

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 026101

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2017.03.31

(21) Номер заявки

201490795

(22) Дата подачи заявки

2012.11.02

(51) Int. Cl. A61K 31/44 (2006.01)

A61P 19/06 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ 3,4-ДИЗАМЕЩЕННОГО ПИРИДИНОВОГО СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ  
СНИЖЕНИЯ УРОВНЯ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

(31) 61/555,450; 61/616,363

(56) WO-A2-2011159839

(32) 2011.11.03; 2012.03.27

WO-A2-2011126852

(33) US

WO-A1-2011159732

(43) 2014.09.30

WO-A2-0191796

(86) PCT/US2012/063415

(87) WO 2013/067425 2013.05.10

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

АРДЕА БИОСАЙНСИЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Е Ли-тайн, Кварт Барри Д. (US)

(74) Представитель:

Соболев А.Ю. (RU)

(57) В изобретении представлена 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановая кислота, которая полезна для регулирования уровней мочевой кислоты в крови или сыворотке крови. В некоторых вариантах выполнения изобретения 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту применяют при лечении или профилактике расстройств, связанных с аномальными уровнями мочевой кислоты. В некоторых вариантах выполнения изобретения 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту применяют для снижения сывороточных уровней мочевой кислоты в организме человека. В изобретении также описаны композиции, содержащие 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту, и их применение для регулирования уровней мочевой кислоты в крови или сыворотке крови.

B1

026101

026101  
B1

### Перекрестная ссылка

Настоящая заявка испрашивает приоритет по заявке США серийный номер 61/555450, поданной 3 ноября 2011 г., и заявке США 61/616363, поданной 27 марта 2012 г., которые включены сюда посредством ссылки во всей их полноте.

### Уровень техники

Мочевая кислота образуется в результате окисления ксантина. Нарушения метаболизма мочевой кислоты включают, но не ограничиваются ими, полицитемию, миелоидную метаплазию, подагру, рецидив подагры, подагрический артрит, гиперурикемию, гипертонию, сердечно-сосудистое заболевание, ишемическую болезнь сердца, синдром Леша-Найяна, синдром Келли-Сигмилера, болезнь почек, камни в почках, почечную недостаточность, воспаление суставов, артрит, мочекаменную болезнь, свинцовое отравление, гиперпаратиреоз, псориаз или саркоидоз.

### Сущность изобретения

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к соединению, применяемому для снижения уровней мочевой кислоты в сыворотке крови человека, где данное соединение представляет собой 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, относящихся к применяемому соединению, человеку вводят менее чем 100 мг в день 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения человеку вводят менее чем 50 мг в день 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения человеку вводят около 40 мг в день 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения человеку вводят около 20 мг в день 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения человеку вводят менее чем 20 мг в день 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения человеку вводят около 5 мг в день 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения человеку вводят менее чем 5 мг в день 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения человеку вводят около 2 мг в день 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения человеку вводят менее чем 2 мг в день 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения человеку вводят около 1 мг в день 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, относящихся к соединению, служащему для применения, через 24 ч после введения 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 0,5 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения через 24 ч после введения 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 0,8 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения через 24 ч после введения 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 1 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, через 24 ч после введения 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 2 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, через 24 ч после введения 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 3 мг/дл.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения через 48 ч после введения 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли сыворотка сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 0,5 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения через 48 ч после введения 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 1 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения через 48 ч после введения 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 1 мг/дл.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение предназначено для применения при лечении или профилактики состояния, характеризующегося патологическими уровнями мочевой кислоты в ткани или органе. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения данное состояние представляет собой подагру, рецидив подагры, подагрический артрит, гиперурикемию,

гипертонию, сердечно-сосудистое заболевание, ишемическую болезнь сердца, синдром Леша-Найяна, синдром Келли-Сигмиллера, болезнь почек, камни в почках, почечную недостаточность, воспаление суставов, артрит, мочекаменную болезнь, свинцовое отравление, гиперпаратиреоз, псориаз, саркоидоз, недостаточность гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT)) или их комбинацию. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения данное состояние представляет собой подагру.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, относящихся к соединению, служащему для применения, человеку вводят второе средство, эффективное для лечения подагры. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения второе средство представляет собой ингибитор URAT 1, ингибитор ксантиноксидазы, ксантиндегидрогеназу, ингибитор ксантиноксидоредуктазы или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор URAT 1 представляет собой 2-((5-бром-4-(4-циклогексил-1-нафтилил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)уксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор ксантиноксидазы представляет собой аллопуринол или фебуксостат (Febuxostat). Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способам снижения уровней мочевой кислоты в сыворотке крови в организме человека, включающим введение человеку 2-((3-(4-цианонафтиалин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения данный способ содержит введение менее 100, менее 50, около 40, около 20, менее 20, около 5, менее, около 2, менее 2 или около 1 мг в день 2-((3-(4-цианонафтиалин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 0,5, по меньшей мере на 0,8, по меньшей мере на 1, по меньшей мере на 2 или по меньшей мере на 3 мг/дл через 24 ч после введения 2-((3-(4-цианонафтиалин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 0,5, по меньшей мере на 1 или по меньшей мере на 3 мг/дл через 48 ч после введения 2-((3-(4-цианонафтиалин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 0,5 мг/дл, по меньшей мере на 1 или на 2 мг/дл через 72 ч после введения 2-((3-(4-цианонафтиалин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 15% от исходного уровня, по меньшей мере на 20% от исходного уровня, по меньшей мере на 30% от исходного уровня, по меньшей мере на 40% от исходного уровня, на около 20% от исходного уровня или около 40% от исходного уровня, на около 60% от исходного уровня через 24 ч после введения 2-((3-(4-цианонафтиалин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются на около 10% от исходного уровня, по меньшей мере на 20% от исходного уровня, по меньшей мере на 30% от исходного уровня, на около 40% от исходного уровня или на около 50% от исходного уровня через 48 ч после введения 2-((3-(4-цианонафтиалин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 15% по сравнению с исходным, по меньшей мере на 20% от исходного уровня, на около 20% от исходного уровня или на около 30% от исходного уровня через 72 ч после введения 2-((3-(4-цианонафтиалин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения данный способ предназначен для лечения или профилактики состояния, характеризующегося патологическими уровнями мочевой кислоты в ткани или органе. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения данное состояние представляет собой подагру, рецидив подагры, подагрический артрит, гиперурикемию, гипертонию, сердечно-сосудистое заболевание, ишемическую болезнь сердца, синдром Леша-Найяна, синдром Келли-Сигмиллера, болезнь почек, камни в почках, почечную недостаточность, воспаление суставов, артрит, мочекаменную болезнь, свинцовое отравление, гиперпаратиреоз, псориаз, саркоидоз, недостаточность гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (HPRT) или их комбинацию. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения данное состояние представляет собой подагру.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способы дополнительно включают введение второго средства, эффективного для лечения подагры. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения второе средство представляет собой ингибитор URAT 1, ингибитор ксантиноксидазы, ксантиндегидрогеназу, ингибитор ксантиноксидоредуктазы или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор URAT 1 представляет собой 2-((5-бром-4-(4-циклогексил-1-нафтилил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)уксусную кислоту или ее или фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобрете-

ния ингибитор ксантиноксидазы представляет собой аллопуринол или фебуксостат. Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к применению соединения в изготовлении лекарственного средства для снижения сывороточных уровней мочевой кислоты в организме человека, где данное соединение представляет собой 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-илтио)-2-метилпропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, относящихся к применению соединения в изготовлении лекарственного средства, человеку вводят менее 100, менее 50, около 40, около 20, менее 20, около 5, менее 5, около 2, менее 2 или около 1 мг в день 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-илтио)-2-метилпропановой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, относящихся к применению соединения при изготовлении лекарственного средства, через 24 ч после введения 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-илтио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 0,5, по меньшей мере на 0,8, по меньшей мере на 1, по меньшей мере на 2, по меньшей мере на 3 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, через 48 ч после введения 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-илтио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 0,5, по меньшей мере на 1 или по меньшей мере на 3 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения через 72 ч после введения 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-илтио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 0,5, по меньшей мере на 1 или на около 2 мг/дл.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, относящихся к применению соединения при изготовлении лекарственного средства, через 24 ч после введения 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-илтио)-2-метилпропановой кислоты сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 15% от исходного уровня, по меньшей мере на 20% от исходного уровня, по меньшей мере на 30% от исходного уровня, по меньшей мере на 40% от исходного уровня, на около 20% от исходного уровня, на около 40% от исходного уровня или на около 60% от исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, через 48 ч после введения 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-илтио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются на около 10% от исходного уровня, по меньшей мере на 20% от исходного уровня, по меньшей мере на 30% от исходного уровня, на около 40% от исходного уровня или на около 50% от исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, через 72 ч после введения 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-илтио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 15% от исходного уровня, по меньшей мере на 20% от исходного уровня, на около 20% от исходного уровня или на около 30% от исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, относящихся к применению соединения при изготовлении лекарственного средства, данное лекарственное средство предназначено для применения при лечении или профилактики состояния, характеризующегося патологическими уровнями мочевой кислоты в ткани или органе. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения данное состояние представляет собой подагру, рецидив подагры, подагрический артрит, гиперурикемию, гипертонию, сердечно-сосудистое заболевание, ишемическую болезнь сердца, синдром Леша-Найяна, синдром Келли-Сигмиллера, болезнь почек, камни в почках, почечную недостаточность, воспаление суставов, артрит, мочекаменную болезнь, свинцовое отравление, гиперпаратиреоз, псориаз, саркоидоз, недостаточность гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (HPRT) или их комбинацию. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения данное состояние представляет собой подагру.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способы дополнительно включают введение второго средства, эффективного для лечения подагры. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения второе средство представляет собой ингибитор URAT 1, ингибитор ксантиноксидазы, ксантиндегидрогеназу, ингибитор ксантиноксидоредуктазы или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор URAT 1 представляет собой 2-((5-бром-4-(4-циклогексил-1-нафтилил)-4Н-1,2,4-триазол-3-илтио)уксусную кислоту или ее или фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор ксантиноксидазы представляет собой аллопуринол или фебуксостат.

#### Краткое описание чертежей

Новые признаки, содержащиеся в изобретении, подробно изложены в прилагаемой формуле изобретения. Лучшего понимания признаков и преимуществ настоящего изобретения можно добиться, обратившись к нижеприведенному подробному описанию, содержащему иллюстративные варианты осуществления настоящего изобретения, в которых использованы принципы, лежащие в основе изобретения, и прилагаемым чертежам, на которых:

на фиг. 1А приведено схематическое представление последовательности мероприятий во время клинического испытания, описанного в примере 3;

на фиг. 1В приведено схематическое представление последовательности мероприятий во время



времени (дни 0-9 -дозирование один раз в день, плюс дни 10-13, после введения дозы) для одиннадцати субъектов в группе 9 (10 мг, прием один раз в день в течение 10 дней), как описано в примере 6С;

на фиг. 10А представлены средние значения абсолютных концентраций мочевой кислоты в сыворотке крови (мг/дл), измеренных в номинальных моментах времени (дни 0-9 - один раз в сутки, а также дни 10-13, после введения дозы) для групп 7, 8 и 9 (1, 5 и 10 мг соответственно, прием один раз в день в течение 10 дней, группы плацебо объединяли), как описано в примере 6;

на фиг. 10В представлено среднее значение процентного изменения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови от исходного уровня, измеренного в номинальных временных точках (дни 0-9 - дозирование один раз в день, плюс дни 10-13, после введения дозы) для групп 7, 8 и 9 (1, 5 и 10 мг соответственно, прием один раз в день в течение 10 дней, группы плацебо объединяли), как описано в примере 6.

#### **Подробное описание изобретения**

Новые признаки, содержащиеся в изобретении, подробно изложены в прилагаемой формуле изобретения. Лучшего понимания признаков и преимуществ настоящего изобретения можно добиться, обратившись к нижеприведенному подробному описанию, содержащему иллюстративные варианты осуществления настоящего изобретения, в которых использованы принципы, лежащие в основе изобретения.

Хотя в настоящем документе показаны и описаны предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, компетентному в данной области специалисту будет очевидно, что такие варианты осуществления настоящего изобретения приведены только в качестве примеров. Компетентный специалист сможет представить себе многочисленные вариации, изменения и замены, которые не выходят за рамки сущности данного изобретения. Следует понимать, что в практической реализации изобретения можно использовать различные альтернативы описаным здесь вариантам его осуществления. Предполагается, что представленные ниже пункты формулы изобретения определяют его объем, причем этой формулой изобретения охвачены не только описанные способы и структуры, но и их эквиваленты.

Использованные в настоящем документе заголовки разделов служат только организационным целям, их не следует воспринимать как ограничения описанного здесь предмета обсуждения.

#### **Некоторая фармацевтическая терминология**

Термины "пациент", "субъект" или "индивиду" употребляются взаимозаменяющими. При использовании в настоящем документе они относятся к индивидам, страдающим от расстройства и им подобным, охватывающим млекопитающих и немлекопитающих. Ни один из указанных терминов не требует, чтобы индивид находился на попечении и/или под наблюдением профессионального медика. Млекопитающие являются любым членом класса млекопитающие, включая, но не ограничиваясь именем, человека, приматов, таких как шимпанзе, и другие виды человекообразных и нечеловекообразных обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошадей, овец, коз, свиней; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки, и им подобных. Примеры животных, не относящихся к млекопитающим, включают, но не ограничиваются именем, птиц, рыб и им подобных. В некоторых вариантах осуществления способов и композиций, предлагаемых изобретением, индивидом является млекопитающее. В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения индивидом является человек.

Термины "лечить", "врачевание" или "лечение", а также другие грамматические эквиваленты при использовании в настоящем документе включают облегчение, ослабление или улучшение заболевания или патологического состояния или одного или более его симптомов, предупреждение дополнительных симптомов, облегчение или предупреждение метаболических причин, лежащих в основе симптомов, давление заболевания или патологического состояния, например приостановку развития заболевания или патологического состояния, ослабление заболевания или патологического состояния, вызывание регрессии заболевания или патологического состояния, избавление от патологического состояния, вызванного заболеванием или состоянием или прекращение симптомов заболевания или патологического состояния, и предназначены для включения профилактики. Эти термины дополнительно включают достижение терапевтического эффекта и/или профилактического эффекта. Под терапевтическим эффектом подразумевается искоренение или улучшение основного заболевания, подлежащего лечению. Терапевтический эффект также достигается при искоренении или улучшении одного или более физиологических симптомов, связанных с основным заболеванием, так что у индивида наблюдается общее улучшение, несмотря на то, что индивид все еще поражен основным заболеванием. Для профилактического эффекта композиции вводят индивиду, имеющему повышенный риск развития конкретного заболевания, или индивиду, проявляющему один или более физиологических симптомов заболевания, даже в том случае, если точный диагноз этого заболевания не был установлен.

Термин "около" в целом относится к диапазону чисел, которые специалист в данной области техники будет рассматривать эквивалентно приведенному значению (например, имеющие ту же самую функцию или результат). Во многих случаях термин "около" может включать в себя цифры, которые округлены с точностью до значащей цифры. В предпочтительных случаях термин "около" означает нахождение в пределах 10% от заданного значения или диапазона.

Термины "вводить", "введение" и им подобные при использовании в настоящем документе относятся к способам, которые можно применять для обеспечения доставки соединений или композиций к жела-

тельному меstu биологического действия. Эти способы включают, но не ограничиваются ими, пероральные способы, интрадуоденальные способы, парентеральные инъекции (включая внутривенные, подкожные, внутрибрюшинные, внутримышечные, внутрисосудистые инъекции или вливания), топическое и ректальное введение. Компетентные специалисты хорошо знакомы с методиками введения, которые можно применять с учетом описанных в настоящем документе соединений и способов. В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения и композиции, описанные в настоящем документе, вводят перорально.

Термины "эффективное количество", "терапевтически эффективное количество" или "фармацевтически эффективное количество", используемые в настоящем документе, относятся к достаточному количеству по меньшей мере одного вводимого средства или соединения, которое избавит до некоторой степени от одного или более симптомов заболевания или патологического состояния, подлежащего лечению. Результатом может быть уменьшение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое нужное изменение биологической системы. Например, "эффективное количество" для терапевтических целей представляет собой такое количество композиции, содержащей 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту, которое необходимо для клинически значимого уменьшения проявлений заболевания. Соответствующее "эффективное" количество может отличаться от одного индивида к другому. Соответствующее "эффективное" количество в любом конкретном случае можно определить, используя такие методики, как исследование с увеличением дозы.

Термин "приемлемый" при использовании в настоящем документе применительно к рецептурному составу, композиции или ингредиенту означает отсутствие стойкого вредного воздействия на общее состояние здоровья индивида, получающего лечение.

Термин "фармацевтически приемлемый" при использовании в настоящем документе относится к материалу, такому как носитель или разбавитель, который не аннулирует биологическую активность или свойства 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты, и является относительно нетоксичным, т. е., указанный материал можно вводить индивиду, не рискуя вызвать нежелательные биологические эффекты или разрушительное взаимодействие с каким-либо из компонентов композиции, в состав которой он входит.

Термин "пролекарство" при использовании в настоящем документе относится к предшественнику лекарства, который после введения индивиду и последующего всасывания превращается в активную или более активную разновидность посредством определенного процесса, например метаболической трансформации. Таким образом, данный термин охватывает любое производное 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты, которое при введении реципиенту способно обеспечить прямым или непрямым способом 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту или ее фармацевтически активный метаболит или остаток. Некоторые пролекарства имеют в своем структурном составе химическую группу, которая придает им меньшую активность и/или меняет растворимость или некоторые другие свойства лекарственного соединения. После расщепления и/или модификации этой химической группы пролекарства возникает активное лекарство. Пролекарства часто оказываются применимыми потому, что в некоторых ситуациях их проще вводить, чем родительское (конечное) лекарство. Например, они могут быть биологически доступными при пероральном введении, тогда как родительское (конечное) лекарство лишено такого свойства. Особенно предпочтительны такие производные или пролекарства, которые увеличивают биологическую доступность 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты при введении индивиду (например, позволяя перорально введенному соединению легче всасываться в кровь) или усиливают доставку исходного соединения в биологический компартмент (например, мозг или лимфатическую систему).

Термин "фармацевтически приемлемая соль" при использовании в настоящем документе относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность свободных кислот и оснований 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты и не являются биологически или иным образом нежелательными. 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановая кислота может взаимодействовать с неорганическими или органическими основаниями, и неорганическими и органическими кислотами с образованием фармацевтически приемлемой соли. Такие соли можно приготовить *in situ* во время конечного выделения и очистки соединений, предлагаемых изобретением, или посредством отдельной реакции очищенного соединения, находящегося в форме свободного основания, с соответствующей органической или неорганической кислотой и последующего выделения полученной таким образом соли.

Термин "фармацевтическая композиция" при использовании в настоящем документе относится к биологически активному соединению, в необязательном порядке в смеси по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым химическим компонентом, таким как, но не ограничиваясь ими, носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие средства, суспендирующие средства, загустители, наполнители и тому подобное.

Термин "носитель" при использовании в настоящем документе относится к относительно нетоксичным химическим соединениям или средствам, которые облегчают внедрение соединения в клетки или

ткани.

Термины "фармацевтическая комбинация", "введение дополнительной терапии", "введение дополнительного терапевтического средства" и т.п., при использовании в настоящем документе, относятся к фармацевтической терапии, являющейся результатом смешивания или комбинирования более чем одного активного ингредиента, включая как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин "фиксированная комбинация" означает, что как 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту, так и по меньшей мере одно дополнительное средство вводят индивиду одновременно в виде единого целого или дозировки. Термин "нефиксированная комбинация" означает, что 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту и по меньшей мере одно дополнительное средство вводят индивиду в виде разных препаратов одновременно, параллельно или вслед друг за другом с варьирующими временными интервалами, при этом такое введение обеспечивает эффективный уровень двух или более соединений в организме индивида. Это также применимо к вариантам терапии по типу коктейля, например к введению трех и более активных ингредиентов.

Термины "совместное введение", "вводят в комбинации с" и их грамматические эквиваленты и т.п., как они использованы в настоящем документе, означают введение выбранных терапевтических средств одному индивиду, включая такие схемы лечения, в которых указанные агенты вводят одинаковым способом или разными способами, одновременно или в разное время. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту вводят совместно с другими средствами. Данные термины охватывают введение двух или более средств животному таким образом, что оба средства и/или их метаболиты присутствуют в организме животного в одно и то же время. Они включают одновременное введение в разных композициях, введение в разное время в разных композициях и/или введение в композиции, содержащей оба средства. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту и другое средство(а) вводят в одной композиции. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановая кислота и другое средство(а) смешаны в композиции.

Термин "метаболит" при использовании в настоящем документе относится к производному 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты, которое образуется в результате метаболической трансформации соединения. Термин "активный метаболит" при использовании в настоящем документе относится к биологически активному производному 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты, которое образуется в результате метаболической трансформации соединения.

Термин "метаболизированный" при использовании в настоящем документе относится к сумме процессов (включая, но не ограничиваясь ими, реакции гидролиза и реакции, катализируемые ферментами), посредством которых конкретное вещество преобразуется в организме. Таким образом, ферменты могут производить специфические структурные изменения в соединении. Например, цитохром Р450 катализирует различные окислительные и восстановительные реакции, тогда как уридин-дифосфат-глюкуронилтрансферазы катализируют перенос активированной молекулы глюкуроновой кислоты на ароматические спирты, алифатические спирты, карбоновые кислоты, амины и свободные сульфидильные группы. Дополнительную информацию о метаболизме можно получить из ссылки *The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw-Hill (1996)*.

#### Способы введения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту вводят либо изолированно, либо в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, наполнителями или разбавителями, в виде фармацевтической композиции. Введение можно осуществлять любым способом, который обеспечивает доставку 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты к месту действия. Данные способы включают, но не ограничиваются ими, доставку в кишечник (включая пероральную, а также через желудочный и дуоденальный зонд, ректальные суппозитории и ректальные клизмы), парентеральные способы (инъекции или вливания, включая внутриартериальные, внутрисердечные, внутрикожные, интравиаденальные, интрамедуллярные, внутримышечные, внутрикостные, внутрибрюшинные, внутриоболочечные, внутрисосудистые, внутриенные, в стекловидное тело, эпидуральные и подкожные), ингаляционные, чрескожные, чресслизистые, сублингвальные, буккальные и топические (включая накожный, дермальный, клизму, глазные капли, ушные капли, интраназальный, вагинальный) способы введения, хотя наиболее подходящий способ может зависеть, например, от конкретного заболевания и состояния реципиента. Только в качестве пример, 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту можно вводить местно в ту область организма, которая нуждается в лечении, например локальное вливание во время хирургической операции, топическое наложение кремов или мазей, инъекция, катетер или имплантат, причем указанный имплантат может быть изготовлен, например, из пористого, непористого или желатинозного материала, включая мембранны, в частности силиконовые мембранны, или волокна. Введение также может осуществляться посредством прямой инъекции в боль-

ную ткань или больной орган.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лекарственные средства, подходящие для перорального введения, представлены в виде дискретных элементов, таких как капсулы, крахмальные облатки или таблетки, каждая из которых содержит заранее определенное количество активного ингредиента, в виде порошков или гранул, в виде раствора или суспензии в водной жидкости или неводной жидкости либо в виде жидкой эмульсии типа "масло в воде" или типа "вода в масле". В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения активный ингредиент представлен в виде болюса, лекарственной кашки или пасты.

Фармацевтические препараты, которые могут быть использованы перорально, включают таблетки, набивные капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие запечатанные капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Таблетки можно изготовить прессованием или штамповкой, в необязательном порядке с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно изготовить прессованием в соответствующей машине активного ингредиента, находящегося в сыпучем виде, например в виде порошка или гранул, в необязательном порядке смешанного со связующими веществами, инертными разбавителями или смазывающими, поверхностно-активными или диспергирующими средствами. Штампованные таблетки можно изготовить штамповкой в соответствующей машине смеси размолотого в порошок соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения таблетки, покрытые оболочкой или рифленые, предназначены для медленного или контролируемого высвобождения содержащегося в них активного ингредиента. Все лекарственные формы для перорального введения должны быть представлены в дозах, подходящих для такого введения. Набивные капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими веществами, такими как крахмалы, и/или смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат магния, а также, в необязательном порядке, со стабилизаторами. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения туда же добавляют стабилизаторы. Сердцевины драже обеспечены подходящими покрытиями. В этих целях можно использовать концентрированные растворы сахара, которые в необязательном порядке могут содержать гуммиарabic, тальк, поливинилпирролидон, карбополовый гель, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, лакировочные растворы и подходящие органические растворители или смеси растворителей. К таблеткам или покрытиям драже могут быть добавлены красители или пигменты в целях идентификации или обозначения различных комбинаций дозактивного соединения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтические препараты предназначены для парентерального введения посредством инъекции, например болюсной инъекции или непрерывного вливания. Лекарственные составы для инъекции могут быть представлены в стандартной дозированной форме, например в ампулах или в многодозированных контейнерах с добавлением консерванта. Композиции могут существовать в таких формах, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях, а также могут содержать формообразующие средства, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства. Лекарственные составы могут быть представлены в однодозированных или в многодозированных контейнерах, например в герметично закрытых ампулах и флаконах, а также могут храниться в порошковой форме или в сублимированном (лиофилизированном) состоянии, требуя только добавления стерильного жидкого носителя, например физиологического раствора или стерильной апирогенной воды непосредственно перед применением. Из стерильных порошков, гранул и таблеток ранее описанного типа можно готовить импровизированные растворы и суспензии для инъекций.

Лекарственные составы для парентерального введения включают водные и неводные (масляные) стерильные растворы для инъекций активных соединений, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатики и растворенные вещества, которые придают составу изотоничность с кровью предполагаемого реципиента; а также водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие средства и сгущающие агенты. Подходящие липофильные растворители или носители включают жирные масла, такие как кунжутное масло, или синтетические сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат, или триглицериды, или липосомы. Водные суспензии для инъекций могут содержать вещества, которые повышают вязкость суспензии, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, сорбит или декстроза. В необязательном порядке суспензия может также содержать подходящие стабилизаторы или средства, которые усиливают растворимость 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты, что позволяет добиться большей концентрации растворов в препарате.

Фармацевтические препараты могут также быть изготовлены в виде депонированных препаратов. Такие лекарственные составы длительного действия можно вводить имплантацией (например, подкожно или внутримышечно) или посредством внутримышечной инъекции. Так, например, 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту можно включать в лекарственные составы с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в

подходящем масле) или с ионообменными смолами, или в виде труднорастворимых производных, например труднорастворимой соли.

Композиции, предназначенные для буккального или сублингвального введения, могут иметь форму таблеток, лепешек, пастилок или гелей, приготовленных общепринятым способом. Такие композиции могут содержать активный ингредиент в/на ароматической основе, как сахароза и гуммиарабик или трагакант.

Фармацевтические препараты могут быть также изготовлены в виде ректальных композиций, таких как суппозитории или удерживающие клизмы, например, с содержанием традиционных основ для суппозиториев, таких как масло какао, полиэтиленгликоль или другие глицериды.

Фармацевтические препараты можно вводить топически (местно), т.е. несистемным образом. Это включает наружное наложение 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты на эпидермис или на слизистую оболочку полости рта (зашечно), а также закапывание в ухо, глаз и нос, так чтобы соединение незначительно проникало в системный кровоток. В отличие от этого системное введение относится к пероральному, внутривенному, внутрибрюшинному и внутримышечному введению.

Фармацевтические препараты, подходящие для топического введения, включают жидкые или полужидкие препараты, приспособленные для проникновения через кожу к месту воспаления, в частности, это могут быть гели, жидкие мази, лосьоны, кремы, мази или пасты, а также капли, которые удобно вводить в глаз, ухо или нос. В лекарственных составах для топического введения содержание активного ингредиента может составлять от 0,001 до 10% мас./мас., например от 1 до 2% общей массы композиции. Массовое содержание активного ингредиента в лекарственном составе может доходить до 10%, но предпочтительно будет содержать менее 5%, более предпочтительно от 0,1% до 1 общей массы лекарства.

Для введения фармацевтических препаратов посредством ингаляции удобно применять инсуффлятор (порошководуватель), небуляйзер для распыления упаковок, находящихся под давлением, или другие удобные средства доставки аэрозольных спреев. Упаковки, находящиеся под давлением, могут содержать подходящий пропеллент, такой как дихлордифторметан, трихлордифторметан, дихлортетрафторэтан, диоксид углерода или другой подходящий газ. В случае применения аэрозоля, находящегося под давлением, можно использовать дозатор, т.е. клапан, отмеряющий определенное количество препарата. В альтернативном варианте для введения посредством ингаляции или инсуффляции (вдувания) фармацевтические препараты могут иметь форму сухой порошковой композиции, например смеси измельченного сухого соединения с подходящей порошковой основой, такой как лактоза или крахмал. Порошкообразная композиция может быть представлена в стандартной дозированной форме, например в капсулах, картриджах, желатиновых или блистерных упаковках, из которых можно вводить порошок при помощи ингалятора или инсуффлятора.

Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, подробно представленным выше, 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановая кислота может включать другие агенты, общепринятые в данной области и имеющие отношение к типу лекарственного препарата, о котором идет речь, например лекарственные составы, предназначенные для перорального введения, могут включать вкусовые/ароматизирующие агенты.

#### Лекарственные формы.

2-((3-(4-Цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту можно доставлять в везикулах, таких как липосомы. 2-((3-(4-Цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту также можно доставлять в организм в системе с контролируемым высвобождением, либо систему контролируемого высвобождения можно разместить в непосредственной близости от терапевтического агента. В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения можно использовать насос.

Описанные в настоящем документе фармацевтические композиции также могут содержать активный ингредиент в форме, пригодной для перорального применения, например в виде таблеток, пастилок, лепешек, водных или масляных супспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул, сиропов или эликсиров. Композиции, предназначенные для перорального применения, необязательно изготавливают в соответствии с известным способом, причем такие композиции могут содержать один или более агентов, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, вкусовых/ароматических агентов, красящих агентов и консервирующих агентов, которые включают в композиции для того, чтобы создать фармацевтически изысканные препараты с привлекательным вкусом. Таблетки содержат активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми наполнителями, которые удобно применять в производстве таблеток. Такими наполнителями могут быть, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия, гранулирующие и дезинтегрирующие агенты, такие как микрокристаллическая целлюлоза, кроскармеллоза натрия, кукурузный крахмал или альгиновая кислота, связующие агенты, например крахмал, желатин, поливинилпирролидон или камедь акации и смазочные агенты, например стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть непокрытыми или покрытыми на основе известных методик для маскировки вкуса лекарства или задержки его распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте, т.е. для обеспечения непрерывного действия на протяжении длительного времени. На-

пример, при необходимости может быть использован такой водорастворимый материал, маскирующий вкус, как гидроксипропилметилцеллюлоза или гидроксипропилцеллюлоза, или такой материал, продлевающий действие лекарства, как этилцеллюлоза или ацетобутират целлюлозы. Лекарственные формы для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например с карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, либо в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водорастворимым носителем, таким как полиэтиленгликоль, или с масляной средой, например с арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Водные суспензии содержат активный материал в смеси с наполнителями, подходящими для изготовления водных суспензий. Такие наполнители представляют собой суспендирующие агенты, например карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовую камедь и аравийскую камедь, диспергирующие или смачивающие агенты могут представлять собой встречающийся в природе фосфатид, например лецитин, или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например полиоксиэтиленстеарат, или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например гептадекаэтиленоксиэтанол, или продукты конденсации этиленоксида с неполными эфирами, полученными из жирных кислот, и гексита, например полиоксиэтиленсорбитмоноолеат, или продукты конденсации этиленоксида с неполными эфирами, полученными из жирных кислот, и ангидридов гексита, например полиэтиленсорбитанмоноолеат. Водные суспензии могут также содержать один или более консервантов, например этил- или *n*-пропил-*p*-гидроксибензоат, один или более красящих агентов, один или более ароматизирующих агентов, а также один или более подсластителей, таких как сахароза, сахарин или аспартам.

Подходящие фармацевтические носители включают инертные разбавители или наполнители, воду и различные органические растворители. Если желательно, фармацевтические композиции могут включать дополнительные ингредиенты, такие как вкусовые/ароматические добавки, связующие вещества, наполнители и т.п. Так, в таблетки для перорального введения, содержащие различные наполнители, например лимонную кислоту, можно также включать различные дезинтегрирующие вещества, такие как крахмал, альгиновая кислота и некоторые комплексные силикаты, а также связующие агенты, такие как сахароза, желатин и акация. В дополнение к этому, в целях таблетирования часто оказываются применимыми смазочные агенты, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк. Твердые композиции сходного типа также можно применять в мягких и твердых набивных желатиновых капсулах. Следовательно, предпочтительные материалы включают лактозу или молочный сахар и полиэтиленгликоли высокой молекулярной массы. Если для перорального введения желательны водные суспензии или эликсиры, то 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту можно объединять с различными подсластителями или вкусовыми/ароматизирующими агентами, красителями или пигментами, а также, если это желательно, с эмульгирующими агентами или суспендирующими агентами вместе с разбавителями, такими как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин, или их комбинациями.

Масляные суспензии можно получить, суспендируя активный ингредиент в растительном масле, например в арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, либо в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать сгущающий агент, например пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Для придания пероральному препаратору приятного вкуса в него можно добавлять подсластители и вкусовые/ароматизирующие агенты. Такие композиции можно консервировать, добавляя в них антиоксидант, такой как бутилированный гидроксианизол или  $\alpha$ -токоферол.

Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для приготовления водных суспензий при добавлении воды, содержат активный ингредиент в смеси с диспергирующим или смачивающим агентом, суспендирующим агентом и одним или более консервантом. Примеры подходящих диспергирующих или смачивающих агентов, а также суспендирующих агентов уже были приведены выше. В составе таких препаратов также могут быть представлены добавочные наполнители, например подсластители, вкусовые/ароматизирующие и красящие агенты.

Фармацевтические композиции также могут быть представлены в форме эмульсий типа "масло в воде". Масляная фаза может быть представлена растительным маслом, например оливковым маслом, арахисовым маслом, либо минеральным маслом, например жидким парафином или смесью этих масел. Подходящие эмульгирующие агенты могут представлять собой встречающиеся в природе фосфатиды, например соевый лецитин, сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гексита, например сорбитанмоноолеат, а также продукты конденсации указанных неполных эфиров с этиленоксидом, например полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Эмульсии также могут содержать подсластители, вкусовые/ароматизирующие агенты, консерванты и антиоксиданты. Сиропы и эликсиры могут содержать в своем составе подсластители, например глицерин, пропиленгликоль, сорбит или сахарозу. Такие препараты могут также содержать средство, уменьшающее раздражение, консервант, вкусовые/ароматизирующие, красящие агенты и антиоксидант.

Фармацевтические композиции могут быть представлены в форме стерильного водного раствора для инъекций. К числу приемлемых носителей и растворителей, которые можно использовать, относятся

вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Стерильный препарат для инъекций может также представлять собой стерильную инъекционную микроэмulsionь типа "масло в воде", активный ингредиент которой растворен в масляной фазе. Например, активный ингредиент сначала может быть растворен в смеси соевого масла и лецитина. Затем масляный раствор вводят в смесь воды и глицерина и подвергают обработке для получения микроэмulsionи. Инъекционные растворы или микроэмulsionи можно вводить в кровоток индивида посредством локальной болюсной инъекции. Альтернативно, может оказаться предпочтительным введение раствора или микроэмulsionи таким способом, который позволяет поддерживать постоянную циркулирующую концентрацию 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты. Для того чтобы обеспечить такую постоянную концентрацию, можно использовать устройство для непрерывной внутривенной подачи лекарства. Примером такого устройства является внутривенный насос Deltec CADD-PLUS™ модели 5400. Фармацевтические композиции могут быть представлены в форме стерильной инъекционной водной или масляной супензии для внутримышечного и подкожного введения. Такую супензию можно изготовить согласно известным в данной области способам, применяя подходящие диспергирующие или смачивающие агенты и супендирующие агенты, которые были упомянуты выше. Стерильный инъекционный препарат может также представлять собой стерильный раствор или стерильную супензию в нетоксичном разбавителе или растворителе, приемлемом для парентерального введения, например раствор в 1,3-бутандиоле. В дополнение к этому, в качестве растворителя или супендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое легкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. В дополнение к этому, применение в изготовлении инъекционных препаратов находят жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Фармацевтические композиции также можно вводить в форме суппозиториев для ректального введения лекарств. Такие композиции можно изготавливать, смешивая активный ингредиент с подходящим не раздражающим наполнителем, который находится в твердом состоянии при обычной температуре окружающей среды, но переходит в жидкое состояние после введения в прямую кишку, т.е. расплывается в прямой кишке и высвобождает активный компонент лекарства. Такие материалы включают масло какао, глицеринизированный желатин, гидрогенизированные растительные масла, смеси полиэтиленгликолей разного молекулярного веса, а также сложные эфиры жирных кислот и полиэтиленгликоля.

Для топического применения можно использовать кремы, жидкие мази, желе, растворы или супензии и т.д., содержащие 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту. При использовании в настоящем документе термин "топическое применение" может включать жидкости для полоскания рта и горла.

Фармацевтические композиции можно вводить в интраназальной форме посредством топического применения подходящих интраназальных носителей и устройств доставки или посредством трансдермальных способов, применяя трансдермальные кожные бляшки. При введении лекарства с помощью трансдермальной системы доставки, его дозирование, разумеется, будет непрерывным в отличие от перемежающегося на протяжении всей схемы введения лекарственного средства.

Лекарственные составы могут быть удобным образом представлены в стандартной дозированной форме и могут быть изготовлены любым из способов, хорошо известных в области фармации. Все способы включают стадию, в течение которой 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановая кислота либо ее фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, пролекарство или сольват ("активный ингредиент") вступает в ассоциацию с носителем, который содержит один или более вспомогательных ингредиентов. В общем, лекарственные составы готовят, равномерно и близко вводя активный ингредиент в ассоциацию с жидкими носителями или тонко измельченными твердыми носителями (либо с теми и другими), а затем при необходимости, придавая продукту нужную лекарственную форму.

#### Лекарственные дозированные формы.

Фармацевтическая композиция может быть представлена, например, в форме, пригодной для перорального применения, такой как таблетка, капсула, пилюля, порошок, лекарственные составы с замедленным высвобождением, раствор, супензия, в форме парентерального введения, такой как стерильный раствор, супензия или эмульсия, в форме, пригодной для топического введения, такой как жидккая мазь или крем, или в форме, пригодной для ректального введения, такой как суппозиторий.

Фармацевтическая композиция может быть представлена в стандартных дозированных формах, удобных для разового введения точных доз. Фармацевтическая композиция может включать общепринятый фармацевтический носитель или наполнитель, а также 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту, в качестве активного ингредиента. В дополнение к этому, она может включать другие лекарственные или фармацевтические агенты, носители, адьюванты и т.д. Типичные формы для парентерального введения включают растворы или супензии 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты в стерильных водных носителях, например в водных растворах пропиленгликоля или декстрозы. Такие лекарственные формы при желании можно соответствующим образом забуферивать.

#### Дозы.

Количество вводимой фармацевтической композиции, прежде всего, зависит от млекопитающего, подлежащего лечению. В тех случаях, когда фармацевтическую композицию вводят человеку, ежедневную дозировку обычно определяет лечащий врач, при этом доза варьируется в зависимости от возраста, пола, диеты, веса, общего состояния здоровья индивида, от его/ее реакции на лечение, от тяжести симптомов, от точных показаний к лечению или от патологического состояния, подлежащего лечению, от времени введения, способа введения, размещения композиции, скорости выведения, комбинации лекарств, а также в зависимости от экспертного решения лечащего врача. К тому же, в зависимости от патологического состояния и его тяжести может варьироваться способ введения. Предпочтительно, чтобы фармацевтическая композиция была представлена в стандартной дозированной форме. В такой форме препарат подразделен на стандартные дозы, каждая из которых содержит соответствующее количество активного компонента, например эффективное количество для достижения нужного результата. Определение правильной дозы в конкретной ситуации находится в компетенции квалифицированного специалиста. Обычно лечение начинают с относительно небольших доз, которые меньше оптимальной дозы 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты. После этого дозу понемногу увеличивают до тех пор, пока не будет достигнут оптимальный эффект в данных обстоятельствах. Для большего удобства общую суточную дозу можно разделить и, если это желательно, вводить по частям в течение дня. Количество и частота введения 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты, а также, если это применимо, применение других терапевтических средств и/или способов лечения должны регулироваться в зависимости от экспертной оценки лечащего клинициста (врача) с учетом тех факторов, которые были описаны выше. Таким образом, количество вводимой фармацевтической композиции может варьироваться в широких пределах.

Введение лекарства может осуществляться в количестве, составляющем менее чем около 50 мг/кг массы тела в день (вводимом в виде однократной дозы или разделенных доз). Конкретная терапевтическая доза может включать, например, менее чем около 1000 мг 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты и предпочтительно включает, например, менее чем около 250 мг. Количество 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты в стандартной дозе препарата может варьироваться или регулироваться от менее чем около 500 мг, предпочтительно от менее чем около 100 мг, более предпочтительно от менее чем около 50 мг или от менее чем 5 мг, в зависимости от определенного применения. В определенных обстоятельствах доза, выходящая за нижнюю границу вышеуказанного диапазона, может оказаться более чем достаточной, тогда как в других случаях можно без каких-либо вредных побочных эффектов применять гораздо большие дозы, например, подразделяя их на несколько меньших доз для введения в течение всего дня. При комбинаторных вариантах применения, в которых 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановая кислота не является единственным средством лечения, может представиться возможность введения меньшего количества соединения при сохранении терапевтического или профилактического эффекта.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту вводят один раз в день. В других вариантах осуществления настоящего изобретения 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту вводят с едой. В других вариантах осуществления настоящего изобретения 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту вводят без еды. Терапевтическое дозирование 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты описано в разделе "Способы снижения сывороточных уровней мочевой кислоты", а также для лечения любого из описанных в настоящем документе заболеваний могут быть использованы примеры.

#### Комбинированные терапии.

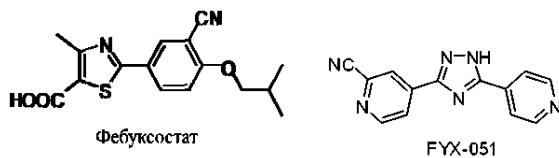
2-((3-(4-Цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту либо ее фармацевтически приемлемую соль, сольват, полиморф, сложный эфир, таутомер или пролекарство можно применять как единственное средство терапевтического лечения или в комбинации с другими лекарствами или способами терапии.

Например, терапевтическую эффективность можно повысить посредством введения адьюванта (т.е. адьювант, сам по себе, может обладать лишь минимальным терапевтическим эффектом, но при его комбинировании с другим терапевтическим агентом общая терапевтическая польза для индивида возрастает). Либо, только в качестве примера, пользу для индивида можно увеличить посредством введения 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты в сочетании с другим терапевтическим средством (также по определенной схеме лечения), которое также дает лечебный эффект. Только в качестве примера, при лечении подагры усиление лечебного эффекта может произойти в результате дополнительного назначения индивиду другого терапевтического средства против подагры. Или, дополнительное лечение или лечения могут включать, но не ограничиваясь ими, физиотерапию, психотерапию, лучевую терапию, наложение компрессов на больную область, отдых, изменение диеты и т.д. Независимо от заболевания, расстройства или патологического состояния, подлежащего лечению, общий полезный эффект для индивида может представлять собой аддитивный эффект двух видов терапии или тел-

рапевтических средств, либо может представлять собой синергический полезный эффект.

В тех случаях, когда 2-((3-(4-цианонафтиалин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту вводят в комбинации с другими терапевтическими средствами, нет необходимости вводить 2-((3-(4-цианонафтиалин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту в одной фармацевтической композиции с другими терапевтическими средствами, кроме того, возможно, что в связи с разными физическими и химическими характеристиками, их следует вводить разными способами. Например, 2-((3-(4-цианонафтиалин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту можно вводить перорально для создания и поддержания их определенного уровня в крови, тогда как другой терапевтический агент можно вводить внутривенно. Так, 2-((3-(4-цианонафтиалин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту можно вводить параллельно (например, одновременно, по существу одновременно или в рамках единого протокола лечения), последовательно или дозируя раздельно с другими терапевтическими средствами. Первоначальное введение можно осуществлять в соответствии с утвержденными протоколами, известными в данной области знаний, а затем, основываясь наблюдаемых эффектах, компетентный клиницист может модифицировать дозы, способы введения и время введения лекарств.

Индивидуальный выбор соединения и другого терапевтического агента будет зависеть от диагноза, установленного лечащим врачом, от его экспертной оценки общего состояния здоровья индивида и от соответствующего протокола лечения. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения дополнительное средство представляет собой ингибитор URAT 1, ингибитор ксантиноксидазы, ксантиндегидрогеназу, ингибитор ксантиноксидоредуктазы, ингибитор пуриновой нуклеозидфосфорилазы (PNP), ингибитор переносчика мочевой кислоты, ингибитор переносчика глюкозы (GLUT), ингибитор GLUT-9, переносчик растворенных веществ семейства 2, ингибитор члена 9 (SLC2A9), ингибитор переносчика органических анионов (OAT), ингибитор OAT-4 или их комбинации. В определенных условиях URAT 1 является ионообменником, опосредующим транспортировку урата. В определенных условиях URAT 1 опосредует транспортировку уратов в проксимальных канальцах. В определенных условиях URAT 1 обменивает урат в проксимальном канальце на лактат и никотинат. В определенных условиях ксантиноксидаза окисляет гипоксантин до ксантина и далее до мочевой кислоты. В определенных условиях ксантиндегидрогеназа катализирует превращение ксантина,  $\text{NAD}^+$  и  $\text{H}_2\text{O}$  в урат,  $\text{NADH}$  и  $\text{H}^+$ . В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения дополнительный агент представляет собой 2-((5-бром-4-(4-циклогексил-1-нафтилил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио) уксусную кислоту, аллопуринол, фебуксостат (2-(3-циано-4-изобутиоксифенил)-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту), FYX-051 (4-(5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,4] триазол-3-ил)пиридин-2-карбонитрил), пробенецид, сульфиниразон, бензбромарон, ацетаминофен, стероиды, нестероидные противовоспалительные препараты (NSAID), адренокортикотропный гормон (АСТН), колхицин, глюокортикоид, андроген, ингибитор COX-2, агонист PPAR, напроксен, севеламер, сибутамин, троглитазон, проглитазон, другой агент, понижающий уровень мочевой кислоты, лосартан, фиброевую кислоту, бензиодарон, салицилат, амлодипин, витамин С или их комбинации.



## Заболевания.

В настоящем документе описаны способы лечения заболевания у индивида, страдающего указанным заболеванием, которые заключаются во введении указанному индивиду эффективного количества 2-((3-(4-цианонафтиалин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват, полиморф, сложный эфир, таутомер или пролекарство.

В настоящем документе также описаны способы предупреждения или задержки начала заболевания у индивида, имеющего повышенный риск развития указанного заболевания, причем данные способы заключаются во введении указанному индивиду эффективного для предупреждения или задержки начала указанного заболевания количества композиции, содержащей 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват, полиморф, сложный эфир, таутомер или пролекарство. Далее в настоящем документе описаны способы профилактики или лечения любого заболевания или расстройства, при котором определенную роль играет аномальный уровень мочевой кислоты, включая, но не ограничиваясь ими, гиперурикемию, подагру, подагрический артрит, воспалительный артрит, заболевание почек, нефролитиаз (камни в почках), воспаление сустава, отложение кристаллов урата в суставах, уролитиаз (камнеобразование в мочевом тракте), отложение кристаллов урата в почечной паренхиме, синдром Леша-Найяна, синдром Келли-Сигмилера, обострение подагры, узелковую подагру, почечную недостаточность либо их комбинации у человека или другого млекопитающего. Раскрытие в настоящем документе способы распространяются на применение 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты в производстве медикамента для лечения таких заболеваний или расстройств. Далее раскрытие в настоящем документе способы распространяются на введение человеку эффективного количества 2-((3-(4-цианонафталин-1-

ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты для лечения любого такого заболевания или расстройства.

Индивиды, которые можно лечить 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислотой или ее фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром, пролекарством, сольватом, гидратом или их производными, в соответствии со способами по данному изобретению, включают, например, индивидов, которым был поставлен диагноз подагры, подагрического артрита, воспалительного артрита, заболевания почек, нефролитиаза (камней в почках), воспаления сустава, отложения кристаллов урата в суставах, уролитиаза (камнеобразования в мочевом тракте), отложения кристаллов урата в почечной паренхиме, синдрома Леша-Найяна, синдрома Келли-Сигмиллера, обострения подагры, узелковой подагры, почечной недостаточности или их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения индивиду с аномальным уровнем мочевой кислоты вводят количество 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты, достаточное для модуляции аномального уровня мочевой кислоты (например, до приемлемого с медицинской точки зрения уровня). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения индивид, получающий лечение 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислотой, проявляет аномальные уровни мочевой кислоты, при этом уровень мочевой кислоты в крови превышает допустимый с медицинской точки зрения диапазон (т.е. имеет место гиперурикемия). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения индивид, получающий лечение 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислотой, проявляет аномальные уровни мочевой кислоты, при этом уровень мочевой кислоты в крови превышает 360 мкмоль/л (6 мг/дл) для лиц женского пола или 400 мкмоль/л (6,8 мг/дл) для лиц мужского пола. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения индивид, получающий лечение 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислотой, проявляет аномальные уровни мочевой кислоты, при этом уровень мочевой кислоты в моче превышает 800 мг/день (для лиц мужского пола) и 750 мг/день (для лиц женского пола).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения индивид, получающий лечение 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислотой, (1) проявляет аномальные уровни мочевой кислоты и (2) страдает сердечно-сосудистым заболеванием. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения индивид, получающий лечение 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислотой, (1) проявляет аномальные уровни мочевой кислоты и (2) страдает аневризмой, стенокардией, атеросклерозом, инсультом, цереброваскулярным заболеванием, застойной сердечной недостаточностью, болезнью коронарных артерий и/или инфарктом миокарда. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения индивид, получающий лечение 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислотой, (1) проявляет аномальные уровни мочевой кислоты, и (2) проявляет (а) уровень С-реактивного белка (CRP) выше чем около 3,0 мг/л; (б) уровни гомоцистеина выше чем около 15,9 ммоль/л; (с) уровни LDL выше чем около 160 мг/дл; (д) уровни HDL ниже чем около 40 мг/дл и/или (е) уровни креатинина в сыворотке выше чем около 1,5 мг/дл.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения индивид, получающий лечение 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислотой, (1) проявляет аномальные уровни мочевой кислоты и (2) страдает диабетом. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения индивид, получающий лечение 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислотой, (1) проявляет аномальные уровни мочевой кислоты и (2) страдает диабетом типа I. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения индивид, получающий лечение 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислотой, (1) проявляет аномальные уровни мочевой кислоты и (2) страдает диабетом типа II. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения индивид, получающий лечение 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислотой, (1) проявляет аномальные уровни мочевой кислоты и (2) страдает потерей бета-клеток островков Лангерганса в поджелудочной железе. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения индивид, получающий лечение 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислотой, (1) проявляет аномальные уровни мочевой кислоты и (2) страдает инсулино-резистентностью и/или пониженной чувствительностью к инсулину. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения индивид, получающий лечение 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислотой, (1) проявляет аномальные уровни мочевой кислоты и (2) проявляет (а) уровень глюкозы в плазме натощак  $\geq 126$  мг/дл; (б) уровень глюкозы в плазме  $\geq 200$  мг/дл через 2 ч после начала теста на толерантность к глюкозе и/или (с) симптомы гипергликемии и бессистемный уровень глюкозы в плазме  $\geq 200$  мг/дл (11,1 ммоль/л).

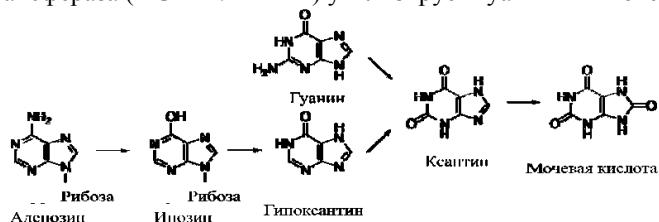
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения индивид, получающий лечение 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислотой, (1) проявляет аномальные

уровни мочевой кислоты и (2) страдает метаболическим синдромом. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, индивид, получающий лечение 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислотой, (1) проявляет аномальные уровни мочевой кислоты и (2) страдает (а) сахарным диабетом, нарушением толерантности к глюкозе, нарушением уровня глюкозы натощак и/или инсулинерезистентностью, (б) как минимум двумя из следующих нарушений: (i) артериальное давление:  $\geq 140/90$  мм рт. ст., (ii) дислипидемия: триглицериды (TG):  $\geq 1,695$  ммоль/л и холестериновая фракция липопротеидов высокой плотности (HDL-C)  $\leq 0,9$  ммоль/л (мужчины),  $\leq 1,0$  ммоль/л (женщины), (iii) центральное ожирение: соотношение талия:бедро более 0,90 (мужчины), более 0,85 (женщины) и/или индекс массы тела более 30 кг/м, а также (iv) микроальбуминурия: скорость выведения альбумина с мочой  $\geq 20$  мг/мин или соотношение альбумин: креатинин  $\geq 30$  мг/г. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения индивид, получающий лечение 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислотой, (1) проявляет аномальные уровни мочевой кислоты и (2) страдает (а) инсулинерезистентностью (т.е. вершина значения инсулина натощак 25% у лиц, не страдающих диабетом) (б) как минимум двумя из следующих нарушений: (i) центральное ожирение: окружность талии  $\geq 94$  см (мужчины),  $\geq 80$  см (женщины), (ii) дислипидемия: TG  $\geq 2,0$  ммоль/л и/или HDL-C  $\leq 1,0$  ммоль/л либо лечение по поводу дислипидемии, (iii) гипертензия: артериальное давление  $\geq 140/90$  мм рт. ст. или прием гипотензивных лекарств, (iv) уровень глюкозы в плазме натощак  $\geq 6,1$  ммоль/л. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения индивид, получающий лечение 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислотой, (1) проявляет аномальные уровни мочевой кислоты, и (2) проявляет как минимум три из следующих нарушений: (а) увеличенная окружность талии:  $\geq 40$  дюймов (мужчины) и 35 дюймов (женщины), (б) повышенный уровень триглицеридов: более 150 мг/дл, (с) пониженный уровень HDL: менее 40 мг/дл (мужчины) и менее 50 мг/дл (женщины), (д) повышенное артериальное давление:  $\geq 130/85$  мм рт. ст. или прием гипотензивных лекарств, (е) повышенный уровень глюкозы натощак:  $\geq 100$  мг/дл (5,6 ммоль/л) или прием лекарств по поводу гипергликемии.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения индивид, получающий лечение 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислотой, (1) проявляет аномальные уровни мочевой кислоты и (2) страдает заболеванием почек или почечной недостаточностью. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения индивид, получающий лечение раскрытыми в настоящем документе соединениями, (1) проявляет аномальный уровень мочевой кислоты и (2) страдает олигурией (уменьшенной выработкой мочи). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения индивид, получающий лечение раскрытыми в настоящем документе соединениями, (1) проявляет аномальный уровень мочевой кислоты и (2) вырабатывает менее 400 мл мочи в день (взрослые), вырабатывает менее 0,5 мл/кг/ч мочи (дети) или вырабатывает менее 1 мл/кг/ч мочи (младенцы).

#### Мочевая кислота.

В определенных условиях пурины (аденин, гуанин), происходящие из кругооборота пищи и тканей (клеточные нуклеотиды, подверженные непрерывному кругообороту), катализируются в организме человека до конечного продукта их окисления, мочевой кислоты. В определенных условиях гуанин окисляется до ксантина, который, в свою очередь, далее окисляется до мочевой кислоты под воздействием ксантинооксидазы, а аденоzin превращается в инозин, который далее окисляется до гипоксантина. В определенных условиях ксантинооксидаза окисляет гипоксантина до ксантина и далее до мочевой кислоты. В определенных условиях, как часть обращенного процесса, фермент гипоксантин-гуанинфосфорилтрансфераза (HGPRT/ГГФРТ) утилизирует гуанин и гипоксантин.



В определенных условиях кето-форма мочевой кислоты находится в равновесии с енольной формой, которая утрачивает протон при физиологическом уровне pH, образуя урат. В определенных условиях (например, при параметрах сыворотки (pH 7,40, 37°C)) около 98% мочевой кислоты ионизируется в соль (мононатрия урат). В определенных условиях урат представляет собой сильный восстанавливающий агент и мощный антиоксидант. У человека около половины антиоксидантной способности плазмы приходится на мочевую кислоту.



В определенных условиях большая часть мочевой кислоты растворяется в крови и проходит в поч-

ки, где она экскретируется посредством гломерулярной фильтрации и тубулярной секреции. В определенных условиях значительная часть мочевой кислоты реабсорбируется почечными канальцами. Одна из специфических особенностей транспортной системы мочевой кислоты заключается в том, что, хотя результативной активностью тубулярной функции является реабсорбция мочевой кислоты, молекула как секретируется, так и реабсорбируется во время прохождения через нефронт. В определенных условиях в сегментах S1 и S3 проксимальных канальцев преобладает реабсорбция, а в сегменте S2 преобладает секреция. В определенных условиях двунаправленный транспорт приводит к тому, что лекарства, подавляющие транспортировку мочевой кислоты, скорее понижают, чем повышают экскрецию мочевой кислоты, что уменьшает их терапевтическую полезность. В определенных условиях нормальный уровень мочевой кислоты у взрослого человека ( $5,1 \pm 0,93$  мг/дл) близок к пределам растворимости урата ( $\sim 7$  мг/дл при  $37^{\circ}\text{C}$ ), что создает хрупкий физиологический баланс урата. В определенных условиях предел нормы мочевой кислоты для женщин составляет около 1 мг/дл, что несколько ниже соответствующего показателя для мужчин.

#### Гиперурикемия.

В определенных условиях гиперурикемия характеризуется превышением нормального уровня мочевой кислоты в крови, стабильно сохраняющимся на протяжении длительного периода времени. В определенных условиях повышенный уровень урата в крови может представлять собой результат усиленной выработки мочевой кислоты ( $\sim 10\text{--}20\%$ ) и/или ее пониженной экскреции почками ( $\sim 80\text{--}90\%$ ). В определенных условиях причины гиперурикемии могут включать

ожирение/избыточный вес;

чрезмерное употребление алкоголя;

избыточное потребление пуринов с пищей (такие продукты, как моллюски, икра, гребешки, чечевица, бобы и красное мясо, особенно ливер - мозг, почки, рубец, печень);

некоторые лекарства, включая аспирин в малых дозах, диуретики, ниацин, цилоспорин, пиразинамид, этамбутол, некоторые лекарства, снижающие высокое артериальное давление и некоторые химиотерапевтические средства против рака, иммунодепрессанты и цитотоксические агенты;

специфические болезненные состояния, особенно связанные с высокой скоростью обновления клеточной популяции (такие как злокачественные опухоли, лейкозы, лимфома или псориаз), а также болезни с повышенным артериальным давлением, нарушения, связанные с гемоглобином, гемолитическая анемия, серповидно-клеточная анемия, различные нефропатии, миелопролиферативные и лимфопролиферативные расстройства, гиперпаратиреоз, почечное заболевание, патологические состояния, связанные с инсулинерезистентностью, сахарный диабет, реципиенты при трансплантации и, возможно, заболевание сердца;

наследственные дефекты ферментов;

нарушенная почечная функция (например, усиленный кругооборот АИФ, пониженная гломерулярная фильтрация урата);

контакт со свинцом (сатурнозм или "свинцовая подагра").

В некоторых случаях гиперурикемия может быть бессимптомной, несмотря на ее связь со следующими патологическими состояниями:

подагра;

подагрический артрит;

мочекислые камни в мочевом тракте (уролитиаз);

отложения мочевой кислоты в мягких тканях (подагрические узлы);

отложения мочевой кислоты в почках (мочекислая нефропатия);

нарушенная почечная функция, возможно, ведущая к острой и хронической почечной недостаточности.

Подагра.

Распространение.

Частота подагры в последние два десятилетия возросла, и в Соединенных Штатах Америки этой болезнью поражено до 2,7% населения в возрасте 20 лет и старше, что в общей сложности составляет более 5,1 миллиона взрослых американцев.

Подагрой чаще страдают мужчины, чем женщины (3,8% или 3,4 миллиона мужчин и 1,6% или 1,7 миллиона женщин), пик заболеваемости приходится на мужчин, достигших 40- и 50-летнего возраста (хотя приступы подагры могут наблюдаться после полового созревания, когда происходит повышение уровня мочевой кислоты). В период с 1990 по 1999 гг. наблюдалось увеличение распространения подагры с 2,9 до 5,2 на 1000 человек, причем наибольший рост заболеваемости пришелся на ту часть населения, которая достигла 65-летнего возраста. У женщин приступы подагры чаще наблюдаются в постклиматерическом возрасте. В некоторых случаях подагра является одной из наиболее распространенных форм артрита, и на ее долю приходится около 5% всех случаев артрита. В определенных условиях у 10-18% лиц, страдающих подагрой, наблюдаются почечная недостаточность и уролитиаз, которые являются частыми причинами заболеваемости и смертности, связанными с этим заболеванием.

Основные причины.

В большинстве случаев подагра связана с гиперурикемией. В некоторых случаях у индивидов, страдающих подагрой, из организма выводится около на 40% меньше мочевой кислоты, чем у индивидов без подагры при любой данной концентрации урата в плазме. В некоторых случаях уровень урата увеличивается до тех пор, пока не будет достигнута точка насыщения. В некоторых случаях при достижении точки насыщения происходит выпадение кристаллического осадка урата. В некоторых случаях кристаллы затвердевают, образуя в суставах и коже кристаллические отложения (подагрические узелки или тофусы), которые вызывают воспаление суставов (артрит). В некоторых случаях отложения образуются в синовиальной жидкости (синовиальной жидкости) и/или выстилке суставов (синовиальной выстилке). Наиболее частыми областями таких отложений являются большой палец ноги, стопа, лодыжки и кисти рук (относительно редкие области отложений включают уши и глаза). В некоторых случаях кожа вокруг пораженного сустава становится красной и блестящей, при этом пораженный участок становится более чувствительным и болезненным при прикосновении. В некоторых случаях частота приступов подагры увеличивается. В некоторых случаях при отсутствии лечения острые приступы подагры приводят к стойкому повреждению сустава и последующей инвалидности. В некоторых случаях тканевые отложения урата приводят к острому воспалительному артриту, хроническому артриту, отложениям кристаллов урата в почечной паренхиме и уролитиазу. В некоторых случаях частота подагрического артрита возрастает в 5 раз у лиц с уровнем урата в сыворотке от 7 до 8,9 мг/дл и до 50 раз у лиц с уровнем, составляющим более 9 мг/дл (530 мкмоль/л). В некоторых случаях у лиц с подагрой развивается почечная недостаточность и конечная стадия почечного заболевания (т.е. "подагрическая нефропатия"). В некоторых случаях подагрическая нефропатия характеризуется хронической интерстициальной нефропатией, которой способствует медуллярное отложение мононатрия урата.

В некоторых случаях подагра включает болезненные приступы острого моноартикулярного воспалительного артрита, отложение кристаллов урата в суставах, отложение кристаллов урата в почечной паренхиме, уролитиаз (образование камней в мочевом тракте) и нефролитиаз (образование камней в почках). В некоторых случаях наблюдается вторичная подагра у больных, страдающих раком, особенно лейкозом, и у лиц с другими заболеваниями крови (например, полицитемией, миелоидной метаплазией и т.д.)

#### Симптомы.

В некоторых случаях приступы подагры развиваются очень быстро, причем первый приступ часто возникает ночью. В некоторых случаях симптомы включают внезапную тяжелую суставную боль и крайне выраженную болезненную чувствительность в области пораженного сустава, опухание сустава и блестящую красную или пурпурную кожу вокруг сустава. В некоторых случаях приступы возникают нечасто, продолжаются по 5-10 дней, причем в промежутках между приступами никаких симптомов заболевания не наблюдается. В некоторых случаях приступы становятся более частыми и могут продолжаться дольше, особенно, если никаких мер по поводу заболевания не принимается. В некоторых случаях приступы болезни повреждают пораженные суставы, приводя к их ригидности, опуханию, ограничению движений и/или постоянной легкой или умеренной боли.

#### Лечение.

В некоторых случаях подагру лечат, понижая выработку мочевой кислоты. В некоторых случаях подагру лечат, увеличивая экскрецию мочевой кислоты. В некоторых случаях для лечения подагры применяют ингибиторы URAT 1, ксантинооксидазы, ксантиндегидрогеназы, ксантинооксидоредуктазы, ингибитор нуклеозидфосфорилазы (PNP), ингибитор переносчика мочевой кислоты, ингибитор переносчика глюкозы (GLUT), ингибитор GLUT-9, переносчик растворенных веществ семейства 2 (транспортер облегченной диффузии глюкозы), ингибитор белка member 9 (SLC2A9), ингибитор переносчика органических анионов (OAT), ингибитор OAT-4 или их комбинации. В общем, целями лечения подагры являются: i) уменьшение боли, опухания суставов и продолжительности острого приступа, а также ii) предупреждение дальнейших приступов и повреждения суставов.

В некоторых случаях приступы подагры успешно лечат, применяя комбинацию разных способов лечения. В некоторых случаях подагра представляет собой одну из наиболее поддающихся лечению форм артрита.

#### i) Лечение приступа подагры.

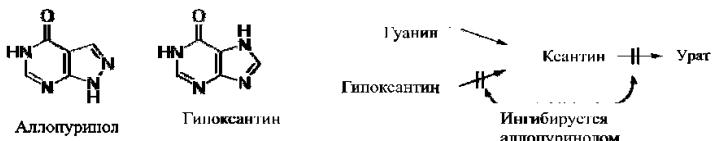
В некоторых случаях боль и опухание, связанные с острым приступом подагры, можно подавлять такими лекарствами, как ацетаминофен, стероиды, нестероидные противовоспалительные препараты (NSAID), адренокортикоидный гормон (АКТГ) или колхицин. В некоторых случаях правильное медикаментозное лечение подавляет подагру в течение 12-24 ч, и через несколько дней после этого лечение можно прекратить. В некоторых случаях медикаментозное лечение применяют в сочетании с покоям, обильным потреблением жидкости, ледяными обертываниями, поднятием и/или защитой пораженной области (областей). В некоторых случаях вышеуказанные приемы лечения не предупреждают последующих приступов и не влияют на причины нарушений метаболизма мочевой кислоты.

#### ii) Предупреждение дальнейших приступов.

В некоторых случаях с целью предупреждения дальнейших приступов подагры стараются снизить уровень мочевой кислоты в сыворотке до таких значений, которые меньше уровня насыщения. В некото-

вых случаях это достигается посредством снижения выработки мочевой кислоты (например, при назначении аллопуринола) или посредством увеличения экскреции мочевой кислоты при назначении урикозурических средств (например, пробенецида, сульфинпиразона, бензбромарона).

В некоторых случаях аллопуринол подавляет образование мочевой кислоты, приводя к снижению ее уровня как в сыворотке, так и в моче, причем такое лечение становится полностью эффективным через 2-3 месяца.



В определенных условиях аллопуринол является структурным аналогом гипоксантина (отличаясь только перемещением атомов углерода и азота в положения 7 и 8), подавляющим действие ксантинооксидазы, фермента, ответственного за превращение гипоксантина в ксантина, а ксантина в мочевую кислоту. В определенных условиях он метаболизируется, превращаясь в соответствующий аналог ксантина, аллоксантин (оксипуринол), который также является ингибитором ксантинооксидазы. В некоторых случаях аллоксантин, хотя и является более мощным ингибитором ксантинооксидазы, менее приемлем фармацевтически из-за его низкой биологической доступности при пероральном введении. Сообщалось о том, что в некоторых случаях применение аллопуринола сопровождалось летальными реакциями вследствие гиперчувствительности, подавления костного мозга, гепатита и васкулита. В некоторых случаях частота побочных эффектов может достигать в общей сложности 20% от общего числа лиц, получающих лечение этим лекарством. За последние два десятка лет, прошедших после появления аллопуринола, в лечении нарушений метаболизма мочевой кислоты существенного прогресса достигнуто не было.

В некоторых случаях экскрецию мочевой кислоты усиливают урикозурические агенты (например, пробенецид, сульфинпиразон и бензбромарон). В некоторых случаях пробенецид вызывает увеличение секреции мочевой кислоты почечными канальцами, а при длительном применении мобилизует запасы урата в организме. В некоторых случаях у 25-50% лиц, получавших лечение пробенецидом, не удавалось достичь снижения уровня мочевой кислоты до величин, составляющих менее 6 мг/дл. В некоторых случаях нечувствительность к пробенециду обусловлена непереносимостью лекарства, сопутствующим приемом салицилатов и почечной недостаточностью. В некоторых случаях непереносимость пробенецида развивается у трети лиц, получающих такое лечение. В некоторых случаях введение урикозурических средств также приводит к развитию камней в мочевом тракте, желудочно-кишечной непроходимости, желтухи и анемии.

Сатурнозм или "свинцовая подагра".

В некоторых случаях чрезмерный контакт со свинцом (свинцовое отравление или сатурнозм) приводит к "свинцовой подагре", т.е. гиперурикемии, индуцированной свинцом вследствие подавления свинцом тубулярного транспорта урата, приводящего к снижению почечной экскреции мочевой кислоты. В определенных условиях подагра развивается более чем у 50% лиц со свинцовой нефропатией. В ряде случаев острые приступы свинцовой подагры чаще затрагивают коленный сустав, чем большой палец ноги. В ряде случаев почечное заболевание наблюдается чаще и протекает тяжелее при свинцовой подагре, чем при первичной подагре. В определенных условиях лечение состоит в исключении дальнейшего контакта индивида со свинцом, в применении хелатообразующих агентов для выведения свинца, а также в подавлении острого подагрического артрита и гиперурикемии. В ряде случаев свинцовая подагра характеризуется менее частыми приступами, чем первичная подагра. В некоторых случаях подагра, связанная со свинцом, поражает женщин предклиматического возраста, т.е. ту часть населения, в которой подагра, не связанная со свинцом, встречается относительно редко.

Синдром Леша-Найяна.

В некоторых случаях синдром Леша-Найяна (LNS или синдром Найяна) поражает около одного из 100000 живорожденных детей. В некоторых случаях причиной LNS является недостаточность фермента гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы (HGPRT/ГГФРТ). В некоторых случаях LNS представляет собой X-сцепленное рецессивное заболевание. В некоторых случаях LNS представлен у младенцев мужского пола уже при рождении. В некоторых случаях это заболевание приводит к тяжелой подагре, плохой работе мышц и умственной отсталости средней степени, которые проявляются на первом году жизни. В некоторых случаях это заболевание также приводит к аутоагрессивному поведению, т.е. нанесению повреждений самому себе (например, к прикусыванию губ и пальцев, к частым ударам головой), что начинается на втором году жизни. В ряде случаев заболевание также приводит к опуханию суставов подагрического типа и тяжелым осложнениям в почках. В некоторых случаях заболевание сопровождается неврологическими симптомами, включая грифасы лица, непроизвольные движения (атетоз) и повторяющиеся движения рук и ног, похожие на проявления болезни Гентингтона. Прогноз для больных с LNS плохой. Как правило, ожидаемая продолжительность жизни у нелеченых больных с LNS составляет менее 5 лет. В определенных случаях ожидаемая продолжительность жизни больных с LNS при лечении составляет около 40 лет.

### Гиперурикемия и другие заболевания.

В некоторых случаях гиперурикемия наблюдается у лиц с сердечно-сосудистым заболеванием (CVD) и/или почечным заболеванием. В некоторых случаях гиперурикемия наблюдается у лиц с предрасположенностью к гипертонии, гипертонией, повышенной проксимальной реабсорбцией натрия, микроальбуминурией, протеинурией, болезнью почек, ожирением, гипертриглицеридемией, низким уровнем холестериновой фракции липопротеидов высокой плотности, гиперинсулинемией, гиперлептинемией, гипоадипонектинемией, болезнью периферических, сонных и коронарных артерий, атеросклерозом, застойной сердечной недостаточностью, инсультом, синдромом опухолевого лизиса, эндотелиальной дисфункцией, окислительным стрессом, повышенным уровнем ренина, повышенным уровнем эндотелина и/или повышенным уровнем С-реактивного белка. В некоторых случаях гиперурикемия наблюдается у лиц с ожирением (например, центральным ожирением), высоким артериальным давлением, гиперлипидемией и/или нарушением уровня глюкозы натощак. В некоторых случаях гиперурикемия наблюдается у лиц с метаболическим синдромом. В некоторых случаях подагрический артрит указывает на повышенный риск острого инфаркта миокарда. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения введение 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты индивиду применяют для снижения вероятности клинических проявлений заболевания или патологического состояния, связанного с гиперурикемией, включая, но не ограничиваясь ими, предрасположенность к гипертонии, гипертонию, повышенную проксимальную реабсорбцию натрия, микроальбуминурию, протеинурию, болезнь почек, ожирение, гипертриглицеридемию, низкий уровень холестериновой фракции липопротеидов высокой плотности, гиперинсулинемию, гиперлептинемию, гипоадипонектинемию, болезнь периферических, сонных и коронарных артерий, атеросклероз, застенную сердечную недостаточность, инсульт, синдром опухолевого лизиса, эндотелиальную дисфункцию, окислительный стресс, повышенный уровень ренина, повышенный уровень эндотелина и/или повышенный уровень С-реактивного белка.

Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу лечения или профилактики патологического состояния, характеризующегося аномальными уровнями мочевой кислоты в ткани или органе у индивида, содержащему введение индивиду эффективного количества 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты. Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу, где патологическое состояние представляет собой подагру, рецидив подагры, подагрический артрит, гиперурикемию, гипертонию, сердечно-сосудистое заболевание, ишемическую болезнь сердца, синдром Леша-Найяна, синдром Келли-Сигмиллера, болезнь почек, камни в почках, почечную недостаточность, воспаление суставов, артрит, мочекаменную болезнь, свинцовое отравление, гиперпаратиреоз, псориаз, саркоидоз, недостаточность гипоксантин-гуанин-fosфорибозилтрансферазы (HPRT) или их комбинацию. Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу, где патологическое состояние представляет собой подагру.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу, дополнительно содержащему введение второго средства, эффективного для лечения подагры. Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу, в котором второе средство представляет собой ингибитор URAT 1, ингибитор ксантиноксидазы, ксантиндегидрогеназу, ингибитор ксантиноксидоредуктазы или их комбинации. Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу, в котором второе средство представляет собой 2-((5-бром-4-(4-циклогексил-1-нафтилил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)уксусную кислоту, аллопуринол, фебуксостат, FYX-051 или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту вводят индивиду, страдающему заболеванием или патологическим состоянием, требующим лечения соединением, которое обладает мочегонным эффектом. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту вводят индивиду, страдающему заболеванием или патологическим состоянием, требующим лечения соединением, которое обладает мочегонным эффектом, при этом мочегонное средство вызывает задержку урата в почках. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения заболевание или патологическое состояние представляет собой застенную сердечную недостаточность или гипертоническую болезнь.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения введение 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты индивиду применимо для улучшения подвижности или улучшения качества жизни. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения введение 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты индивиду можно использовать для лечения или уменьшения побочных эффектов лечения рака. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения введение 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты индивиду применимо для снижения почечной токсичности цисплатина.

### Способы снижения сывороточных уровней мочевой кислоты.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способам снижения сывороточных уровней мочевой кислоты при введении 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ снижения сывороточных уровней мочевой кислоты у млекопитающего содержит введение 2-(3-(4-



держит введение около 4 мг в день, около 3, около 2, около 1 или около 0,5 мг в день 2-((3-(4-цианоафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления способа снижения сывороточных уровней мочевой кислоты сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 0,5 мг/дл через 72 ч после введения 2-((3-(4-цианонафтиалин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты. В некоторых вариантах осуществления способа снижения сывороточных уровней мочевой кислоты сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 0,8 мг/дл через 72 ч после введения 2-((3-(4-цианонафтиалин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты. В некоторых вариантах осуществления способа снижения сывороточных уровней мочевой кислоты сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 1 мг/дл через 72 ч после введения 2-((3-(4-цианонафтиалин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты. В некоторых вариантах осуществления способа снижения сывороточных уровней мочевой кислоты сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 2 мг/дл через 72 ч после введения 2-((3-(4-цианонафтиалин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты. В некоторых вариантах осуществления способа снижения сывороточных уровней мочевой кислоты сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 3 мг/дл через 72 ч после введения 2-((3-(4-цианонафтиалин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления способа снижения сывороточных уровней мочевой кислоты сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 0,5 мг/дл через 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 72, 84, 96, 108 или 120 ч после введения 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты. В некоторых вариантах осуществления способа снижения сывороточных уровней мочевой кислоты сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 0,8 мг/дл через 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 72, 84, 96, 108 или 120 ч после введения 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты. В некоторых вариантах осуществления способа снижения сывороточных уровней мочевой кислоты сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 1 мг/дл через 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 72, 84, 96, 108 или 120 ч после введения 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты. В некоторых вариантах осуществления способа снижения сывороточных уровней мочевой кислоты сывороточные



ты снижаются на около 2 мг/дл через 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 72, 84, 96, 108 или 120 ч после введения 2-((3-(4-цианонафтиалин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты. В некоторых вариантах осуществления способа снижения сывороточных уровней мочевой кислоты сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются на около 3 мг/дл через 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 72, 84, 96, 108 или 120 ч после введения 2-((3-(4-цианонафтиалин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты. В некоторых вариантах осуществления способа снижения сывороточных уровней мочевой кислоты сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются на около 4 мг/дл через 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 72, 84, 96, 108 или 120 ч после введения 2-((3-(4-цианонафтиалин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления способа снижения сывороточных уровней мочевой кислоты сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются на около 10% от исходного уровня через 48 ч после введения 2-((3-(4-цианонафтиалин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты. В некоторых вариантах осуществления способа снижения сывороточных уровней мочевой кислоты сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 20% от исходного уровня через 48 ч после введения 2-((3-(4-цианонафтиалин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты. В некоторых вариантах осуществления способа снижения сывороточных уровней мочевой кислоты сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 30% от исходного уровня через 48 ч после введения 2-((3-(4-цианонафтиалин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты. В некоторых вариантах осуществления способа снижения сывороточных уровней мочевой кислоты сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 40% от исходного уровня через 48 ч после введения 2-((3-(4-цианонафтиалин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты. В некоторых вариантах осуществления способа снижения сывороточных уровней мочевой кислоты сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 50% от исходного уровня через 48 ч после введения 2-((3-(4-цианонафтиалин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты. В некоторых вариантах осуществления способа снижения сывороточных уровней мочевой кислоты сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 10, по меньшей мере на 20, по меньшей мере на 30, по меньшей мере на 40, по меньшей мере на 50 или по меньшей мере на 60% от исходного уровня через 48 ч после введения 2-((3-(4-цианонафтиалин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты.







метилпропановой кислоты. В некоторых вариантах осуществления способа снижения сывороточных уровней мочевой кислоты сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 15% от исходного уровня через 48 ч после введения около 1 мг 2-((3-(4-цианонафтилин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления способа снижения сывороточных уровней мочевой кислоты сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 8% от исходного уровня через 24 ч после введения около 2 мг 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты. В некоторых вариантах осуществления способа снижения сывороточных уровней мочевой кислоты сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 10% от исходного уровня через 24 ч после введения около 2 мг 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты. В некоторых вариантах осуществления способа снижения сывороточных уровней мочевой кислоты сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 15% от исходного уровня через 24 ч после введения около 2 мг 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты. В некоторых вариантах осуществления способа снижения сывороточных уровней мочевой кислоты сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 10% от исходного уровня через 48 ч после введения около 2 мг 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты. В некоторых вариантах осуществления способа снижения сывороточных уровней мочевой кислоты сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 15% от исходного уровня через 48 ч после введения около 2 мг 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты. В некоторых вариантах осуществления способа снижения сывороточных уровней мочевой кислоты сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 15% от исходного уровня через 72 ч после введения около 2 мг 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления способа снижения сывороточных уровней мочевой кислоты сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 20% от исходного уровня через 24 ч после введения около 5 мг 2-((3-(4-цианонафтиалин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты. В некоторых вариантах осуществления способа снижения сывороточных уровней мочевой кислоты сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 20% от исходного уровня 48 ч после введения около 5 мг 2-((3-(4-цианонафтиалин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты. В некоторых вариантах осуществления способа снижения сывороточных уровней мочевой кислоты сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 10% от исходного уровня через 72 ч после введения около 5 мг 2-((3-(4-цианонафтиалин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления способа снижения сывороточных уровней мочевой кислоты сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 40% от исходного уровня через 24 ч после введения около 20 мг 2-((3-(4-цианонафтиалин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты. В некоторых вариантах осуществления способа снижения сывороточных уровней мочевой кислоты сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 30% от исходного уровня через 48 ч после введения около 20 мг 2-((3-(4-цианонафтиалин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты. В некоторых вариантах осуществления способа снижения сывороточных уровней мочевой кислоты сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 20% от исходного уровня через 72 ч после введения около 20 мг 2-((3-(4-цианонафтиалин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления способа снижения сывороточных уровней мочевой кислоты сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 50% от исходного уровня через после введения около 40 мг 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты. В некоторых вариантах осуществления способа снижения сывороточных уровней мочевой кислоты сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 40% от исходного уровня через 48 ч после введения 40 мг 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты. В некоторых вариантах осуществления способа снижения сывороточных уровней мочевой кислоты сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 20% от исходного уровня 72 ч после введения около 40 мг 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты.

## Наборы.

Соединения, композиции и способы, описанные в настоящем документе, позволяют создавать наборы для лечения заболеваний/расстройств, которые также описаны в настоящем документе. Такие наборы содержат соединение, соединения или композиции, описанные в настоящем документе, которые находятся в контейнере, а также, в необязательном порядке, инструкции, разъясняющие применение набора в соответствии с различными способами и подходами, также описанными в настоящем документе. Такие наборы могут также включать информацию, такую как ссылки из научной литературы, материалы упаковочного вкладыша, результаты клинических испытаний и/или сводные данные по всем сведениям подобного рода, которые представляют или доказывают активность и/или преимущества композиции, и/или которые описывают дозирование, введение, побочные эффекты, лекарственные взаимодействия, а

также другую информацию, полезную для лиц, предоставляющих медицинскую помощь. Такая информация может быть основана на результатах различных исследований, например исследований на экспериментальных животных с использованием моделей *in vivo*, а также клинических испытаний на человеке. Наборы, описанные в настоящем документе, могут предоставляться медицинским работникам, включая врачей, медицинских сестер, фармацевтов, руководителей здравоохранения и т.д., а также продаваться в рыночном варианте и/или распространяться в качестве рекламы. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения наборы также могут продаваться в рыночном варианте непосредственно потребителям. 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту можно использовать для диагностики и в качестве реагентов для научных исследований. Например, 2-(3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту, либо самостоятельно, либо в комбинации с другими соединениями можно использовать в качестве инструментов при дифференциальных и/или комбинаторных анализах для выяснения характера экспрессии генов, экспрессируемых в клетках и тканях. В качестве одного неограничивающего примера характер экспрессии в клетках или тканях, подвергавшихся воздействию одного или более указанных соединений, сравнивают с контрольными клетками или тканями, не подвергшимися такому воздействию, а полученный характер экспрессии анализируют на дифференциальном уровне экспрессии генов с учетом принадлежности, например, к ассоциации с заболеванием, сигнальному пути, клеточной локализации, уровню экспрессии, размеру, структуре или функции исследуемых генов. Такие анализы можно проводить на стимулированных или не стимулированных клетках, а также в присутствии или при отсутствии других соединений, которые могут повлиять на характер экспрессии.

Помимо применимости для лечения человека, 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановая кислота и ее формулировки также применимы в ветеринарии для лечения домашних животных, экзотических животных и сельскохозяйственных животных, включая млекопитающих, грызунов и т.д. Более предпочтительные в этом аспекте животные включают лошадей, собак и кошек.

### Примеры

Примеры и препараты, приведенные ниже, дополнительно иллюстрируют настоящее изобретение и служат примерами. Объем настоящего изобретения не ограничивается каким-либо образом рамками следующих примеров.

Пример 1. Получение 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты.

2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту получали, как описано в предварительной заявке США на патент 61/355491 и PCT/US11/40585 и как описано ниже.

#### Стадия А.

Смесь 3-бром-4-хлорпиридина (10,0 г, 52 ммоль) и сульфида натрия (12,2 г, 156 ммоль) в ДМФ (100 мл) перемешивали при 130°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали в бане с ледяной водой, и водный HCl (6N, 45 мл) добавляют по каплям при интенсивном перемешивании. Полученную желтую пасту концентрировали с помощью ротационного выпаривания на водяной бане (80°C) до сухости. Полученное желтое твердое вещество экстрагировали метанолом (4×50 мл), и объединенные экстракты концентрировали с получением желтого твердого вещества (9,5 г, 96%).

#### Стадия В.

Смесь 3-бромпиридин-4-тиола (стадия А, 4,75 г, 25 ммоль), этил-2-бромизобутират (9,75 г, 50 ммоль) и карбоната натрия (7,95 г, 75 ммоль) в ДМФ (50 мл) перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между водой (100 мл) и этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали водой (2×100 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл). Водные промывки обратно экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией с нормальной фазой (0-25% этилацетат в градиенте гексана) с получением этил 2-(3-бромпиридин-4-тио)-2-метилпропаноата в виде бледно-желтого масла (6,6 г, 88%).

#### Стадия С.

К смеси (4-цианонафталин-1-ил)бороновой кислоты и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> добавляли раствор этил-2-(3-бромпиридин-4-тио)-2-метилпропаноата в THF, ацетонитрил и карбонат натрия. Полученную смесь дегазировали пропусканием азота в течение 1 мин и нагревали до 150°C в течение 30 мин при микроволновом облучении. Смесь загружали в загрузочный картридж ISCO и элюировали градиентом 0-100% этилацетата в гексане на колонке ISCO с получением этил-2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропаноата.

### Стадия D

Метанол и гидроксид натрия добавляли к этил 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропаноату и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Объем уменьшали на роторном испарителе. К остатку добавляли HCl (6 N водная) при перемешивании до pH 6, что приводит к образованию белого осадка, который выделяли фильтрованием. Твердое вещество промывали водой, сушили на воздухе и сушили в вакууме ( $P_2O_5$ ) в течение ночи с получением 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты.

$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  м.д. 13,22 (шир. с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,34-8,39 (м, 2H), 8,02 (дд,  $J$  = 7,2, 7,2 Гц, 1H), 7,74-7,79 (м, 2H), 7,60 (дд,  $J$  = 7,6, 7,6 Гц, 1H), 7,44-7,53 (м, 2H), 1,61 (с, 3H), 1,54 (с, 3H). МС (м/з), М+1,349,14.

### Пример 2. Оценка анализа URAT1-модели.

Эмбриональные почечные клетки человека HEK293 (ATCC# CRL-1573) размножали в питательной среде EMEM для тканевого культивирования в соответствии с описанием ATCC в атмосфере 5%  $CO_2$  и 95% воздуха. Трансфекции клеток HEK293 конструкцией URAT1-модели проводили с применением трансфекционного реактива L2000 (Invitrogen) в соответствии с описанием производителем. Спустя 24 ч трансфицированные клетки частями разносили по 10-см планшетам для культивирования тканей и выращивали 1 день, после чего среду заменяли свежей ростовой средой, содержащей G418 (Gibco) в конечной концентрации 0,5 мг/мл. Лекарственно-устойчивые колонии отбирали приблизительно через 8 дней, а затем тестировали их на активность транспортировки  $^{14}C$ -мочевой кислоты. Клетки HEK293/URAT1 разносили в покрытые поли-D-лизином 96-луночные планшеты с плотностью 125000 клеток на лунку.

Клетки оставляли для выращивания на ночь (от 20 до 26 ч) при 37°C в инкубаторе. Планшеты доводили до комнатной температуры, а среду однократно отмывали, используя 250 мкл промывочного буфера (125 глюконата натрия, 10 mM Нерес pH 7,3). 2-((3-(4-Цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту или носитель добавляли в аналитический буфер с меченой  $^{14}C$ -мочевой кислотой при конечной концентрации мочевой кислоты 125 мкМ с удельной активностью, равной 54 мКи/ммоль. Аналитический буфер содержал 125 mM глюконата натрия, 4,8 mM глюконата калия, 1,2 mM фосфата калия одноосновного, 1,2 mM сульфата магния, 1,3 ммоль глюконата кальция, 5,6 mM глюкозы, 25 mM НЕРЕС, pH 7,3. Планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 10 мин, а затем 3 раза отмывали 50 мкл промывочного буфера и еще 3 раза 250 мкл промывочного буфера. Добавляли сцинтилляционную жидкость Microscint 20 и инкубировали планшеты в течение ночи при комнатной температуре для уравновешивания. Затем проводили считывание планшетов на планшет-ридере Top-Count и определяли величину EC<sub>50</sub> (см. Enomoto et al., Nature, 2002, 417, 447-451 и Anzai et al., J. Biol. Chem, 2004, 279, 45942-45950.).

2-((3-(4-Цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту тестировали в соответствии с протоколом, описанным выше в отношении модели URAT-1. Величина EC<sub>50</sub> для 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановая кислота составляет  $\leq 0,05$  мкМ.

### Пример 3. Фаза I клинических испытаний с единичным дозированием.

2-((3-(4-Цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты была исследована в соответствии с клиническими испытаниями, описанными ниже.

#### Исследование.

Фаза I, рандомизированное, двойное слепое исследование с контролем плацебо для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики и предварительного пищевого эффекта единичных доз ингибитора URAT1 на здоровых взрослых добровольцах мужского пола.

#### Цели.

Для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики и урикоурических эффектов после перорального введения в виде единичных доз препарата таблетки и эффект пищи на биодоступность.

#### Исследовательский план/дизайн исследования.

Субъекты принимают единичную пероральную дозу активного препарата или плацебо в следующих дозах:

- группа 1: 2 мг (натощак);
- группа 2: 5 мг (натощак);
- группа 3: 5 мг (после еды);
- группа 4: 20 мг (натощак) [дозорное дозирование];
- группа 5: 20 мг (после еды);
- группа 6: 40 мг (натощак).

#### Детали исследования.

#### Субъекты.

48 субъектов в 6 дозовых группах, 8 субъектов на группу, разделили случайным образом (по принципу рандомизации) в отношении 3:1 для получения активного препарата (6/группу) или препарата плацебо (2/группу). Все процедуры исследования оставались одинаковыми, независимо от того, получал ли субъект активной препарат или плацебо. Общая продолжительность участия субъекта в исследовании,

включая период скрининга, составляла приблизительно 2-4 недели, а общий объем крови, собранной от каждого субъекта на протяжении всего исследования, составлял менее 500 мл (меньше чем обычно собирали во время сдачи крови донорами).

Лекарства, применяемые в исследовании.

Таблетки по 5 и 20 мг, активный препарат и плацебо, посчитанные и упакованные в 35 бутылок из полиэтилена высокой плотности (High density polyethylene, HDPE), хранили при контролируемой комнатной температуре (15-30°C). Таблетки плацебо были разработаны так, чтобы соответствовать таблеткам с активным препаратом - имели одинаковые размер, форму, вкус и цвет и содержали те же наполнители. 2 мг дозировали в виде перорального раствора.

Критерии участия.

Критерии включения.

Здоровые взрослые мужчины, возраст от 18 до 45 лет, с массой тела более 50 кг и индексом массы тела (BMI) в пределах от 18 до 30 кг/м<sup>2</sup>.

Все лабораторные показатели (химические, гематологические, анализ мочи) находились в пределах нормы; sUA ≥ 5 мг/дл.

Субъекты были без клинически значимого заболевания и имели нормальные показатели после физического обследования, включая нормальные артериальное давление (90-140/50-90 мм рт. ст.), частоту сердечных сокращений (50-100 ударов/мин), температуру тела (35,0-37,5°C) и частоту дыхания (8-20 ударов/мин), и никаких аномалий ЭКГ.

Критерии исключения.

Любое заболевание во время одной недели введения дозы препарата или положительный результат анализа на ВИЧ, гепатит В или гепатит С.

История камней в почках, значительные метаболические, гематологические, легочные, сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные, неврологические, печеночные, почечные, урологические, психические расстройства, нарушения сердечной деятельности или серьезные операции в последние 3 месяца.

Донорство крови или плазмы или получение исследовательской терапии в течение предыдущих 3 месяцев.

Любой медикаментозное лечение, включая выписанные/ОТС лекарства или растительные препараты, в предыдущие 14 дней.

История наркомании, чрезмерное употребление алкоголя, чрезмерное употребление кофеина (много кофе), употребление табачных изделий в предыдущие 30 дней, и/или отказ воздерживаться от табака, алкоголя, кофеина во время исследования.

Отказ воздерживаться от физических нагрузок во время исследования.

Субъекты с аллергией или повышенной чувствительностью к любому ингредиенту в исследуемых продуктах.

Краткое содержание мероприятий во время проведения исследования/график событий.

Фиг. 1А показывает схематическое представление графика событий.

Посещение для проведения предварительного обследования: дни от -21 до -3.

После получения письменного информированного согласия субъекты подвергались предварительному обследованию, чтобы подтвердить соответствие требованиям для проведения исследования.

Предварительные процедуры: день от -2 до -1.

Субъекты были допущены к CRU (clinical research unit, клиническая исследовательская лаборатория) приблизительно за 48 ч до дозирования и оставались в клиническом центре до полного завершения всех оценок исследования, со стандартизованными приемами пищи, сервируемыми в соответствующее время.

Следующее выполнялось в -1-й день, начиная за 24 ч до введения дозы: мочу (суммарное количество) собирали на протяжении следующих интервалов времени: от -24 до -18, от -18 до -12, от -12 до 0 ч.

Образцы сыворотки собирали в момент времени -24, -18 и -12 ч.

Период лечения: дни с 1 по 4.

Следующее выполнялось в период лечения.

Субъекты принимали дозу утром 1-го дня в приблизительно 240 мл воды комнатной температуры.

Натощак: субъекты принимали дозу после ночной перерыва в приеме пищи, длившегося более 10 ч, и оставались натощак более чем 4 ч после введения дозы. После приема пищи: субъекты оставались без приема пищи на ночь в течение более 10 ч, затем принимали дозу через 30 мин после завершения стандартного завтрака с умеренным содержанием жира (без кукурузного сиропа с высоким содержанием фруктозы).

Образцы плазмы собирали в моменты времени: -0,5 (перед введением дозы); 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 30, 36, 48, 54, 60 и 72 ч (после введения дозы).

Дополнительный образец плазмы (20 мл) через 4 ч после введения дозы (тестирование метаболитов).

Образцы мочи (суммарное количество) собирали на протяжении следующих интервалов времени: от 0 до 6, от 6 до 12, от 12 до 24, от 24 до 36, от 36 до 48, от 48 до 60 и от 60 до 72 ч после введения дозы.

Образцы сыворотки собирали в моменты времени: 0 ч (в течение 30 мин дозирования), 6, 12, 24, 30, 36, 48, 54, 60 и 72 ч после введения дозы.

Образцы PD замораживали (-20°C) и хранили.

Все образцы от данного субъекта анализировали в одном аналитическом опыте.

Завершение исследования.

Субъекты оставались по месту исследования, пока все запланированные образцы собирались на протяжении утра 4-го дня. После завершения всех процедур, связанных с исследованием и оценками, субъекты были отпущены.

Субъекты вернулись в исследовательский центр для повторного посещения на 8-й ( $\pm 1$ ) день для проведения медицинского обследования, снятия показателей жизненно важных функций, ЭКГ, лабораторных испытаний по безопасности, AES и сопутствующих препаратов.

Побочные эффекты, серьезные побочные эффекты и снятие с клинических испытаний.

Неблагоприятный эффект (adverse event, AE) представляет собой любое неблагоприятное медицинское событие, связанное с применением лекарственного препарата, независимо от того, считается ли это связанным с данным препаратом.

Неблагоприятные эффекты постоянно контролировались на протяжении всего исследования.

Тяжесть AE должна определяться как легкая, умеренная, тяжелая или угрожающая жизни. Связь AE с исследуемым медицинским препаратом должна быть определена как "не связано", "вряд ли" или "возможно".

Серьезный нежелательный эффект (SAE) представляет собой любое AE, которое приводит к смерти, опасному для жизни AE, госпитализации, постоянной или значительной инвалидности/нетрудоспособности или существенному нарушению способности осуществлять нормальные жизненные функции или врожденной аномалии/врожденному дефекту.

Субъект может быть отозван за нарушение протокола, серьезный AE, клинически значимое изменение лабораторного параметра или по просьбе самого субъекта. Субъекты,озванные после введения им дозы препарата, не заменялись.

Оценка результатов.

Оценивались фармакокинетика (PK), фармакодинамика (PD) и безопасность и неблагоприятные события. Все принимавшие дозу субъекты, PK данных которых анализировались, составляли популяцию PK. Все принимавшие дозу препарата субъекты составляли "популяцию безопасности" (Safety Population). Все времена отбора образцов связаны с началом дозирования (моментом, когда субъект принимал первую таблетку).

Пример 4А. Результаты клинических испытаний с единичным дозированием для группы 1.

Действие 2-((3-(4-цианоафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты исследовали в соответствии с протоколом клинических испытаний, описанным в примере 3.

Результаты для восьми субъектов, включенных в группу 1 (2 мг, натощак) приведены ниже. Субъекты 1 и 2 получали препарат плацебо; субъекты от 3 до 8 получали активный препарат.

Абсолютные концентрации sUA (мг/дл) от 0 до 72 ч после введения дозы приведены в таблице ниже и представлены в графическом виде на фиг. 2А.

Время	Абсолютная концентрация sUA (мг/дл)								Среднее значение, Плацебо	Среднее значение, (3-8)		
	Номер субъекта											
	1	2	3	4	5	6	7	8				
0	8.1	6.0	7.4	7.3	6.6	6.3	6.2	5.1	7.1	6.5		
6	8.5	6.2	6.6	6.6	6.0	5.9	5.1	4.7	7.4	5.8		
12	8.0	5.8	6.4	6.3	5.6	5.5	4.9	4.2	6.9	5.5		
24	8.0	6.2	6.8	6.4	5.9	6.2	5.7	4.7	7.1	6.0		
30	7.7	5.7	6.5	6.3	5.6	5.7	5.3	4.3	6.7	5.6		
36	7.2	5.5	6.3	6.1	5.2	5.3	4.8	4.0	6.4	5.3		
48	7.4	5.5	6.8	6.4	5.4	5.8	5.1	4.3	6.5	5.6		
54	6.7	5.0	6.5	5.9	5.1	5.2	4.8	4.0	5.9	5.3		
60	6.5	4.9	6.6	5.9	5.0	4.9	4.6	3.8	5.7	5.1		
72	6.9	5.3	6.5	6.1	5.3	5.8	5.0	4.2	6.1	5.5		

% изменение sUA (от исходного уровня) от 0 до 72 ч после введения дозы приведено в таблице ниже и представлены в графическом виде на фиг. 2В.

Время	% изменение sUA (от исходного уровня)									
	Номер субъекта								Среднее значение, Плацебо	Среднее значение, (3-8)
	1	2	3	4	5	6	7	8		
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	6.5	2.8	-30.4	-47.5	-35.5	-37.8	-38.2	-33.3	4.1	-10.2
12	0	0	-44.6	-52.5	-48.4	-44.6	-43.4	-42.3	-2.3	-15.6
24	8.1	4.2	-41.1	-44.1	-43.5	-40.5	-43.4	-46.2	1.1	-8.1
30	3.2	-5.6	-46.4	-52.5	-43.5	-44.6	-44.7	-52.6	-5.0	-13.5
36	-8.1	-9.9	-48.2	-52.5	-45.2	-45.9	-46.1	-52.6	-9.7	-18.8
48	-6.5	-7	-32.1	-42.4	-38.7	-36.5	-35.5	-48.7	-8.5	-13.3
54	-1.6	-14.1	-33.9	-45.8	-37.1	-27	-32.9	-48.7	-17.0	-19.3
60	-8.1	-18.3	-35.7	-45.8	-35.5	-29.7	-32.9	-46.2	-19.1	-21.3
72	3.2	-11.3	-23.2	-30.5	-16.1	-14.9	-15.8	-28.2	-13.3	-15.5

Пример 4В. Результаты клинических испытаний с единичной дозой для группы 2.

Действие 2-((3-(4-цианоафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты исследовали в соответствии с протоколом клинических испытаний, описанным в примере 3.

Результаты для восьми субъектов в группе 2 (5 мг, натощак) приведены ниже.

Субъекты 1 и 2 получали препарат плацебо; субъекты от 3 до 8 получали активный препарат.

Абсолютные концентрации sUA (мг/дл) от 0 до 72 ч после введения дозы приведены в таблице ниже.

Время	Абсолютная концентрация sUA (мг/дл)									
	Субъект								Среднее значение, Плацебо	Среднее значение, (3-8)
	1	2	3	4	5	6	7	8		
0	6.0	5.4	7.4	7.2	6.3	6.1	6.1	5.9	5.7	6.5
6	6.2	5.5	5.6	6.2	5.4	5.3	4.4	4.6	5.9	5.3
12	5.9	5.1	4.7	6.0	5.1	5.3	3.8	4.0	5.5	4.8
24	6.2	5.4	5.5	6.4	5.6	6.1	4.5	4.9	5.8	5.5
30	5.7	5.9	5.2	6.0	5.2	5.6	3.9	4.2	5.8	5.0
36	5.3	5.3	5.0	5.5	5.4	5.2	3.6	4.0	5.3	4.8
48	5.4	5.9	5.4	6.4	5.7	5.4	4.2	4.7	5.7	5.3
54	5.0	5.7	5.1	5.9	5.3	5.1	4.1	4.2	5.4	5.0
60	4.8	4.9	5.3	5.6	5.0	4.8	4.1	4.2	4.9	4.8
72	5.0	5.1	5.8	6.1	5.5	5.3	4.5	4.5	5.1	5.3

% изменение sUA (от исходного уровня) от 0 до 72 ч после введения дозы приведено в таблице ниже.

Время	% снижение sUA (от исходного уровня)									
	Субъект								Среднее значение, Плацебо	Среднее значение, (3-8)
	1	2	3	4	5	6	7	8		
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	3.3	1.9	-24.3	-13.9	-14.3	-13.1	-27.9	-22.0	2.6	-19.3
12	-1.7	-5.6	-36.5	-16.7	-19.0	-13.1	-37.7	-32.2	-3.7	-25.9

## 026101

24	3.3	0.0	-25.7	-11.1	-11.1	0.0	-26.2	-16.9	1.7	-15.2
30	-5.0	9.3	-29.7	-16.7	-17.5	-8.2	-36.1	-28.8	2.2	-22.8
36	-11.7	-1.9	-32.4	-23.6	-14.3	-14.8	-41.0	-32.2	-6.8	-26.4
48	-10.0	9.3	-27.0	-11.1	-9.5	-11.5	-31.1	-20.3	-0.4	-18.4
54	-16.7	5.6	-31.1	-18.1	-15.9	-16.4	-32.8	-28.8	-5.6	-23.9
60	-20.0	-9.3	-28.4	-22.2	-20.6	-21.3	-32.8	-28.8	-14.7	-25.7
72	-16.7	-5.6	-21.6	-15.3	-12.7	-13.1	-26.2	-23.7	-11.2	-18.8

% изменение sUA (от исходного уровня) от 0 до 72 ч после введения дозы приведено в таблице ниже.

Время	% снижение sUA (от исходного уровня)								Среднее значение, Плацебо	Среднее значение, (3-8)		
	Субъект											
	1	2	3	4	5	6	7	8				
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
6	3.3	1.9	-24.3	-13.9	-14.3	-13.1	-27.9	-22.0	2.6	-19.3		
12	-1.7	-5.6	-36.5	-16.7	-19.0	-13.1	-37.7	-32.2	-3.7	-25.9		
24	3.3	0.0	-25.7	-11.1	-11.1	0.0	-26.2	-16.9	1.7	-15.2		
30	-5.0	9.3	-29.7	-16.7	-17.5	-8.2	-36.1	-28.8	2.2	-22.8		
36	-11.7	-1.9	-32.4	-23.6	-14.3	-14.8	-41.0	-32.2	-6.8	-26.4		
48	-10.0	9.3	-27.0	-11.1	-9.5	-11.5	-31.1	-20.3	-0.4	-18.4		
54	-16.7	5.6	-31.1	-18.1	-15.9	-16.4	-32.8	-28.8	-5.6	-23.9		
60	-20.0	-9.3	-28.4	-22.2	-20.6	-21.3	-32.8	-28.8	-14.7	-25.7		
72	-16.7	-5.6	-21.6	-15.3	-12.7	-13.1	-26.2	-23.7	-11.2	-18.8		

Пример 4С. Результаты клинических испытаний с единичной дозой для группы 3.

Действие 2-((3-(4-цианонафтиалин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты исследовали в соответствии с протоколом клинических испытаний, описанным в примере 3.

Результаты для восьми субъектов в группе 3 (5 мг, после еды) приведены ниже.

Субъекты 1 и 2 получали препарат плацебо; субъекты от 3 до 8 получали активный препарат.

Абсолютные концентрации sUA (мг/дл) от 0 до 72 ч после введения дозы приведены в таблице ниже.

Время	Абсолютная концентрация sUA (мг/дл)								Среднее значение, Плацебо	Среднее значение, (3-8)		
	Субъект											
	1	2	3	4	5	6	7	8				
0	6.2	6.0	6.9	6.6	6.5	6.0	5.7	4.0	6.1	6.0		
6	5.9	5.4	4.4	4.5		4.5	4.4	2.8	5.7	4.1		
12	5.4	5.1	4.1	4.1	4.6	4.5	4.4	2.5	5.3	4.0		
24	6.2	5.8	5.0	5.1	5.2	5.5	5.3	3.3	6.0	4.9		
30	5.6	5.3	4.6	4.6	4.7	5.1	4.7	2.8	5.5	4.4		
36	5.3	5.0	4.3	4.4	4.6	4.9	4.5	2.6	5.2	4.2		
48	5.6	4.6	4.7	4.6	5.0	4.6	4.9	2.9	5.1	4.5		
54	5.0	5.0	4.3	3.5	4.7	3.7	4.5	2.7	5.0	3.9		
60	4.9	4.6	5.0	4.7	4.5	4.8	4.3	2.6	4.8	4.3		
72	5.4	4.8	5.9	5.4	5.2	5.3	4.8	3.0	5.1	4.9		

## 026101

% изменение sUA (от исходного уровня) от 0 до 72 ч после введения дозы приведено в таблице ниже.

Время	% снижения sUA (от исходного уровня)								Среднее значение, Плацебо	Среднее значение, (3-8)		
	Субъект											
	1	2	3	4	5	6	7	8				
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
6	-4.8	-10.0	-36.2	-31.8		-25.0	-22.8	-30.0	-7.4	-29.2		
12	-12.9	-15.0	-40.6	-37.9	-29.2	-25.0	-22.8	-37.5	-14.0	-32.2		
24	0.0	-3.3	-27.5	-22.7	-20.0	-8.3	-7.0	-17.5	-1.7	-17.2		
30	-9.7	-11.7	-33.3	-30.3	-27.7	-15.0	-17.5	-30.0	-10.7	-25.6		
36	-14.5	-16.7	-37.7	-33.3	-29.2	-18.3	-21.1	-35.0	-15.6	-29.1		
48	-9.7	-23.3	-31.9	-30.3	-23.1	-23.3	-14.0	-27.5	-16.5	-25.0		
54	-19.4	-16.7	-37.7	-47.0	-27.7	-38.3	-21.1	-32.5	-18.1	-34.1		
60	-21.0	-23.3	-27.5	-28.8	-30.8	-20.0	-24.6	-35.0	-22.2	-27.8		
72	-12.9	-20.0	-14.5	-18.2	-20.0	-11.7	-15.8	-25.0	-16.5	-17.5		

Абсолютные концентрации sUA (мг/дл) от 0 до 72 ч после введения дозы для групп 2 и 3 представлены в графическом виде на фиг. 3А и 3В соответственно.

Пример 4D. Результаты клинических испытаний с единичной дозой для группы 4.

Действие 2-((3-(4-цианонафтиалин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты исследовали в соответствии с протоколом клинических испытаний, описанным в примере 3.

Результаты для восьми субъектов в группе 4 (20 мг, натощак) приведены ниже.

Субъекты 1 и 2 получали препарат плацебо; субъекты от 3 до 8 получали активный препарат.

Абсолютные концентрации sUA (мг/дл) от 0 до 72 ч после введения дозы приведены в таблице ниже.

Время	Абсолютная концентрация sUA (мг/дл)								Среднее значение, Плацебо	Среднее значение, (3-8)		
	Субъект											
	1	2	3	4	5	6	7	8				
0	7.1	6.2	7.8	7.6	7.4	6.2	5.9	5.6	6.7	6.8		
6	7.3	6.6	5.2	4.7	4.6	4.0	3.1	3.9	7.0	4.3		
12	7.1	4.1	4.5	4.3	6.2	3.2	2.8	3.1	5.6	4.0		
24	7.4	6.7	4.2	4.3	4.4	3.5	3.3	3.3	7.1	3.8		
30	6.7	6.4	3.7	4.2	4.1	3.5	2.8	3.0	6.6	3.6		
36	6.4	5.7	3.7	4.1	4.0	3.4	2.8	2.9	6.1	3.5		
48	6.6	5.8	4.0	4.9	4.7	3.8	3.4	3.8	6.2	4.1		
54	6.1	6.1	4.0	5.1	5.4	3.9	3.2	3.7	6.1	4.2		
60	5.8	5.7	4.2	5.1	5.2	4.0	3.2	3.6	5.8	4.2		
72	6.3	6.4	5.6	6.4	6.3	5.2	4.1	4.3	6.4	5.3		

% изменение sUA (от исходного уровня) от 0 до 72 ч после введения дозы приведено в таблице ниже.

Время	% sUA снижения (от исходного уровня)								Среднее значение, Плацебо	Среднее значение, (3-8)		
	Субъект											
	1	2	3	4	5	6	7	8				
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		

6	2.8	6.5	-33.3	-38.2	-37.8	-35.5	-47.5	-30.4	4.7	-37.1
12	0.0	-33.9	-42.3	-43.4	-16.2	-48.4	-52.5	-44.6	-17.0	-41.2
24	4.2	8.1	-46.2	-43.4	-40.5	-43.5	-44.1	-41.1	6.2	-43.1
30	-5.6	3.2	-52.6	-44.7	-44.6	-43.5	-52.5	-46.4	-1.2	-47.4
36	-9.9	-8.1	-52.6	-46.1	-45.9	-45.2	-52.5	-48.2	-9.0	-48.4
48	-7.0	-6.5	-48.7	-35.5	-36.5	-38.7	-42.4	-32.1	-6.8	-39.0
54	-14.1	-1.6	-48.7	-32.9	-27.0	-37.1	-45.8	-33.9	-7.9	-37.6
60	-18.3	-8.1	-46.2	-32.9	-29.7	-35.5	-45.8	-35.7	-13.2	-37.6
72	-11.3	3.2	-28.2	-15.8	-14.9	-16.1	-30.5	-23.2	-4.1	-21.5

Пример 4Е. Результаты клинических испытаний с единичной дозой для группы 5.

Действие 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты исследовали в соответствии с протоколом клинических испытаний, описанным в примере 3.

Результаты для восьми субъектов, включенных в группу 5 (20 мг, после еды), приведены ниже. Субъекты 1 и 2 получали препарат плацебо; субъекты от 3 до 8 получали активный препарат.

Абсолютные концентрации sUA (мг/дл) от 0 до 72 ч после введения дозы приведены в таблице ниже.

Время	Абсолютная концентрация sUA (мг/дл)								Среднее значение, Плацебо	Среднее значение, (3-8)		
	Субъект											
	1	2	3	4	5	6	7	8				
0	6.7	5.6	8.1	7.8	7.6	6.4	6.3	6.1	6.2	7.1		
6	6.4	5.4	5.0	4.2	3.5	3.6	3.6	3.5	5.9	3.9		
12	6.0	5.1	4.0	3.7	2.4	2.5	3.0	2.8	5.6	3.1		
24	7.0	5.6	4.5	4.6	3.1	3.2	3.5	3.8	6.3	3.8		
30	6.3	5.1	4.3	4.2	3.3	3.0	3.2	3.9	5.7	3.7		
36	6.0	4.8	4.1	4.0	3.3	3.0	3.0	3.7	5.4	3.5		
48	6.5	5.1	4.8	4.8	4.7	3.7	3.6	4.7	5.8	4.4		
54	6.1	4.8	4.6	4.8	4.7	3.7	3.6	4.4	5.5	4.3		
60	5.6	4.5	4.5	4.7	4.7	3.5	3.5	4.3	5.1	4.2		
72	6.0	4.9	5.3	5.5	5.6	4.5	4.2	5.0	5.5	5.0		

% изменение sUA (от исходного уровня) от 0 до 72 ч после введения дозы приведено в таблице ниже.

Время	% sUA снижения (от исходного уровня)								Среднее значение, Плацебо	Среднее значение, (3-8)		
	Субъект											
	1	2	3	4	5	6	7	8				
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
6	-4.5	-3.6	-38.3	-46.2	-53.9	-43.8	-42.9	-42.6	-4.05	-44.6		
12	-10.4	-8.9	-50.6	-52.6	-68.4	-60.9	-52.4	-54.1	-9.65	-56.5		
24	4.5	0.0	-44.4	-41.0	-59.2	-50.0	-44.4	-37.7	2.25	-46.1		
30	-6.0	-8.9	-46.9	-46.2	-56.6	-53.1	-49.2	-36.1	-7.45	-48		
36	-10.4	-14.3	-49.4	-48.7	-56.6	-53.1	-52.4	-39.3	-12.4	-49.9		
48	-3.0	-8.9	-40.7	-38.5	-38.2	-42.2	-42.9	-23.0	-5.95	-37.6		
54	-9.0	-14.3	-43.2	-38.5	-38.2	-42.2	-42.9	-27.9	-11.7	-38.8		
60	-16.4	-19.6	-44.4	-39.7	-38.2	-45.3	-44.4	-29.5	-18	-40.3		
72	-10.4	-12.5	-34.6	-29.5	-26.3	-29.7	-33.3	-18.0	-11.5	-28.6		

Абсолютные концентрации sUA (мг/дл) и % изменение sUA от 0 до 72 ч после введения дозы для групп 4 и 5 представлены в графическом виде на фиг. 4А и 4В соответственно.

Пример 4F. Результаты клинических испытаний с единичной дозой для группы 6.

Действие 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты исследовали в соответствии с протоколом клинических испытаний, описанным в примере 3.

Результаты для восьми субъектов, включенных в группу 5 (20 мг, после еды), приведены ниже.

Субъекты 1 и 2 получали препарат плацебо; субъекты от 3 до 8 получали активный препарат.

Абсолютные концентрации sUA (мг/дл) от 0 до 72 ч после введения дозы приведены в таблице ниже и представлены в графическом виде на фиг. 5А.

Время	Абсолютная концентрация sUA (мг/дл)								Среднее значение, Плацебо	Среднее значение, (3-8)		
	Номер субъекта											
	1	2	3	4	5	6	7	8				
0	6.9	6.0	7.6	7.4	6.8	6.1	5.9	5.7	6.5	6.6		
6	7.2	6.1	5.8	3.6	4.2	2.8	3.0	3.3	6.7	3.8		
12	6.7	5.7	4.5	2.3	3.2	2.2	1.8	2.3	6.2	2.7		
24	7.4	6.4	4.0	2.7	3.3	2.7	1.7	2.5	6.9	2.8		
30	6.7	5.8	3.5	2.5	2.8	2.7	1.5	2.6	6.3	2.6		
36	5.9	5.4	3.1	2.5	2.7	2.7	1.5	2.7	5.7	2.5		
48	5.9	5.7	3.5	3.7	3.5	3.8	2.6	3.1	5.8	3.4		
54	5.8	5.3	3.3	3.9	3.4	3.7	2.7	3.4	5.6	3.4		
60	5.5	4.9	3.3	3.7	3.5	3.7	2.8	3.6	5.2	3.4		
72	6.5	5.3	4.5	5.1	4.5	4.9	4.1	4.6	5.9	4.6		

% изменение sUA (от исходного уровня) от 0 до 72 ч после введения дозы приведено в таблице ниже и представлено в графической форме на фиг. 5В.

Время	% изменение sUA (от исходного уровня)								Среднее значение, Плацебо	Среднее значение, (3-8)		
	Номер субъекта											
	1	2	3	4	5	6	7	8				
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
6	4.3	1.7	-23.7	-51.4	-38.2	-54.1	-49.2	-42.1	3.0	-43.1		
12	-2.9	-5.0	-40.8	-68.9	-52.9	-63.9	-69.5	-59.6	-4.0	-59.3		
24	7.2	6.7	-47.4	-63.5	-51.5	-55.7	-71.2	-56.1	7.0	-57.6		
30	-2.9	-3.3	-53.9	-66.2	-58.8	-55.7	-74.6	-54.4	-3.1	-60.6		
36	-14.5	-10.0	-59.2	-66.2	-60.3	-55.7	-74.6	-52.6	-12.3	-61.4		
48	-14.5	-5.0	-53.9	-50.0	-48.5	-37.7	-55.9	-45.6	-9.8	-48.6		
54	-15.9	-11.7	-56.6	-47.3	-50.0	-39.3	-54.2	-40.4	-13.8	-48.0		
60	-20.3	-18.3	-56.6	-50.0	-48.5	-39.3	-52.5	-36.8	-19.3	-47.3		
72	-5.8	-11.7	-40.8	-31.1	-33.8	-19.7	-30.5	-19.3	-8.8	-29.2		

Абсолютные концентрации sUA (мг/дл) и % изменение sUA от 0 до 72 ч после введения дозы для групп 1, 2, 4 и 6 (2, 5, 20 и 40 мг, все натощак) представлены в графическом виде на фиг. 6А и 6В соответственно.

Пример 5. Фаза I клинических испытаний с многоразовым дозированием.

Действие 2-((3-(4-цианоафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты исследовали в соответствии с протоколом клинических испытаний, описанным ниже.

Исследование.

Фаза I, рандомизированное, двойное слепое исследование с контролем плацебо для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики и предварительного пищевого эффекта многократных возрастающих доз ингибитора URAT1 на здоровых взрослых добровольцах мужского пола.

Исследовательский план/дизайн исследования.

Субъекты принимают пероральные дозы активного препарата или плацебо, один раз в день, в течение 10 дней, в следующих дозах:

группа 7: 1 мг;

группа 8: 5 мг;

группа 9: 10 мг.

Детали исследования.

Субъекты.

36 субъектов в 3 дозовых группах, 12 субъектов на группу, разделили случайным образом (по принципу рандомизации) в отношении 4:1 для получения активного препарата (9/группу) или препарата

плацебо (2/группу). Все процедуры исследования оставались одинаковыми, независимо от того, получали субъект активный препарат или плацебо. Общая продолжительность участия субъекта в исследовании, включая период скрининга, составляла приблизительно 2-4 недели, а общий объем крови, собранной от каждого субъекта на протяжении всего исследования, составлял менее 500 мл (меньше, чем обычно собирали во время сдачи крови донорами).

Лекарства, применяемые в исследовании.

Таблетки по 5 мг, активный препарат и плацебо, посчитанные и упакованные в 35 бутылок из полиэтилена высокой плотности (HDPE), хранили при контролируемой комнатной температуре (15-30°C). Таблетки плацебо были разработаны так, чтобы соответствовать таблеткам с активным препаратом - имели одинаковые размер, форму, вкус и цвет и содержали те же наполнители. Дозы в 1 мг вводили в виде пероральных растворов.

Критерии участия.

Критерии включения.

Здоровые взрослые мужчины, возраст от 18 до 45 лет, с массой тела более 50 кг и индексом массы тела (ВМТ) в пределах от 18 до 30 кг/м<sup>2</sup>.

Все лабораторные показатели (химические, гематологические, анализ мочи) находились в пределах нормы; sUA ≥ 5 мг/дл.

Субъекты были без клинически значимого заболевания и имели нормальные показатели после физического обследования, включая нормальные артериальное давление (90-140/50-90 мм рт. ст.), частоту сердечных сокращений (50-100 ударов/мин), температуру тела (35,0-37,5°C) и частоту дыхания (8-20 ударов/мин), и никаких аномалий ЭКГ.

Критерии исключения.

Любая болезнь во время одной недели введения дозы или положительный результат анализа на ВИЧ, гепатит В или гепатит С.

История камней в почках, значительные метаболические, гематологические, легочные, сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные, неврологические, печеночные, почечные, урологические, психические расстройства, нарушения сердечной деятельности или серьезные операции в последние 3 месяца.

Донорство крови или плазмы или получение исследуемой терапии в течение предыдущих 3 месяцев.

Любое медикаментозное лечение, включая выписанные/ОТС лекарства или растительные препараты, в предыдущие 14 дней.

История наркомании, чрезмерное употребление алкоголя, чрезмерное употребление кофеина (много кофе), употребление табачных изделий в предыдущие 30 дней, и/или отказ воздерживаться от табака, алкоголя, кофеина во время исследования.

Отказ воздерживаться от физических нагрузок во время исследования.

Субъекты с аллергией или повышенной чувствительностью к любому ингредиенту в исследуемых продуктах.

Краткое содержание мероприятий во время проведения исследования/график событий.

Фиг. 1В показывает схематическое представление последовательности мероприятий.

Посещение для проведения предварительного обследования: дни от -21 до -3.

После получения письменного информированного согласия субъекты подвергались предварительному обследованию, чтобы подтвердить соответствие требованиям для проведения исследования.

Предварительные процедуры: день от -2 до -1.

Субъекты были допущены к CRU приблизительно за 48 ч до дозирования и оставались в клиническом центре до полного завершения всех оценок исследования, со стандартизованными приемами пищи, сервируемыми в соответствующее время. Образцы мочи, сыворотки и плазмы собирали в -1-й день, начиная за 24 ч до введения дозы.

Период лечения: 1-й по 13-й день

Следующее выполнялось в период лечения.

Субъекты принимали дозу по утрам с 1-го по 10-й день с приблизительно 240 мл воды комнатной температуры.

Образцы мочи, сыворотки и плазмы собирали периодически.

Образцы PD замораживали (-20°C) и хранили. Все образцы от данного субъекта анализировали в одном аналитическом опыте.

Завершение исследования.

Субъекты оставались по месту исследования, пока все запланированные образцы собирали на протяжении утра 13-го дня. После завершения всех процедур, связанных с исследованием и оценками, субъекты были отпущены. Субъекты вернулись в исследовательский центр для повторного посещения на 17-й ( $\pm 1$ ) день для проведения медицинского обследования, снятия показателей жизненно важных функций, ЭКГ, лабораторных испытаний по безопасности, АЕ и побочные эффекты, серьезные побочные эффекты и снятие с клинических испытаний.

Неблагоприятным эффектом (AE) является любое неблагоприятное медицинское событие, связанное с применением лекарственного препарата, независимо от того, считается ли это связанным с данным препаратом. Нежелательные эффекты постоянно контролировались на протяжении всего исследования.

Тяжесть AE должна определяться как легкая, умеренная, тяжелая или угрожающая жизни. Связь AE с исследуемым медицинским препаратом должна быть определена как "не связано", "вряд ли" или "возможно".

Серьезный нежелательный эффект (SAE) представляет собой любой AE, который приводит к: смерти, опасному для жизни AE, госпитализации, постоянной или значительной инвалидности/нетрудоспособности или существенному нарушению способности осуществлять нормальные жизненные функции или врожденной аномалии/врожденному дефекту.

Субъект может быть отозван за нарушение протокола, серьезный AE, клинически значимое изменение лабораторного параметра или по просьбе самого субъекта. Субъекты, отозванные после введения дозы, не заменялись.

Оценка результатов.

Оценивались фармакокинетика (PK), фармакодинамика (PD), безопасность и неблагоприятные события. Все принимавшие дозу субъекты, PK данных которых анализировались, составляли популяцию PK. Все принимавшие дозу субъекты составляли "популяцию безопасности" (Safety Population"). Время отбора образцов связаны с началом дозирования (моментом, когда субъект принял первую таблетку).

Пример 6А. Результаты клинических испытаний с многоразовым дозированием для группы 7.

Действие 2-((3-(4-цианоафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты исследовали в соответствии с протоколом клинических испытаний, описанным в примере 5.

Результаты для двенадцати субъектов в группе 7, получающих 1 мг активного препарата или плацебо, прием один раз в день в течение 10 дней, представлены ниже. Субъекты 1, 2 и 3 получали препарат плацебо; субъекты от 4 до 12 получали активный препарат.

Абсолютные концентрации sUA (мг/дл) в номинальный момент времени (т.е. дни от 0 до 9 - дозирование один раз в день, а также дни от 10 до 13, после дозирования) приведены в таблице ниже и представлены в графическом виде на фиг. 7А.

Время	Абсолютная концентрация sUA (мг/дл)												Среднее значение, Плацебо	Среднее значение, (4-12)		
	Номер субъекта															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12				
0	7.3	6.6	6.2	7.0	6.9	6.7	6.2	6.0	5.9	5.8	5.6	5.4	6.7	6.2		
6	7.3	6.5	6.4	6.9	6.8	6.7	6.2	5.3	5.8	5.5	5.5	5.2	6.7	6.0		
12	7.1	6.1	6.1	6.6	6.4	6.1	6.1	5.0	5.3	5.1	5.0	4.9	6.4	5.6		
24	7.4	6.9	6.1	7.1	6.6	6.8	6.7	5.8	6.0	5.8	5.9	5.5	6.8	6.2		
48	7.0	5.8	4.4	6.0	5.8	5.4	5.5	4.7	4.9	5.1	3.6	4.8	5.7	5.1		
72	7.9	6.8	6.5	7.0	6.6	6.2	6.2	5.5	5.9	5.3	5.6	5.3	7.1	6.0		
96	7.9	6.5	6.2	6.7	6.7	6.1	6.0	5.0	5.5	5.0	5.1	5.1	6.9	5.7		
102	7.7	6.3	6.2	6.2	6.2	5.9	5.7	4.6	5.4	4.4	4.9	4.9	6.7	5.4		
108	7.3	5.9	5.5	6.1	5.9	5.4	5.6	4.3	5.0	4.1	4.4	4.8	6.2	5.1		
120	7.7	6.2	6.1	6.6	6.2	6.2	5.8	5.0	5.6	4.6	5.0	4.9	6.7	5.5		
144	7.6	6.3	5.9	6.5	6.2	6.1	5.8	5.0	5.5	4.6	5.0	4.8	6.6	5.5		
168	8.0	6.6	6.6	7.2	6.8	6.3	6.5	5.4	6.2	5.2	5.8	5.6	7.1	6.1		
192	7.4	6.1	6.0	6.5	6.1	5.9	5.6	5.1	5.5	4.6	5.0	4.9	6.5	5.5		
216	7.5	6.0	5.6	6.1	5.8	5.3	5.6	4.9	5.9	4.7	4.9	4.7	6.4	5.3		
222	7.7	6.3	6.1	6.3	5.9	5.8	5.4	5.0	5.5	4.7	5.2	4.9	6.7	5.4		
228	7.4	6.1	5.7	6.2	5.6	5.5	5.3	4.8	5.4	4.3	4.8	4.9	6.4	5.2		
240	7.8	6.7	5.9	6.9	6.2	6.2	5.9	5.2	6.0	4.8	5.5	5.3	6.8	5.8		
246	7.3	6.1	5.4	6.4	5.8	5.6	5.7	5.1	5.5	4.4	4.8	4.9	6.3	5.4		
252	7.3	5.8	5.6	6.9	6.1	5.9	5.9	5.0	5.4	4.5	5.0	5.0	6.2	5.5		
264	7.5	5.8	5.6	6.4	6.2	6.0	5.7	5.1	5.7	4.5	5.1	5.1	6.3	5.5		
270	6.9	5.1	5.1	6.0	5.9	5.4	5.3	4.7	5.1	4.1	4.6	4.8	5.7	5.1		
288	6.6	4.9	5.0	6.0	5.8	5.4	5.2	4.4	4.9	3.9	4.5	4.5	5.5	5.0		
312	6.9	5.4	5.4	6.2	6.1	5.6	5.4	4.9	5.4	4.4	4.7	4.6	5.9	5.3		

Временные точки, отмеченные жирным шрифтом, соответствуют временными точкам дозирования. Фон серого цвета соответствует показателям, полученным после дозирования.

% изменение sUA (от исходного уровня) в номинальный момент времени (т.е. дни от 0 до 9 - дозирование один раз в день, плюс дни от 10 до 13 после дозирования) показано в таблице ниже и представлено в графическом виде на фиг. 7В.

Время	% sUA изменение (от исходного уровня)												Среднее значение, Плацебо (4-12)	Среднее значение, (4-12)		
	Номер субъекта															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12				
<b>0</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
6	0.0	-1.5	3.2	-1.4	-1.4	0.0	0.0	-11.7	-1.7	-5.2	-1.8	-3.7	0.6	-3.0		
12	-2.7	-7.6	-1.6	-5.7	-7.2	-9.0	-1.6	-16.7	-10.2	-12.1	-10.7	-9.3	-4.0	-9.2		
<b>24</b>	1.4	4.5	-1.6	1.4	-4.3	1.5	8.1	-3.3	1.7	0.0	5.4	1.9	1.4	1.4		
<b>48</b>	-4.1	-12.1	-29.0	-14.3	-15.9	-19.4	-11.3	-21.7	-16.9	-12.1	-35.7	-11.1	-15.1	-17.6		
<b>72</b>	8.2	3.0	4.8	0.0	-4.3	-7.5	0.0	-8.3	0.0	-8.6	0.0	-1.9	5.3	-3.4		
<b>96</b>	8.2	-1.5	0.0	-4.3	-2.9	-9.0	-3.2	-16.7	-6.8	-13.8	-8.9	-5.6	2.2	-7.9		
102	5.5	-4.5	0.0	-11.4	-10.1	-11.9	-8.1	-23.3	-8.5	-24.1	-12.5	-9.3	0.3	-13.2		
108	0.0	-10.6	-11.3	-12.9	-14.5	-19.4	-9.7	-28.3	-15.3	-29.3	-21.4	-11.1	-7.3	-18.0		
<b>120</b>	5.5	-6.1	-1.6	-5.7	-10.1	-7.5	-6.5	-16.7	-5.1	-20.7	-10.7	-9.3	-0.7	-10.3		
<b>144</b>	4.1	-4.5	-4.8	-7.1	-10.1	-9.0	-6.5	-16.7	-6.8	-20.7	-10.7	-11.1	-1.7	-11.0		
<b>168</b>	9.6	0.0	6.5	2.9	-1.4	-6.0	4.8	-10.0	5.1	-10.3	3.6	3.7	5.4	-0.8		
<b>192</b>	1.4	-7.6	-3.2	-7.1	-11.6	-11.9	-9.7	-15.0	-6.8	-20.7	-10.7	-9.3	-3.1	-11.4		
<b>216</b>	2.7	-9.1	-9.7	-12.9	-15.9	-20.9	-9.7	-18.3	0.0	-19.0	-12.5	-13.0	-5.4	-13.6		
222	5.5	-4.5	-1.6	-10.0	-14.5	-13.4	-12.9	-16.7	-6.8	-19.0	-7.1	-9.3	-0.2	-12.2		
228	1.4	-7.6	-8.1	-11.4	-18.8	-17.9	-14.5	-20.0	-8.5	-25.9	-14.3	-9.3	-4.8	-15.6		
240	6.8	1.5	-4.8	-1.4	-10.1	-7.5	-4.8	-13.3	1.7	-17.2	-1.8	-1.9	1.2	-6.3		
246	0.0	-7.6	-12.9	-8.6	-15.9	-16.4	-8.1	-15.0	-6.8	-24.1	-14.3	-9.3	-6.8	-13.2		
252	0.0	-12.1	-9.7	-1.4	-11.6	-11.9	-4.8	-16.7	-8.5	-22.4	-10.7	-7.4	-7.3	-10.6		
264	2.7	-12.1	-9.7	-8.6	-10.1	-10.4	-8.1	-15.0	-3.4	-22.4	-8.9	-5.6	-6.4	-10.3		
270	-5.5	-22.7	-17.7	-14.3	-14.5	-19.4	-14.5	-21.7	-13.6	-29.3	-17.9	-11.1	-15.3	-17.4		
288	-9.6	-25.8	-19.4	-14.3	-15.9	-19.4	-16.1	-26.7	-16.9	-32.8	-19.6	-16.7	-18.3	-19.8		
312	-5.5	-18.2	-12.9	-11.4	-11.6	-16.4	-12.9	-18.3	-8.5	-24.1	-16.1	-14.8	-12.2	-14.9		

Временные точки, отмеченные жирным шрифтом, соответствуют временными точкам дозирования. Фон серого цвета соответствует показателям, полученным после дозирования.

Пример 6В. Результаты клинических испытаний с многоразовым дозированием для группы 8.

Действие 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты исследовали в соответствии с протоколом клинических испытаний, описанным выше в примере 5.

Результаты для десяти субъектов в группе 8, получающих 5 мг активного препарата или плацебо, прием один раз в день в течение 10 дней, приведены ниже.

Субъекты 1, 2 и 3 получали препарат плацебо; субъекты от 4 до 10 получали активный препарат.

Абсолютные концентрации sUA (мг/дл) в номинальный момент времени (т.е. дни от 0 до 9 - дозирование один раз в день, а также дни от 10 до 13, после дозирования) приведены в таблице ниже и представлены в графическом виде на фиг. 8А.

Время	Абсолютная концентрация sUA (мг/дл)										Среднее значение, Плацебо	Среднее значение, (от 4 до 10 )		
	Номер субъекта													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				
<b>0</b>	6.5	6.3	5.4	6.5	6.5	6.0	5.8	5.6	5.5	5.3	6.1	5.9		
6	6.9	6.6	5.8	5.3	5.3	4.8	4.8	4.3	3.8	4.5	6.4	4.7		
12	6.7	6.2	5.4	5.2	5.3	4.5	4.6	3.9	3.3	4.0	6.1	4.4		
<b>24</b>	6.7	6.3	5.2	5.3	5.6	5.0	5.4	4.2	3.4	3.8	6.1	4.7		
<b>48</b>	7.4	6.5	5.6	5.2	4.1	4.4	5.1	3.7	3.1	3.0	6.5	4.1		
<b>72</b>	7.1	5.9	5.3	4.5	4.2	4.3	4.7	3.5	3.0	3.2	6.1	3.9		
<b>96</b>	8.0	6.3	5.7	4.6	4.3	4.2	4.8	3.7	3.5	3.6	6.7	4.1		
102	8.0	6.8	6.0	4.1	3.7	3.8	4.2	3.1	3.0	3.7	6.9	3.7		
108	7.2	6.2	5.5	4.4	3.8	3.4	4.0	2.9	2.8	3.4	6.3	3.5		
<b>120</b>	7.4	6.6	5.6	4.9	4.4	4.3	4.6	3.9	3.1	3.7	6.5	4.1		
<b>144</b>	8.0	6.3	6.1	4.4	4.0	3.7	4.4	3.6	3.3	3.3	6.8	3.8		
<b>168</b>	6.8	5.9	5.5	4.1	3.6	3.7	4.4	3.5	3.3	2.9	6.1	3.6		
<b>192</b>	7.3	6.0	5.5	4.4	3.8	3.6	4.8	3.6	3.1	3.2	6.3	3.8		
<b>216</b>	7.5	6.1	6.6	4.4	4.4	3.9	4.4	3.3	4.1	3.0	6.7	3.9		
222	7.6	6.7	6.8	4.0	3.9	3.7	3.9	3.1	3.2	3.1	7.0	3.6		
228	7.1	6.2	6.3	4.1	3.9	3.4	3.7	3.1	3.2	2.8	6.5	3.5		
240	6.9	6.4	6.4	4.7	4.5	4.0	4.3	4.1	3.6	3.2	6.6	4.1		
246	6.3	5.7	5.9	4.4	4.0	3.8	4.1	3.9	3.3	3.0	6.0	3.8		
252	5.8	5.3	5.4	4.2	3.7	3.3	4.0	3.8	3.2	2.9	5.5	3.6		
264	5.7	5.3	5.7	4.4	4.0	4.0	4.2	4.1	4.0	3.3	5.6	4.0		
270	5.6	5.3	5.5	5.0	4.4	4.5	5.0	4.7	4.0	4.1	5.5	4.5		
288	5.7	5.4	5.5	4.9	4.3	4.1	4.8	4.8	4.2	3.8	5.5	4.4		
312	5.6	6.1	5.8	5.6	4.7	4.9	5.5	5.2	4.9	4.6	5.8	5.1		

Временные точки, отмеченные жирным шрифтом, соответствуют временными точкам дозирования.  
Фон серого цвета соответствует показателям, полученным после дозирования.

% изменение sUA (от исходного уровня) в номинальный момент времени (т.е. дни от 0 до 9 - дозирование один раз в день, плюс дни от 10 до 13 после дозирования) показано в таблице ниже и представлено в графическом виде на фиг. 8В.

Время	% sUA изменение (от исходного уровня)										Среднее значение, Плацебо (4-12)	Среднее значение, (4-12)		
	Номер субъекта													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
6	6.2	4.8	7.4	-18.5	-18.5	-20.0	-17.2	-23.2	-30.9	-15.1	6.1	-20.5		
12	3.1	-1.6	0.0	-20.0	-18.5	-25.0	-20.7	-30.4	-40.0	-24.5	0.5	-25.6		
24	3.1	0.0	-3.7	-18.5	-13.8	-16.7	-6.9	-25.0	-38.2	-28.3	-0.2	-21.1		
48	13.8	3.2	3.7	-20.0	-36.9	-26.7	-12.1	-33.9	-43.6	-43.4	6.9	-30.9		
72	9.2	-6.3	-1.9	-30.8	-35.4	-28.3	-19.0	-37.5	-45.5	-39.6	0.3	-33.7		
96	23.1	0.0	5.6	-29.2	-33.8	-30.0	-17.2	-33.9	-36.4	-32.1	9.6	-30.4		
102	23.1	7.9	11.1	-36.9	-43.1	-36.7	-27.6	-44.6	-45.5	-30.2	14.0	-37.8		
108	10.8	-1.6	1.9	-32.3	-41.5	-43.3	-31.0	-48.2	-49.1	-35.8	3.7	-40.2		
120	13.8	4.8	3.7	-24.6	-32.3	-28.3	-20.7	-30.4	-43.6	-30.2	7.4	-30		
144	23.1	0.0	13.0	-32.3	-38.5	-38.3	-24.1	-35.7	-40.0	-37.7	12.0	-35.2		
168	4.6	-6.3	1.9	-36.9	-44.6	-38.3	-24.1	-37.5	-40.0	-45.3	0.1	-38.1		
192	12.3	-4.8	1.9	-32.3	-41.5	-40.0	-17.2	-35.7	-43.6	-39.6	3.1	-35.7		
216	15.4	-3.2	22.2	-32.3	-32.3	-35.0	-24.1	-41.1	-25.5	-43.4	11.5	-33.4		
222	16.9	6.3	25.9	-38.5	-40.0	-38.3	-32.8	-44.6	-41.8	-41.5	16.4	-39.6		
228	9.2	-1.6	16.7	-36.9	-40.0	-43.3	-36.2	-44.6	-41.8	-47.2	8.1	-41.4		
240	6.2	1.6	18.5	-27.7	-30.8	-33.3	-25.9	-26.8	-34.5	-39.6	8.8	-31.2		
246	-3.1	-9.5	9.3	-32.3	-38.5	-36.7	-29.3	-30.4	-40.0	-43.4	-1.1	-35.8		
252	-10.8	-15.9	0.0	-35.4	-43.1	-45.0	-31.0	-32.1	-41.8	-45.3	-8.9	-39.1		
264	-12.3	-15.9	5.6	-32.3	-38.5	-33.3	-27.6	-26.8	-27.3	-37.7	-7.5	-31.9		
270	-13.8	-15.9	1.9	-23.1	-32.3	-25.0	-13.8	-16.1	-27.3	-22.6	-9.3	-22.9		
288	-12.3	-14.3	1.9	-24.6	-33.8	-31.7	-17.2	-14.3	-23.6	-28.3	-8.2	-24.8		
312	-13.8	-3.2	7.4	-13.8	-27.7	-18.3	-5.2	-7.1	-10.9	-13.2	-3.2	-13.7		

Временные точки, отмеченные жирным шрифтом, соответствуют времененным точкам дозирования. Фон серого цвета соответствует показателям, полученным после дозирования.

Пример 6С. Результаты клинических испытаний с многоразовым дозированием для группы 9.

Действие 2-((3-(4-цианоафталин-1-ил)пиридин-4-илтио)-2-метилпропановой кислоты исследовали в соответствии с протоколом клинических испытаний, описанным выше в примере 5.

Результаты для одиннадцати субъектов в группе 9, получающих 10 мг активного препарата или плацебо, прием один раз в день в течение 10 дней, приведены ниже. Субъекты 1 и 2 получали препарат плацебо; субъекты от 3 до 11 получали активный препарат.

Абсолютные концентрации sUA (мг/дл) в номинальный момент времени (т.е. дни от 0 до 9 - дозирование один раз в день, а также дни от 10 до 13, после дозирования) приведены в таблице ниже и представлены в графическом виде на фиг. 9А.

Время	Абсолютная концентрация sUA (мг/дл)												Среднее значение, Плацебо	Среднее значение, (3-11)		
	Номер субъекта															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11					
<b>0</b>	7.8	5.8	8.0	7.3	6.8	6.6	6.4	6.2	5.6	5.4	5.2	6.8	6.4			
6	8.0	6.0	6.2	5.2	4.4	4.5	4.1	4.2	4.1	4.0	3.5	7.0	4.5			
12	7.5	5.8	6.5	4.7	4.1	3.2	3.5	4.2	3.6	3.8	3.0	6.7	4.1			
<b>24</b>	7.8	6.1	6.8	5.2	4.0	3.3	4.2	4.2	4.8	3.6	3.2	7.0	4.4			
<b>48</b>	8.3	6.8	5.5	5.1	3.3	3.6	4.4	4.0	4.7	3.4	3.3	7.6	4.1			
<b>72</b>	7.3	6.0	4.4	4.0	2.7	3.0	3.6	3.0	3.5	2.6	2.2	6.7	3.2			
<b>96</b>	6.7	5.6	3.9	3.7	2.3	2.9	3.1	2.8	3.2	2.5	2.2	6.2	3.0			
102	7.0	6.2	3.9	3.1	2.4	3.0	3.4	2.7	2.8	2.7	1.8	6.6	2.9			
108	6.6	5.9	3.9	3.0	2.1	2.3	3.1	2.8	2.8	2.7	1.9	6.3	2.7			
<b>120</b>	7.3	6.2	4.6	3.8	2.7	2.9	3.8	3.6	3.6	2.9	2.5	6.8	3.4			
<b>144</b>	7.6	6.0	4.8	3.5	2.8	3.1	3.8	4.7	3.6	3.0	2.6	6.8	3.5			
<b>168</b>	7.2	5.9	4.9	3.2	2.4	2.9	3.3	4.1	3.3	2.5	2.4	6.6	3.2			
<b>192</b>	6.8	5.5	4.2	3.0	2.0	2.3	3.2	3.1	3.1	2.3	2.2	6.2	2.8			
<b>216</b>	7.3	6.0	4.5	3.2	2.4	2.9	NA	3.2	3.5	2.6	2.5	6.7	3.1			
222	7.6	6.1	3.9	2.6	2.1	2.6	NA	2.7	3.4	2.6	2.3	6.9	2.8			
228	7.4	6.1	3.7	2.4	2.1	2.3	2.9	2.5	3.1	2.7	2.3	6.8	2.7			
240	7.8	6.2	4.9	3.6	2.7	2.5	4.1	3.1	3.6	2.4	2.7	7.0	3.3			
246	7.6	6.1	5.4	3.6	3.2	3.2	4.3	3.6	4.0	2.5	3.1	6.9	3.7			
252	7.3	6.0	5.3	3.3	3.1	3.1	4.4	3.9	3.7	2.7	2.9	6.7	3.6			
264	7.1	6.0	5.7	3.6	3.4	3.7	4.9	4.2	3.8	2.7	3.2	6.6	3.9			
270	6.7	5.8	5.7	3.8	3.5	4.2	5.1	4.6	4.0	2.7	3.2	6.3	4.1			
288	6.4	5.4	5.7	4.0	3.7	4.4	4.8	4.8	3.9	2.8	3.3	5.9	4.2			
312	6.8	5.7	6.5	4.8	4.3	5.0	5.5	5.2	4.3	3.3	3.8	6.3	4.7			

Временные точки, отмеченные жирным шрифтом, соответствуют временными точкам дозирования.  
Фон серого цвета соответствует показателям, полученным после дозирования.

% изменение sUA (от исходного уровня) в номинальный момент времени (т.е. дни от 0 до 9 - дозирование один раз в день, плюс дни от 10 до 13 после дозирования) показано в таблице ниже и представлено в графическом виде на фиг. 9В.

Время	% sUA изменение (от исходного уровня)												
	Номер субъекта											Среднее значение, Плацебо	Среднее значение, (3-11)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	2.6	3.4	-22.5	-28.8	-35.3	-31.8	-35.9	-32.3	-26.8	-25.9	-32.7	3.0	-30.2
12	-3.8	0.0	-18.8	-35.6	-39.7	-51.5	-45.3	-32.3	-35.7	-29.6	-42.3	-1.9	-36.8
24	0.0	5.2	-15.0	-28.8	-41.2	-50.0	-34.4	-32.3	-14.3	-33.3	-38.5	2.6	-32.0
48	6.4	17.2	-31.3	-30.1	-51.5	-45.5	-31.3	-35.5	-16.1	-37.0	-36.5	11.8	-35.0
72	-6.4	3.4	-45.0	-45.2	-60.3	-54.5	-43.8	-51.6	-37.5	-51.9	-57.7	-1.5	-49.7
96	-14.1	-3.4	-51.3	-49.3	-66.2	-56.1	-51.6	-54.8	-42.9	-53.7	-57.7	-8.8	-53.7
102	-10.3	6.9	-51.3	-57.5	-64.7	-54.5	-46.9	-56.5	-50.0	-50.0	-65.4	-1.7	-55.2
108	-15.4	1.7	-51.3	-58.9	-69.1	-65.2	-51.6	-54.8	-50.0	-50.0	-63.5	-6.9	-57.2
120	-6.4	6.9	-42.5	-47.9	-60.3	-56.1	-40.6	-41.9	-35.7	-46.3	-51.9	0.3	-47.0
144	-2.6	3.4	-40.0	-52.1	-58.8	-53.0	-40.6	-24.2	-35.7	-44.4	-50.0	0.4	-44.3
168	-7.7	1.7	-38.7	-56.2	-64.7	-56.1	-48.4	-33.9	-41.1	-53.7	-53.8	-3.0	-49.6
192	-12.8	-5.2	-47.5	-58.9	-70.6	-65.2	-50.0	-50.0	-44.6	-57.4	-57.7	-9.0	-55.8
216	-6.4	3.4	-43.8	-56.2	-64.7	-56.1	NA	-48.4	-37.5	-51.9	-51.9	-1.5	-51.3
222	-2.6	5.2	-51.3	-64.4	-69.1	-60.6	NA	-56.5	-39.3	-51.9	-55.8	1.3	-56.1
228	-5.1	5.2	-53.8	-67.1	-69.1	-65.2	-54.7	-59.7	-44.6	-50.0	-55.8	0.1	-57.8
240	0.0	6.9	-38.7	-50.7	-60.3	-62.1	-35.9	-50.0	-35.7	-55.6	-48.1	3.5	-48.6
246	-2.6	5.2	-32.5	-50.7	-52.9	-51.5	-32.8	-41.9	-28.6	-53.7	-40.4	1.3	-42.8
252	-6.4	3.4	-33.8	-54.8	-54.4	-53.0	-31.3	-37.1	-33.9	-50.0	-44.2	-1.5	-43.6
264	-9.0	3.4	-28.8	-50.7	-50.0	-43.9	-23.4	-32.3	-32.1	-50.0	-38.5	-2.8	-38.9
270	-14.1	0.0	-28.8	-47.9	-48.5	-36.4	-20.3	-25.8	-28.6	-50.0	-38.5	-7.1	-36.1
288	-17.9	-6.9	-28.8	-45.2	-45.6	-33.3	-25.0	-22.6	-30.4	-48.1	-36.5	-12.4	-35.1
312	-12.8	-1.7	-18.8	-34.2	-36.8	-24.2	-14.1	-16.1	-23.2	-38.9	-26.9	-7.3	-25.9

Временные точки, отмеченные жирным шрифтом, соответствуют временными точкам дозирования.

Фон серого цвета соответствует показателям, полученным после дозирования.

Абсолютное изменение sUA и % изменение sUA в номинальный момент времени (т.е. дни от 0 до 9 - дозирование один раз в день, а также дни от 10 до 13, после дозирования) для групп 7-9 (1, 5 и 10 мг, все натощак; группы плацебо объединяли) представлены в графическом виде на фиг. 10А и 10В соответственно. Описанные в настоящем документе примеры и варианты осуществления настоящего изобретения даны только в иллюстративных целях, и в него могут быть включены различные модификации или изменения, предлагаемые компетентными специалистами, без отклонений от сущности и объема данной заявки, а также объема прилагаемой формулы изобретения.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты для снижения уровней мочевой кислоты в сыворотке крови человека, где человеку вводят от примерно 0,5 до менее 50 мг в день 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли.

2. Применение по п.1, где человеку вводят приблизительно 40 мг в день 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли.

3. Применение по п.1, где человеку вводят приблизительно 20 мг в день 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли.

4. Применение по п.1, где человеку вводят от примерно 0,5 до менее 20 мг в день 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли.

5. Применение по п.1, где человеку вводят приблизительно 10 мг в день 2-((3-(4-цианонафталин-1-



ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются приблизительно на 40% от исходного уровня.

28. Применение по любому из пп.1-10, где через 24 ч после введения 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются приблизительно на 60% от исходного уровня.

29. Применение по любому из пп.1-10 или 22-28, где через 48 ч после введения 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются приблизительно на 10% от исходного уровня.

30. Применение по любому из пп.1-10 или 22-28, где через 48 ч после введения 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 20% от исходного уровня.

31. Применение по любому из пп.1-10 или 22-28, где через 48 ч после введения 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 30% от исходного уровня.

32. Применение по любому из пп.1-10 или 22-28, где через 48 ч после введения 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются приблизительно на 40% от исходного уровня.

33. Применение по любому из пп.1-10 или 22-28, где через 48 ч после введения 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются приблизительно на 50% от исходного уровня.

34. Применение по любому из пп.1-10 или 22-33, где через 72 ч после введения 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 15% от исходного уровня.

35. Применение по любому из пп.1-10 или 22-33, где через 72 ч после введения 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются по меньшей мере на 20% от исходного уровня.

36. Применение по любому из пп.1-10 или 22-33, где через 72 ч после введения 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются приблизительно на 20% от исходного уровня.

37. Применение по любому из пп.1-10 или 22-33, где через 72 ч после введения 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли сывороточные уровни мочевой кислоты снижаются приблизительно на 30% от исходного уровня.

38. Применение по любому из предшествующих пунктов, где указанное соединение предназначено для применения при лечении или профилактике состояния, характеризующегося аномальными уровнями мочевой кислоты в ткани или органе.

39. Применение по п.38, где данное состояние представляет собой подагру, рекуррентную подагрическую атаку, подагрический артрит, гиперурикемию, гипертонию, сердечно-сосудистое заболевание, ишемическую болезнь сердца, синдром Леша-Найяна, синдром Келли-Сигмиллера, заболевание почек, камни в почках, почечную недостаточность, воспаление суставов, артрит, мочекаменную болезнь, отравление свинцом, гиперпаратиреоз, псориаз, саркоидоз, дефицит гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (HPRT) или их комбинацию.

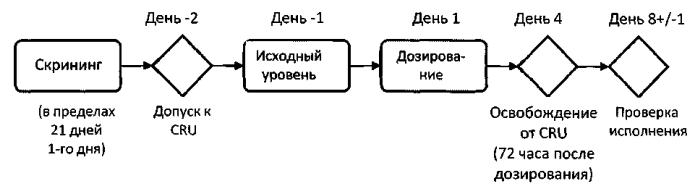
40. Применение по п.39, где данное состояние представляет собой подагру.

41. Применение по любому из предшествующих пунктов, где человеку вводят второе средство, эффективное для лечения подагры.

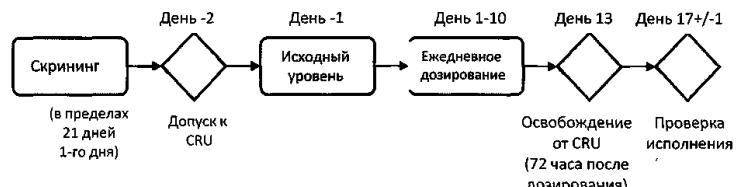
42. Применение по п.41, где данное второе средство представляет собой ингибитор URAT 1, ингибитор ксантиноксидазы, ксантиндегидрогеназу, ингибитор ксантинооксидоредуктазы или их комбинации.

43. Применение по п.42, где ингибитор URAT 1 представляет собой 2-((5-бром-4-(4-циклогексил-1-нафталинил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)уксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

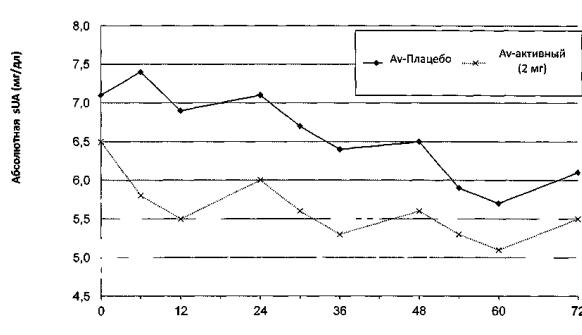
44. Применение по п.42, где ингибитор ксантинооксидазы представляет собой аллопуринол или фебуксостат.



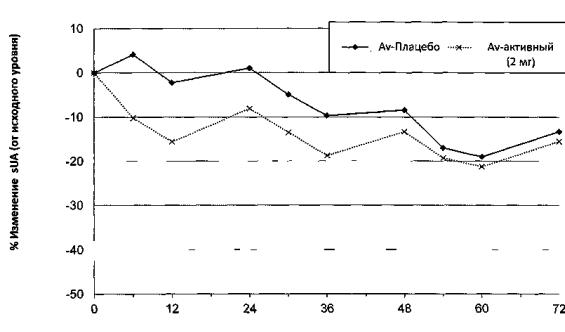
Фиг. 1А



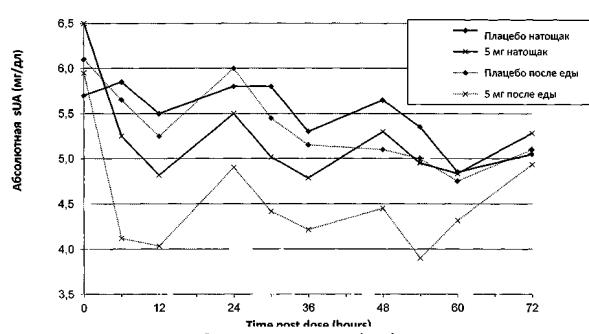
Фиг. 1В



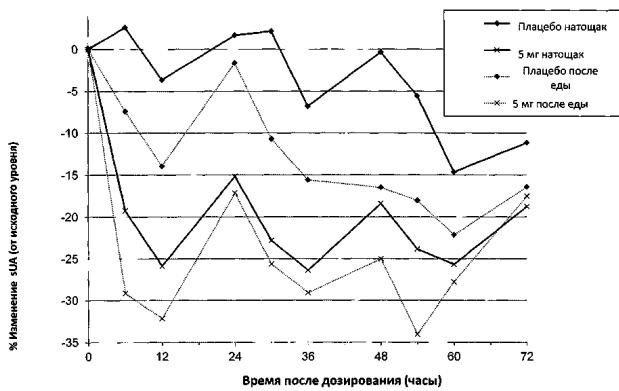
Фиг. 2А



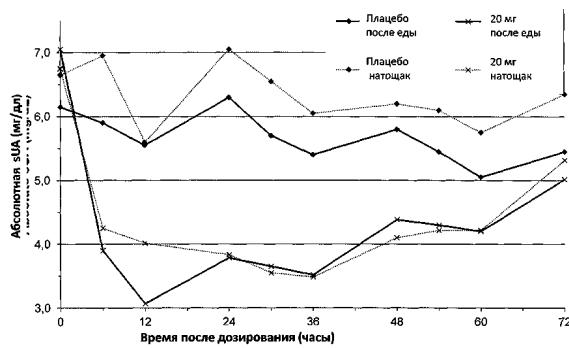
Фиг. 2В



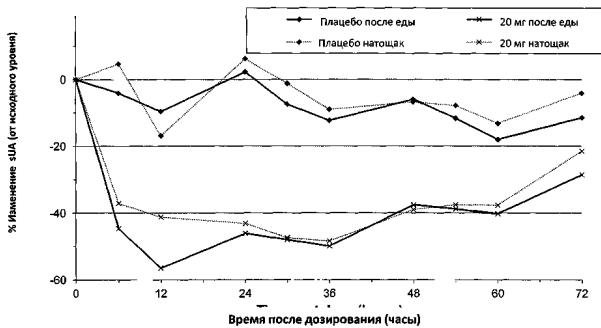
Фиг. 3А



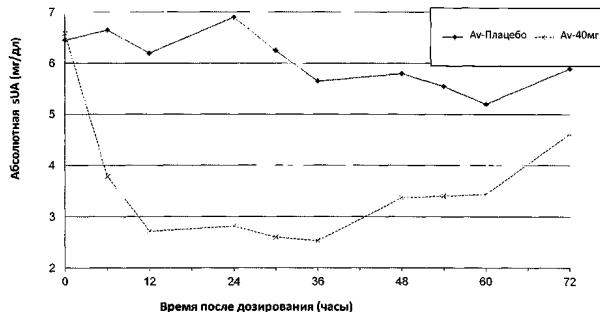
Фиг. 3В



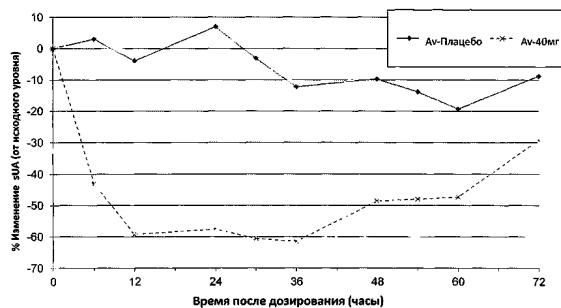
Фиг. 4А



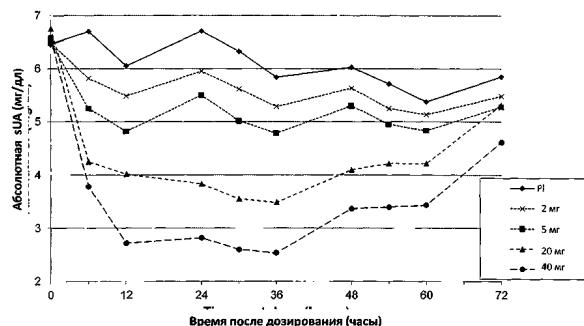
Фиг. 4В



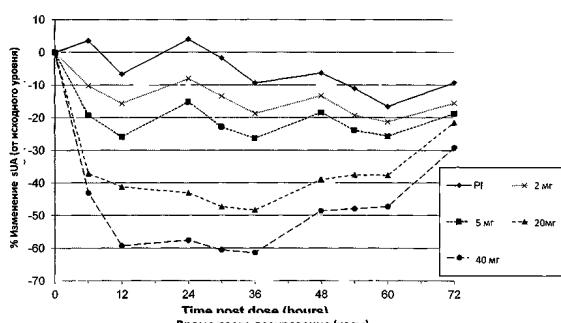
Фиг. 5А



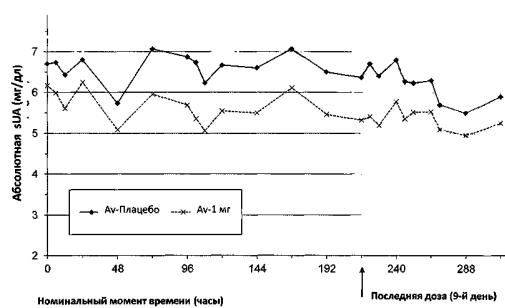
Фиг. 5В



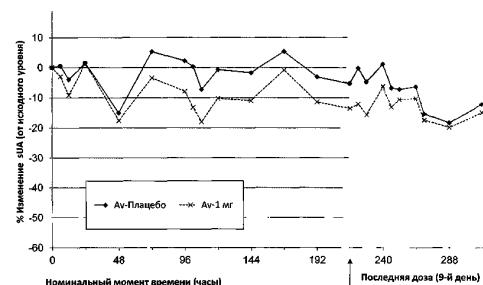
Фиг. 6А



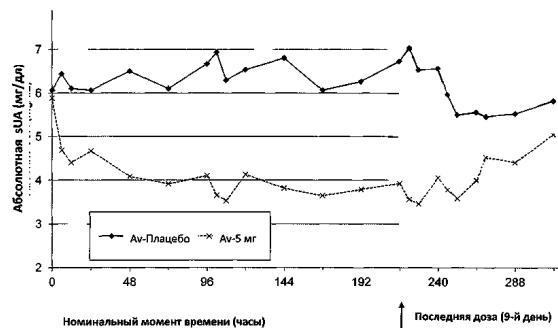
Фиг. 6В



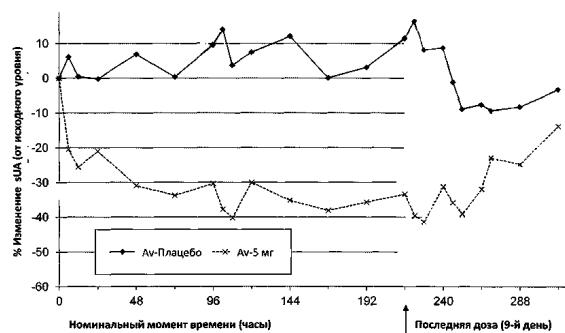
Фиг. 7А



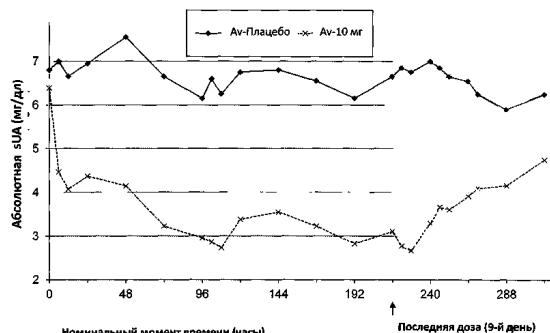
Фиг. 7В



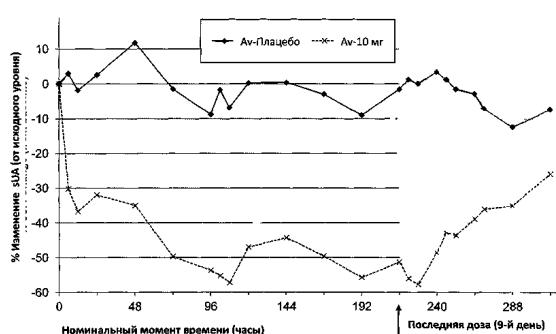
Фиг. 8А



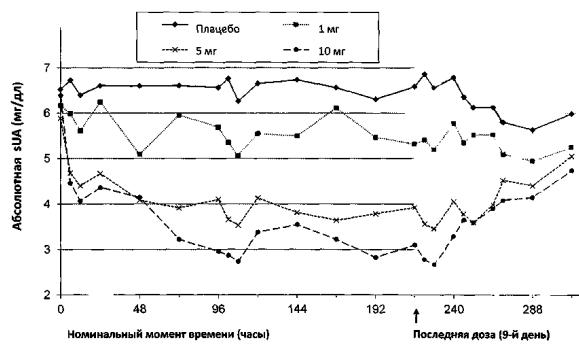
Фиг. 8В



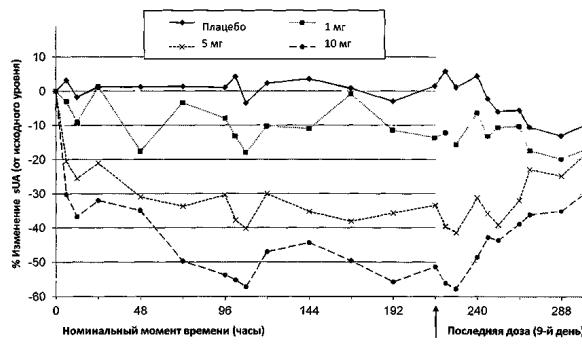
Фиг. 9А



Фиг. 9В



Фиг. 10А



Фиг. 10В

