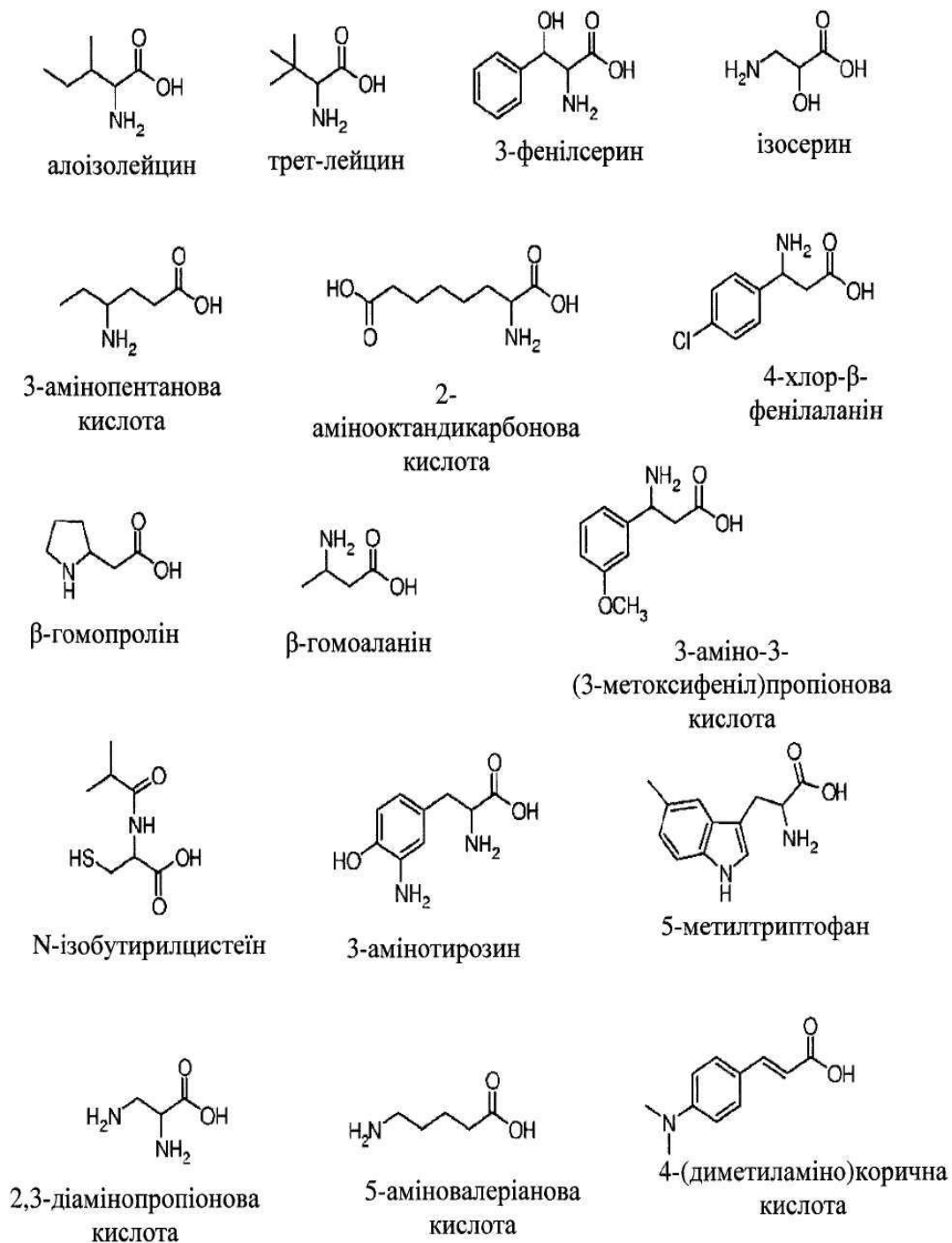


2-аміно-3-  
хлорбензойна  
кислота



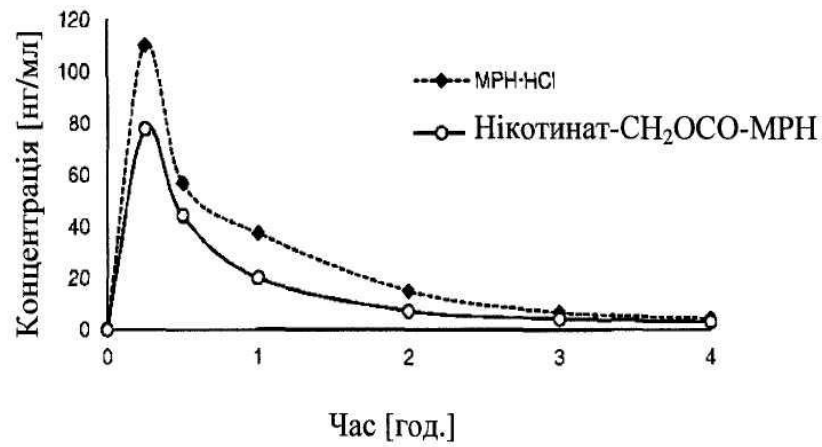
2-аміно-5-  
фторбензойна  
кислота

Фіг. 12



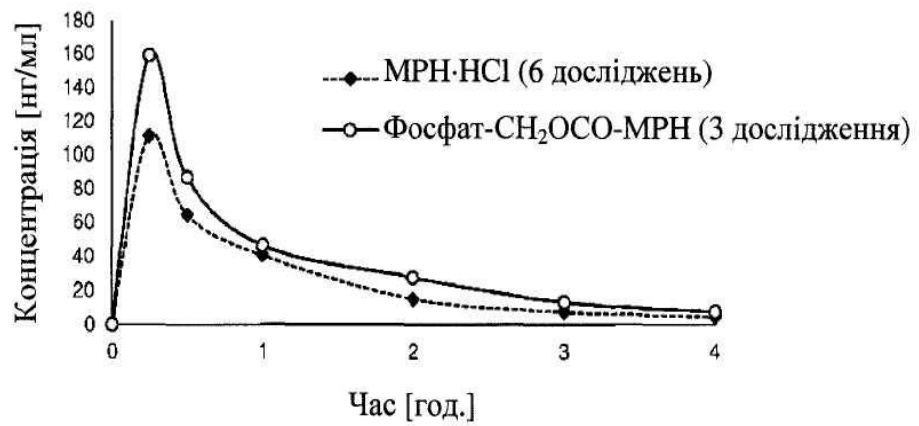
Фіг. 12 (ПРОДОВЖЕННЯ)

Криві пероральної фармакокінетики



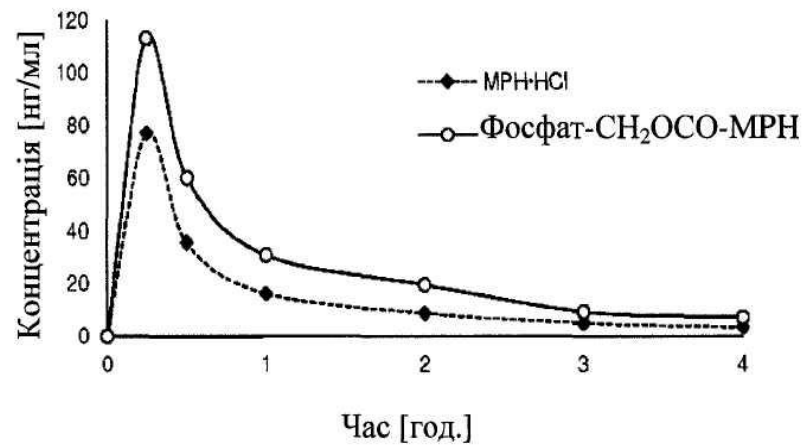
Фіг. 13

Криві пероральної фармакокінетики



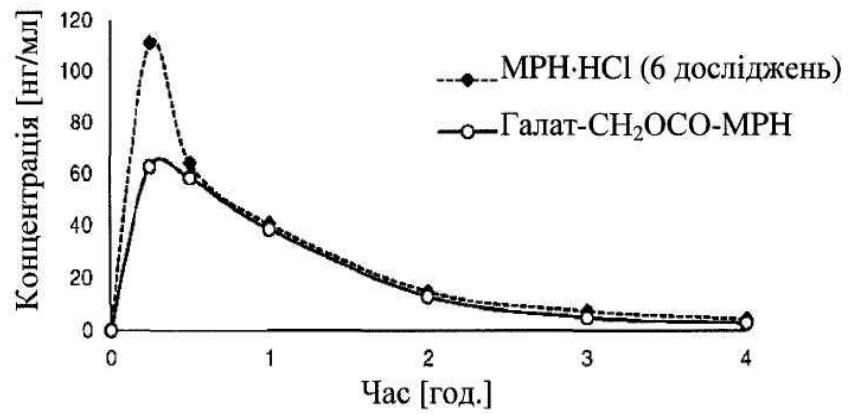
Фіг. 14

Криві пероральної фармакокінетики



Фіг. 15

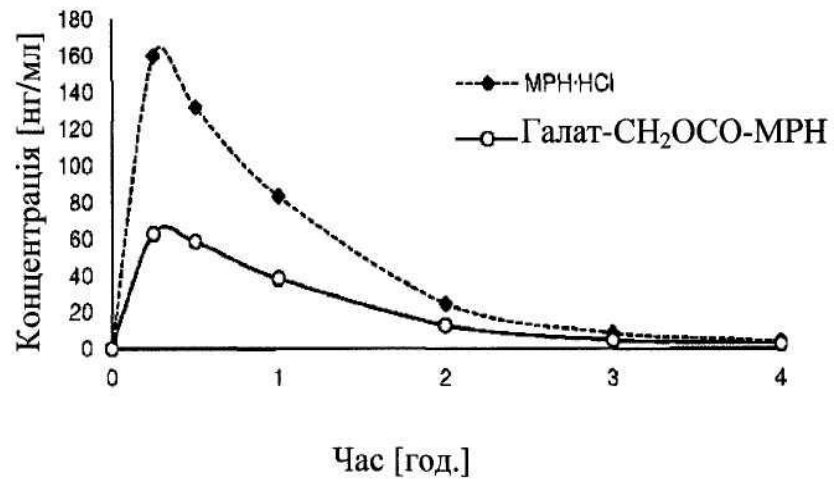
Криві пероральної фармакокінетики



Фіг. 16

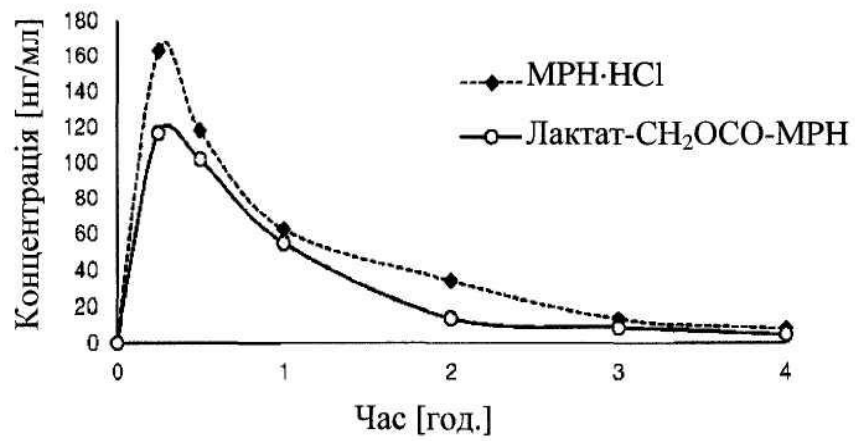


## Криві пероральної фармакокінетики



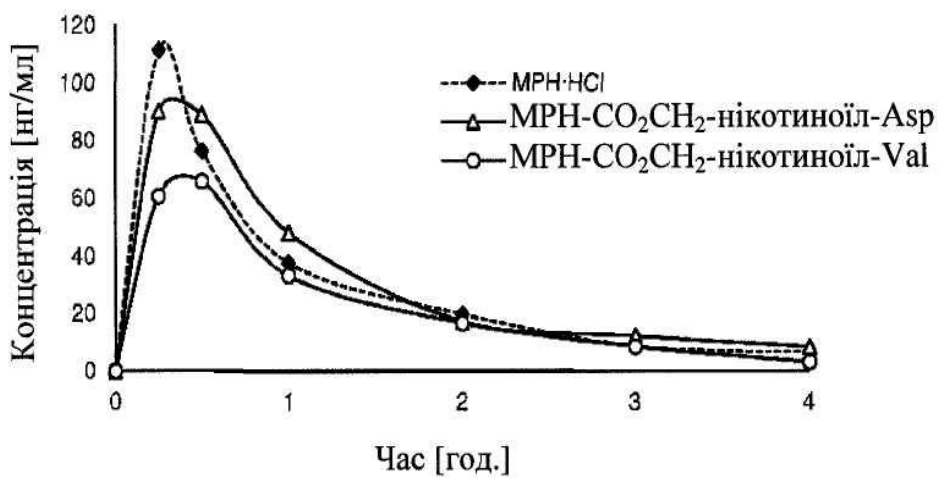
Фіг. 17

## Криві пероральної фармакокінетики



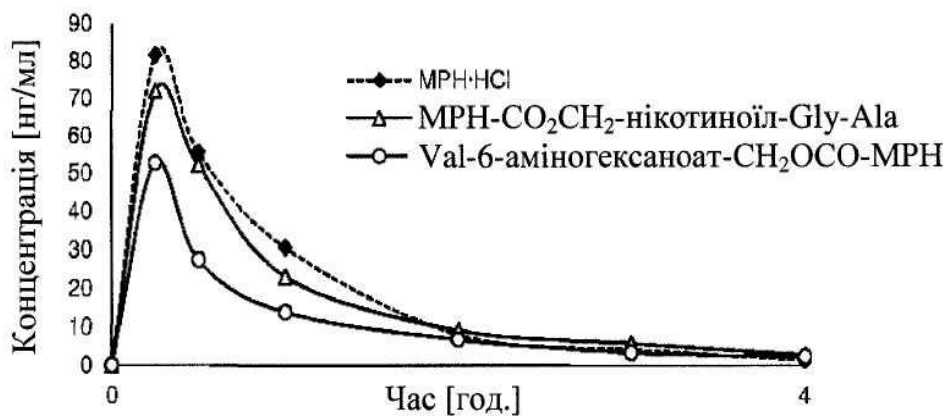
Фіг. 18

Криві пероральної фармакокінетики



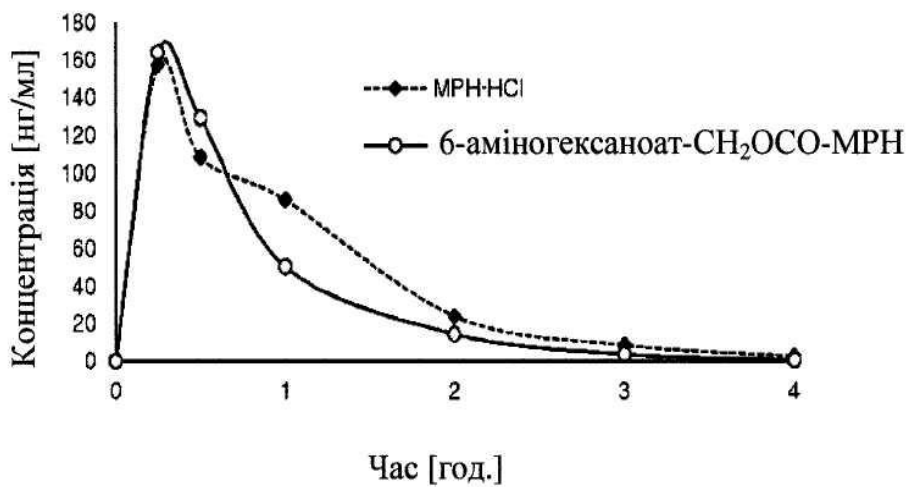
Фіг. 19

Криві пероральної фармакокінетики



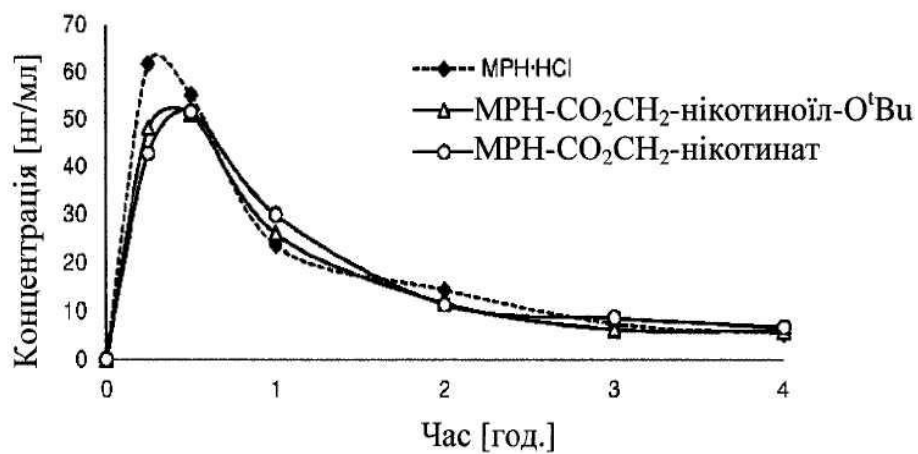
Фіг. 20

Криві пероральної фармакокінетики



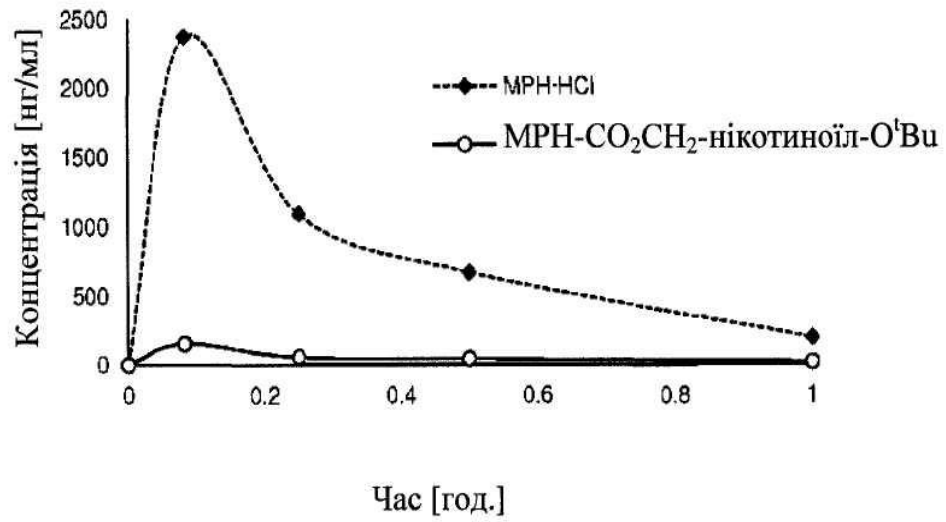
Фіг. 21

Криві пероральної фармакокінетики



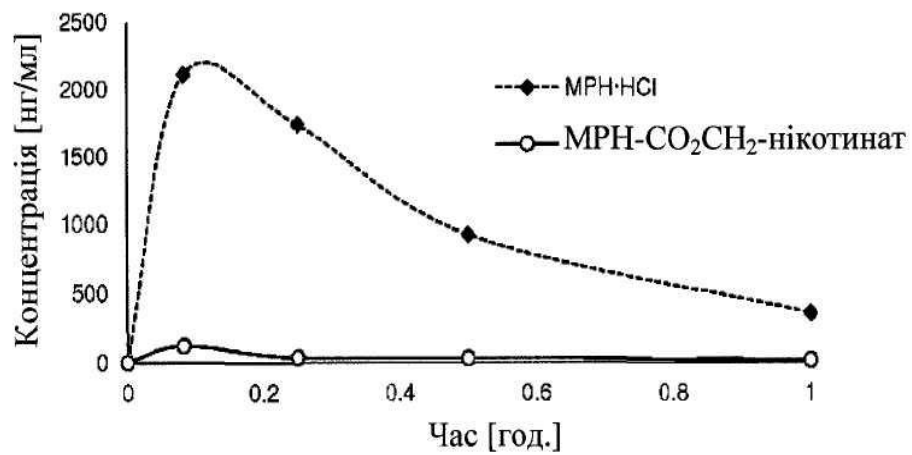
Фіг. 22

Криві інтраназальної фармакокінетики



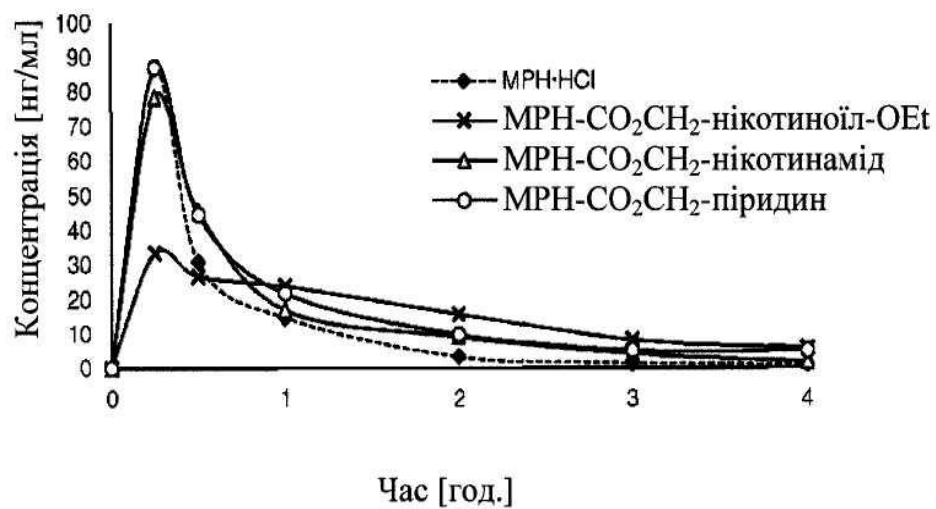
Фіг. 23

Криві інтраназальної фармакокінетики



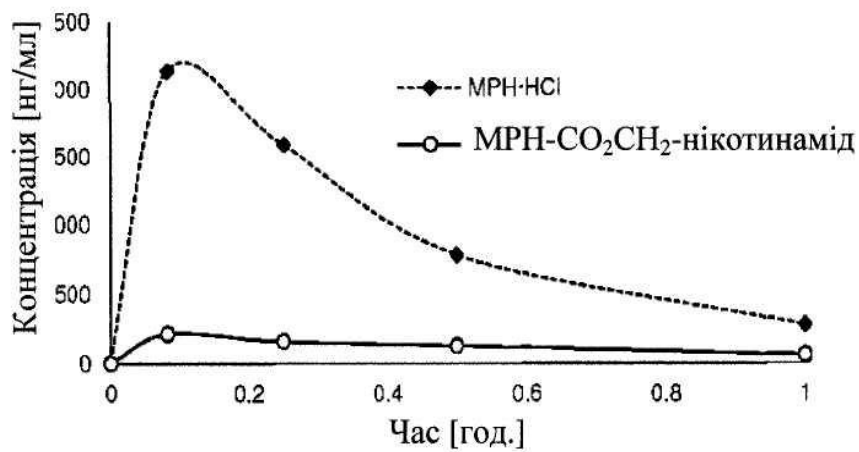
Фіг. 24

Криві пероральної фармакокінетики

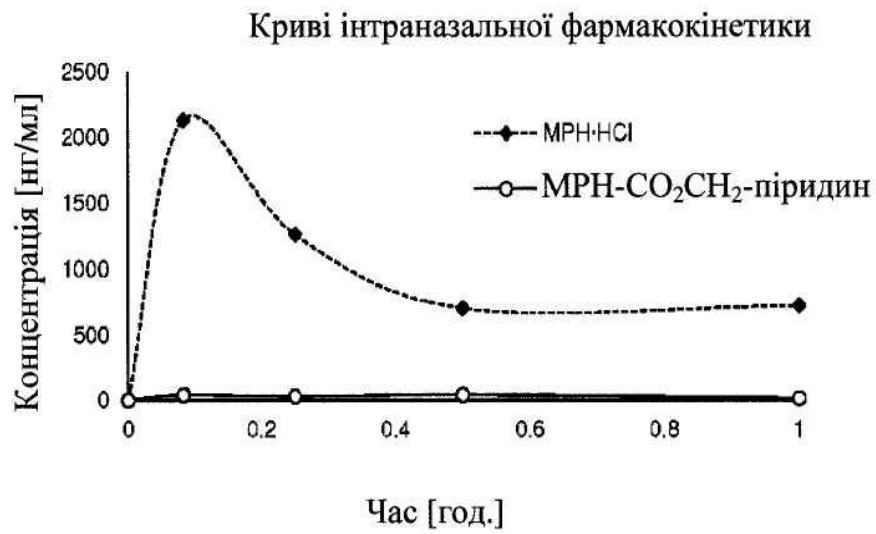


Фіг. 25

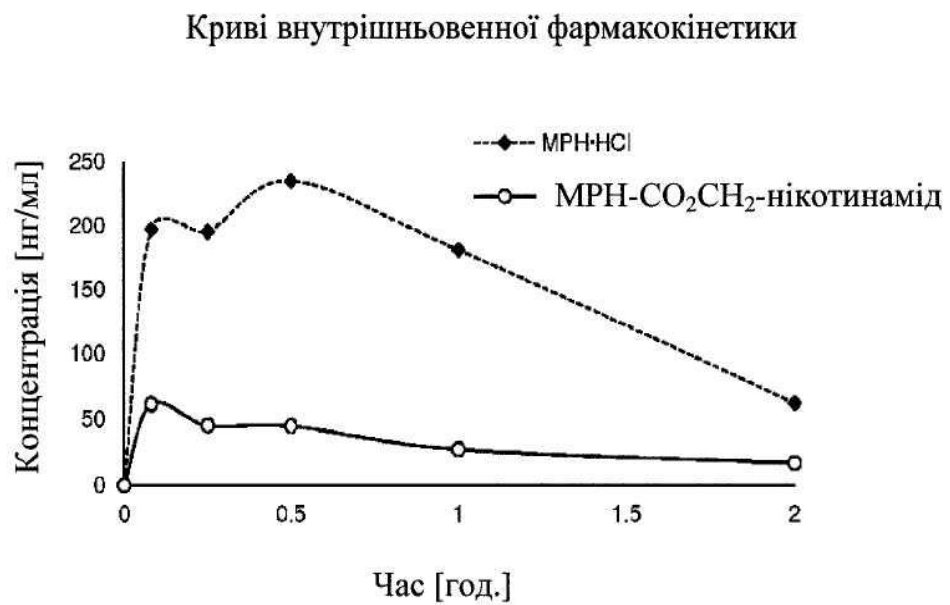
Криві інтраназальної фармакокінетики



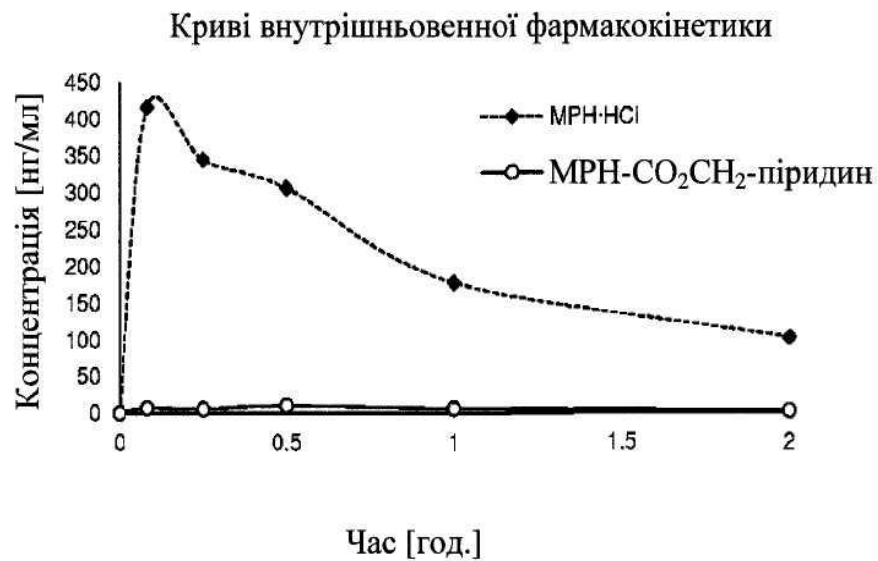
Фіг. 26



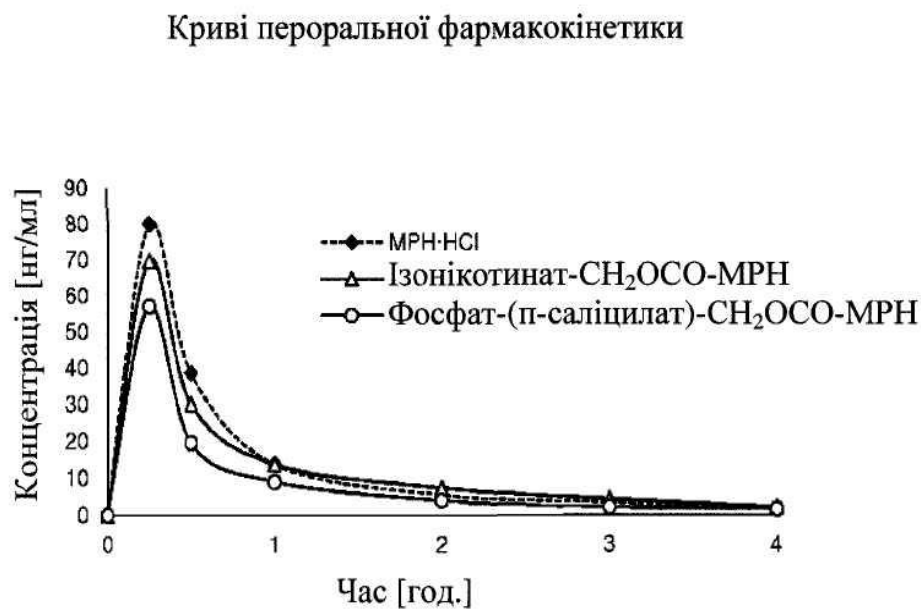
Фіг. 27



Фіг. 28



Фіг. 29



Фіг. 30

---

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

---

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

---

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