

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 022933

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2016.03.31

(21) Номер заявки  
201270803

(22) Дата подачи заявки  
2011.06.15

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

---

(54) ТИОАЦЕТАТНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, КОМПОЗИЦИИ НА ИХ ОСНОВЕ И СПОСОБЫ ИХ  
ПРИМЕНЕНИЯ

---

(31) 61/355,491

(32) 2010.06.16

(33) US

(43) 2013.05.30

(86) PCT/US2011/040585

(87) WO 2011/159839 2011.12.22

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
АРДЕА БИОСАЙНСИЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:  
Оук Самеди, Гуник Эсмир, Вернье  
Жан-Мишель (US)

(74) Представитель:  
Соболев А.Ю. (RU)

(56) US-A1-20070099970

Organic and Bio-Organic Chemistry, vol. 22,  
2857-61 (1972) (-) See p 2857, scheme of p 2858  
Journal of Organic Chemistry, vol. 30(8),  
2830-2 (1965) (-), See whole document

(57) В данном изобретении описаны соединения, пригодные для модулирования уровней мочевой кислоты в крови, составы, которые их содержат, и способы их применения. Согласно некоторым вариантам соединения, описанные в данной заявке, применяются при лечении или профилактике расстройств, связанных с аномальными уровнями мочевой кислоты.

B1

022933

022933  
B1

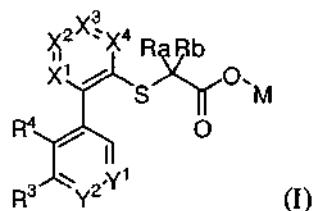
Данная заявка претендует на приоритет предварительной заявки США на патент № 61/355491, поданной 16 июня 2010 г, которая полностью включена в данную заявку посредством отсылки.

#### Сведения о предшествующем уровне техники

Мочевая кислота образуется в результате окисления ксантина. Нарушения метаболизма мочевой кислоты включают, но без ограничения, полицитемию, миелоидную метаплазию, подагру, повторяющийся приступ подагры, подагрический артрит, гиперурикемию, гипертонию, сердечно-сосудистое заболевание, ишемическую болезнь сердца, синдром Леша-Нихана, синдром Келли-Зигмиллера, заболевание почек, почечную недостаточность, воспаление суставов, артрит, уролитиаз, отравление свинцом, гиперпаратироидизм, псориаз или саркоидоз.

#### Сущность изобретения

Согласно некоторым вариантам данного изобретения предусмотрены соединения, способы и композиции, например, для модуляции уровней мочевой кислоты в сыворотке (sUA) крови или для лечения подагры или гиперурикемии у субъектов, которые нуждаются в этом. В соответствии с некоторыми вариантами такие композиции содержат, и такие способы включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы I



где

R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> выбраны из H, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила; или R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup>, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5- или 6-членное кольцо, необязательно содержащее один или два гетероатома, выбранные из O, N и S;

M обозначает H, C<sub>1-3</sub>алкил или фармацевтически приемлемый катион; X<sup>1</sup> обозначает N, CH, C(галоген) или C(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил);

X<sup>2</sup> обозначает N или CH;

X<sup>3</sup> обозначает N, CH, C(галоген) или C(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил);

X<sup>4</sup> обозначает N или CH; где по меньшей мере один из X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> или X<sup>4</sup> представляет собой N;

Y<sup>1</sup> обозначает N или CR<sup>1</sup>; Y<sup>2</sup> обозначает N или CR<sup>2</sup>; R<sup>1</sup> обозначает H, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, F или Cl;

R<sup>2</sup> обозначает H, метил, этил, пропил, изопропил, трет.-бутил, циклопропил, циклобутил, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, этокси, SH, SCH<sub>3</sub>, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, Cl, F, CN, COOH, COOR<sup>2</sup>, CONH<sub>2</sub>, CONHR<sup>2</sup> или SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; где R<sup>2</sup> обозначает H или C<sub>1-3</sub>-алкил;

R<sup>3</sup> обозначает H, галоген, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси; и

R<sup>4</sup> обозначает H, галоген, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси; или

R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5- или 6-членное кольцо, необязательно содержащее один или два гетероатома, выбранные из O, N и S, при этом указанное 5- или 6-членное кольцо может быть насыщенным, ненасыщенным или ароматическим кольцом;

В конкретных случаях:

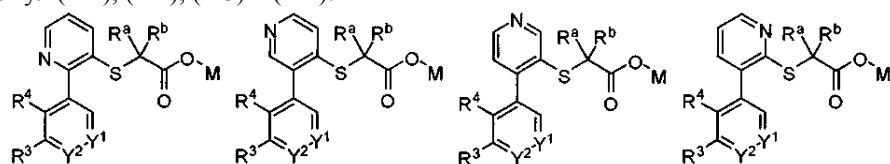
(i) если X<sup>2</sup> и X<sup>4</sup> оба обозначают N, X<sup>1</sup> не может быть C(галоген); или

если X<sup>2</sup> и X<sup>4</sup> оба обозначают N, тогда R<sup>4</sup> не может обозначать Cl; или

если X<sup>2</sup> и X<sup>4</sup> оба обозначают N, тогда Y<sup>2</sup> не может быть C-Cl;

(ii) если X<sup>1</sup> и X<sup>2</sup> оба обозначают N, тогда X<sup>3</sup> не может быть C-Cl; и соединение формулы (I) не является 1-(3-(4-цианофенил)пиридин-4-илтио)циклогексанкарбоновой кислотой.

Согласно некоторым вариантам предусмотрено соединение формулы (I), где один из X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> или X<sup>4</sup> обозначает N. Некоторые конкретные варианты, предусмотренные в данной заявке, относятся к соединению формул (I-A), (I-B), (I-C) и (I-D):



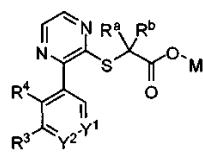
(I-A)

(I-B)

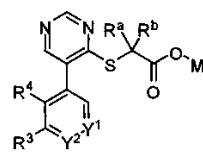
(I-C)

(I-D).

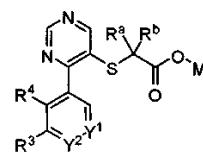
Согласно некоторым вариантам предусмотрено соединение формулы (I), где два из X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> или X<sup>4</sup> обозначают N. Некоторые конкретные варианты, предусмотренные в данной заявке, относятся к соединению формул (I-E), (I-F) или (I-G):



(I-E)

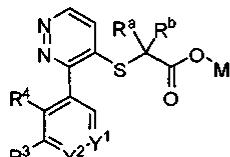


(I-F)

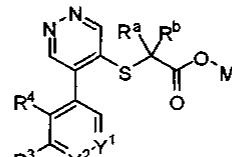


(I-G).

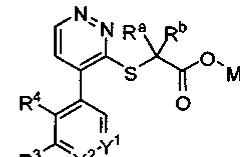
Другие конкретные варианты, предусмотренные в данной заявке, относятся к соединению формул (I-H), (I-I) или (I-J)



(I-H)

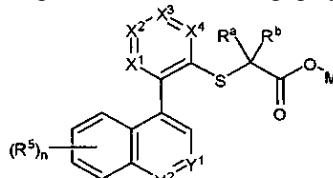


(I-I)



(I-J).

Согласно некоторым вариантам предусмотрено соединение формулы (I), где R<sup>3</sup> обозначает H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, F или Cl; и R<sup>4</sup> обозначает H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, F или Cl. В соответствии с некоторыми конкретными вариантами R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> оба обозначают H. Согласно некоторым описанным в данной заявке вариантам предусмотрено соединение формулы (I), где R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещённое 5- или 6-членное кольцо, необязательно содержащее один или два гетероатома, выбранные из O, N и S, при этом указанное 5- или 6-членное кольцо может быть насыщенным, ненасыщенным или ароматическим кольцом. Некоторые варианты данного изобретения относятся к соединению формулы (I), где R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещённое 6-членное ароматическое кольцо. Некоторые описанные в данной заявке варианты предусматривают соединение формулы (I-K)

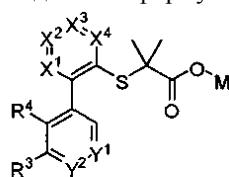


(I-K)

где n равен 1, 2, 3 или 4; и

каждый R<sup>5</sup> независимо выбран из H, метила, этила, пропила, изопропила, трет.-бутила, циклопропил, циклобутила, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, этокси, SH, SCH<sub>3</sub>, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, Cl, F, CN, COOH, COOR<sup>5</sup>, CONH<sub>2</sub>, CONHR<sup>5</sup> или SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; где R<sup>5</sup> обозначает H или C<sub>1-3</sub>алкил.

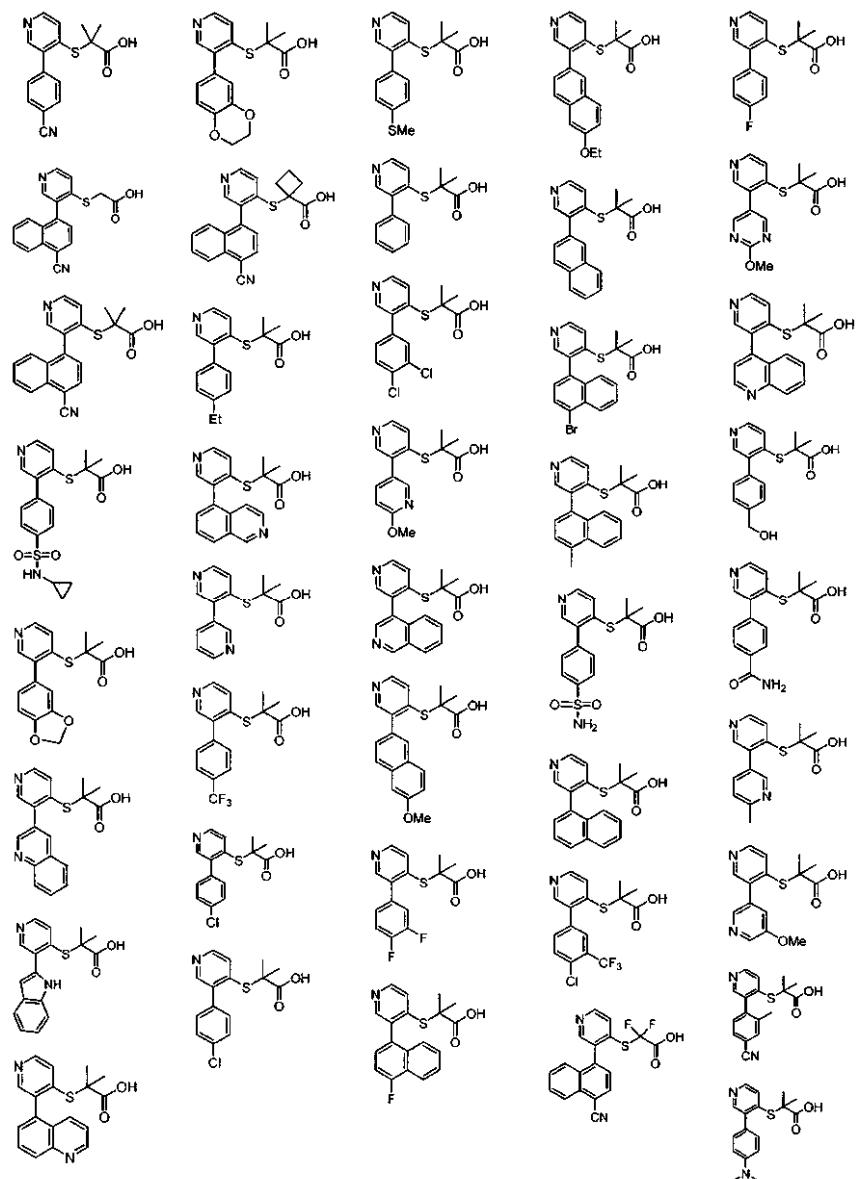
Некоторые варианты данного изобретения относятся к соединению формулы (I), где R<sup>a</sup> обозначает H или CH<sub>3</sub> и R<sup>b</sup> обозначает H или CH<sub>3</sub>. Согласно конкретным вариантам R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> оба обозначают CH<sub>3</sub>. Некоторые конкретные варианты описывают соединение формулы (I-L)

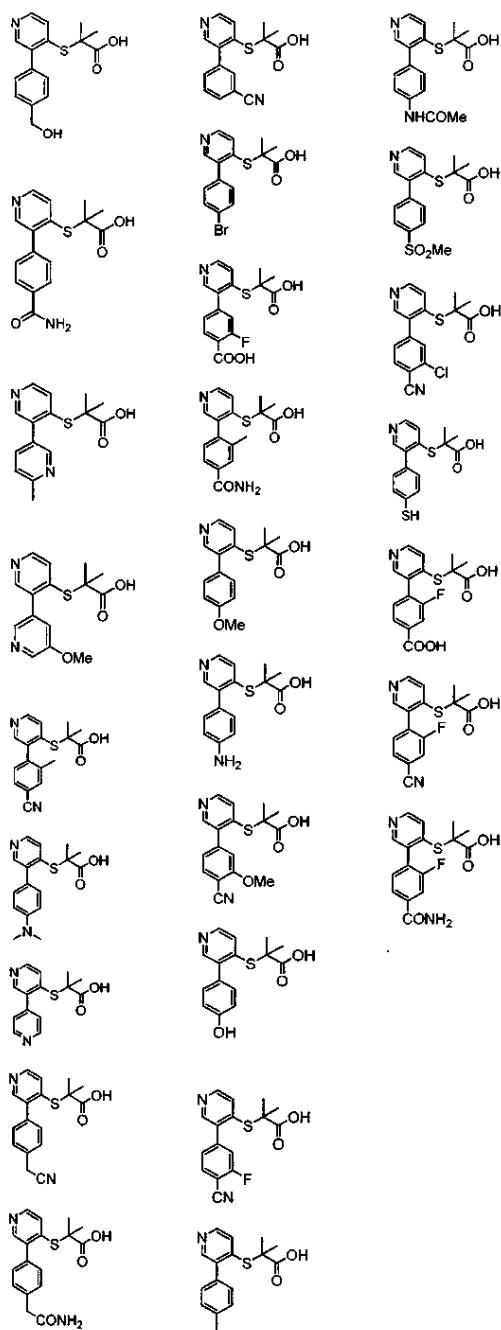


(I-L).

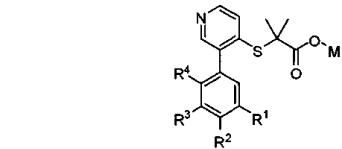
Согласно другим или дополнительным вариантам X<sup>1</sup> обозначает CH; X<sup>2</sup> обозначает N; X<sup>3</sup> обозначает CH; и X<sup>4</sup> обозначает CH. Согласно другим или дополнительным вариантам Y<sup>1</sup> обозначает CR<sup>1</sup> и Y<sup>2</sup> обозначает CR<sup>2</sup>.

Некоторые описанные в данной заявке варианты предусматривают соединение формулы (I-B), выбранное из группы, состоящей из





Другие конкретные варианты, описанные в данной заявке, относятся к соединению формулы (I-M)



(I-M).

Согласно некоторым конкретным вариантам  $R^1$ ,  $R^3$  и  $R^4$  все обозначают Н.

Согласно некоторым вариантам предусмотрено также соединение формулы (I), где  $R^a$  и  $R^b$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5- или 6-членное кольцо, необязательно содержащее один или два гетероатома, выбранные из О, N и S. В соответствии с некоторыми вариантами  $R^a$  и  $R^b$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5- или 6-членное кольцо. Согласно некоторым конкретным вариантам  $R^a$  и  $R^b$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членное кольцо.

В соответствии с некоторыми вариантами данного изобретения предусмотрено соединение формулы (I), где М обозначает Н. Согласно некоторым вариантам предусмотрено соединение формулы (I), где М обозначает  $C_1$ - $C_3$ алкил. Согласно другим вариантам предусмотрено соединение формулы (I), где М

обозначает фармацевтически приемлемый катион. В соответствии с конкретными вариантами фармацевтически приемлемый катион представляет собой  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Li}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{NH}_4^+$ , тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламино, диметиламино, триметиламино или триэтиламино.

Согласно некоторым вариантам, описанным в данной заявке, предусмотрен способ снижения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови у человека, включающий введение этому человеку эффективного количества соединения формулы (I). Другие варианты, описанные в данной заявке, описывают способ лечения гиперурикемии у человека, болеющего подагрой, включающий введение этому человеку эффективного количества соединения формулы (I). Некоторые варианты данного изобретения предусматривают способ лечения гиперурикемии у человека, включающий введение этому человеку эффективного количества соединения формулы (I). Некоторые варианты данного изобретения предусматривают способ лечения подагры у человека, включающий введение этому человеку эффективного количества соединения формулы (I).

Некоторые варианты данного изобретения предусматривают способ лечения или профилактики состояния, которое характеризуется аномальным уровнем мочевой кислоты в ткани или органе у субъекта, включающий введение этому человеку эффективного количества соединения формулы (I). Согласно конкретным вариантам таким состоянием является подагра, повторяющийся приступ подагры, подагрический артрит, гиперурикемия, гипертония, сердечно-сосудистое заболевание, ишемическая болезнь сердца, синдром Леша-Нихана, синдром Келли-Зигмиллера, заболевание почек, почечная недостаточность, воспаление суставов, артрит, уролитиаз, отравление свинцом, гиперпаратироидизм, псориаз, саркоидоз, дефицит гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (HPRT) или их комбинация. В соответствии с некоторыми конкретными вариантами это состояние представляет собой подагру.

Согласно некоторым вариантам любой из способов, описанных в данной заявке, включает также введение второго агента, эффективного при лечении подагры. Согласно другим вариантам второй агент представляет собой ингибитор URAT 1, ингибитор ксантина-оксидазы, ксантина-дегидрогеназу, ингибитор ксантина-оксидоредуктазы или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам вторым агентом является аллопуринол, фебуксостат, FYX-051 или их комбинация.

#### **Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения**

Новые признаки настоящего изобретения подробно описаны в формуле изобретения данной заявки. Лучшее понимание признаков и преимуществ данного изобретения будет достигнуто при рассмотрении следующего ниже подробного описания, которое содержит иллюстративные варианты, использующие принципы данного изобретения. Хотя в данном описании показаны и описаны предпочтительные варианты данного изобретения, специалисту в данной области будет очевидно, что такие варианты приведены только в качестве примеров. Не выходя за рамки данного изобретения, специалист может осуществить многочисленные вариации, изменения и замены.

Следует иметь в виду, что в практике осуществления данного изобретения можно использовать различные альтернативы вариантов изобретения, описанных в данной заявке.

Подразумевается, что прилагаемая формула изобретения определяет объём данного изобретения, и что способы и структуры в объёме этой формулы и их эквиваленты охвачены этой формулой изобретения.

Заголовки разделов, применяемые в данной заявке, предназначены только для организационных целей и не ограничивают описанную сущность изобретения.

#### **Некоторые химические термины**

Если не указано иное, все используемые в данной заявке технические и научные термины имеют то же самое значение, которое обычно известно специалисту в данной области, к которой относится настоящее изобретение. Если применяется множество определений указанных в данной заявке терминов, преобладают те определения, которые указаны в данном разделе.

Следует понимать, что приведённое выше общее описание и следующее ниже подробное описание являются только примерными и приведены для объяснения сущности и не ограничивают любое заявленное изобретение. В этой заявке использование единственного числа включает и множественное число, если не оговаривается иное. Следует заметить, что применение термина "или" означает "и/или", если не оговаривается иное. Кроме того, применение термина "включающий", а также других форм этого слова, таких как "включать", "включает" и "включённый" не является ограничивающим.

Определение стандартных химических терминов можно найти в справочниках, включая Sarey and Sundberg "Advanced Organic Chemistry 4<sup>th</sup> Ed." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York. Если иное не указано, в заявке применяются обычные методы масс-спектроскопии, ЯМР (ЯМР), ЖХВР (HPLC), ИК (IR) и УФ/видим (UV/Vis) спектроскопии и фармакологии, известные из уровня техники. Если не указаны конкретные определения, имеются в виду стандартные определения в соответствии с применяемой номенклатурой. Могут быть использованы стандартные методы химического синтеза, химических анализов, приготовления фармацевтических препаратов, составы и способы доставки лекарств и лечения субъектов. Реакции и методы очистки могут быть осуществлены, например, при помощи наборов и инструкций, предусмотренных производителями, или как принято в этой области, или как описано в данной заявке.

Описываемые ниже способы и процессы, в общем, могут быть осуществлены обычными методами, хорошо известными из уровня техники и как описано в различных общих и более конкретных источниках, которые цитируются и обсуждаются в данном описании. В соединениях, описанных в данной заявке, группы и заместители могут быть выбраны специалистом в данной области для получения стабильных групп и соединений.

Когда заместители конкретизированы в обычных химических формулах, написанных слева направо, они охватывают равным образом химически идентичные заместители, которые получатся при написании структуры справа налево. Неограничивающим примером является группа  $-\text{CH}_2\text{O}-$ , которая эквивалентна группе  $-\text{OCH}_2-$ . Если иное не указано, применение общих химических терминов, таких как, но без ограничения, "алкил", "амин", "арил", эквивалентно применению их необязательно замещённых форм. Например, термин "алкил", применяемый в данной заявке, включает необязательно замещённый алкил.

Согласно некоторым вариантам соединения, описанные в данной заявке, имеют один или несколько стереоцентров. Согласно некоторым вариантам стереоцентр имеется в R-конфигурации, S-конфигурации или в их комбинациях. В соответствии с некоторыми вариантами соединения, описанные в данной заявке, содержат одну или более двойных связей. Согласно некоторым вариантам соединения, описанные в данной заявке, содержат одну или более двойных связей, причём каждая двойная связь существует в E (транс)- или Z (цис)- конфигурации или в их комбинациях. Указание одного конкретного стереоизомера, регионаизомера, диастереомера, энантиомера или эпимера подразумевает включение всех стереоизомеров, регионаизомеров, диастереомеров, энантиомеров или эпимеров или их смесей. Таким образом, соединения, описанные в данной заявке, включают все отдельные конфигурационные стереоизомерные, регионаизомерные, диастереомерные, энантиомерные или эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. Методы инвертирования или оставления без изменений конкретного стереоцентра, А также методы разрешения смесей стереоизомеров можно найти, например, в Furniss et al. (eds), VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY 5.sup.TH ED., Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, 1991, 809-816; and Heller, Acc. Chem. Res. 1990, 23, 128.

Термины "фрагмент", "химический фрагмент", "группа" и "химическая группа", применяемые в данной заявке, относятся к специальному сегменту или функциональной группе молекулы. Химические фрагменты являются часто общеизвестными химическими группами, встроенными в молекулу или подвешенными к молекуле.

Термин "реагент", применяемый в данной заявке, относится к нуклеофилу или электрофилу, используемым для создания ковалентных связей. Термин "связь" или "простая связь" относится к химической связи между двумя атомами или двумя фрагментами, когда атомы, соединённые связью, рассматриваются как часть подструктуры большего размера.

Термин "необязательный, возможный" или "необязательно" означает, что описанное затем событие или обстоятельство могут произойти и могут не произойти, и что описание включает примеры, когда указанные событие или обстоятельство происходят, и случаи, когда они не происходят.

Например, термин "необязательно замещённый алкил" означает или "алкил" или "замещённый алкил", определение которого дано ниже. Кроме того, необязательно замещённая группа может быть незамещённой (например,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), полностью замещённой (например,  $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ ), монозамещённой (например,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ) или замещённой в степени где-то между полностью замещённой и монозамещённой (например,  $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CFHCHF}_2$  и т.д.). Специалист в данной области знает, что в случае любой группы, содержащей один или более заместителей, такие группы включают не любое замещение или образец замещения (например, замещённый алкил включает необязательно замещённые циклоалкильные группы, которые в свою очередь определяются как включающие необязательно замещённые алкильные группы, потенциально *ad infinitum* (до бесконечности)), которые стерически не подходят для замещения и/или не пригодны с точки зрения синтеза. Таким образом, любые заместители, описанные в данной заявке, подразумеваются как группы, имеющие максимальный молекулярный вес около 1000 Да и, более типично, около 500 Да (за исключением тех случаев, когда ясно подразумеваются макромолекулярные заместители, например, полипептиды, полисахариды, полиэтиленгликоли, ДНК, РНК и т.п.). Согласно некоторым неограничивающим примерам термин "возможно замещённая" показывает, что группа является необязательно замещённой алкилом, алкенилом, алкинилом, гетероалкилом, гетероалкенилом, гетероалкинилом, галоалкилом, галогеналкенилом, галогеналкинилом, пергалогеналкилом, галогеном, циклоалкилом, циклоалкенилом, гетероалициклом, арилом, гетероарилом, карбоциклом, гетероциклом, гидрокси, алкокси, циано, цианоалкилом, карбоксилом, сульфидрилом, амино, аминокислотой, конденсированным циклоалкилом, спиро-циклоалкилом, конденсированным гетероарилом, конденсированным арилом, сульфонилом, сульфинилом, сульфонамидилом, сульфамидилом, фосфонатным эфиром, амидной группой, группой простого эфира, алкилэфиром или их комбинацией. В конкретных случаях группа, называемая "необязательно замещённой", является группой, которая необязательно замещена водородом, гидрокси, нитрогруппой, циано, метилтиолом, тиолом, азидогруппой, метилом, этилом, пропилом, изопропилом, н-бутилом, изо-бутилом, втор.-бутилом, трет.-бутилом, 2-метилом-1-пропилом, 2-метил-2-пропилом, 2-метил-1-бутилом, 3-метил-1-бутилом, 2-метил-3-бутилом, 2,2-диметил-1-пропилом, 2-метил-1-пентилом, 3-метил-1-пентилом, 4-метил-1-пентилом, 2-метил-2-пентилом, 3-метил-2-пентилом,

4-метил-2-пентилем, 2,2-диметил-1-бутилом, 3,3-диметил-1-бутилом, 2-этил-1-бутилом, н-пентилем, изопентилем, нео-пентилем, трет.-амилом, гексилем, гептилем, октилем, этиенилом ( $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 1-пропенилом ( $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), изопропенилом [ $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ ], бутенилом, 1,3-бутадиенилом, этинилом, 2-пропинилом, 2-бутинилом, 1,3-бутадиинилом, фтором, хлором, бромом, йодом, фторметилем, дифторметилем, трифторметилем, хлорметилем, дихлорметилем, трихлорметилем, бромметилем, дигромметилем, трибромметилем, 1-хлор-1-фтор-1-йодэтилем, фторэтилем, бромэтилем, хлорэтилем, йодэтилем, фтор-пропилем, бромпропилем, хлорпропилем, йодпропилем, фторэтенилом, хлорэтенилом, бромэтенилом, йодэтенилом, фторэтенилом, хлорэтенилом, бромэтинилом, йодэтинилом, трифторэтенилом, трихлорэтенилом, трибромэтенилом, трифторпропинилом, трихлорпропинилом, трибромпропинилом, циклопропилем, циклобутилем, циклопентилем, циклогексилем, циклогептилем, спироциклогептилем, спироциклогексилем, спироциклооктенилом, пиридинилом, пиридинилом, тетрагидрофуранилом, тиофуранилом, азидинилом, оксазидинилом, оксазиридинилом, диоксизидинилом, азетидинилом, оксазидинилом, тиазолидинилом, теитанилом (theitanyl), пирролидинилом, оксоланилом, тиоланилом, оксазолидинилом, индолинилом, декалинилом, бицикло[2.2.1]гептилем, аламантилом, дигидрофуранилом, тетрагидропиранилом, тетрагидропиранилом, дигидропиранилом, тетрагидропиранилом, пиперидино, морфолино, тиоморфолино, тиоксанилом, пиперазинилом, гомопиперидинилом, оксепанилом, тиепанилом, оксазепинилом, диазепинилом, тиазепинилом, 1,2,3,6-тетрагидропиридинилом, 2-пирролинилом, 3-пирролинилом, индолинилом, 2Н-пиранилом, 4Н-пиранилом, диоксанилом, 1,3-диоксоланилом, пиразолинилом, дитианилом, дитиоланилом, дигидропиранилом, дигидротиенилом, дигидрофуранилом, пиразолидинилом, имидазолидинилом, имидазолидинилом, 3-азабицикло[3.1.0]гексанилом, 3-азабицикло[4.1.0]гептанилом, 3Н-индолилом, хинолизинилом, циклогексенилом, циклопентадиенилом, бицикло[2.2.1]гепт-2-еном, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор.бутокси, трет.бутокси, фуранилом, тиенилом, акридинилом, фенилом, бензилом, феназинилом, бензимидазолилом, бензофуранилом, бензоксазолилом, бензотиазолилом, бензотиадиазолилом, бензотиофенилом, бензоксадиазолилом, бензотриазолилом, имидазолилом, индолилом, изоксазолилом, изохинолинилом, индолизинилом, изотиазолилом, изоиндолилоксациазолилом, индазолилом, пиридилом, пириазилом, пиридидилом, пиразинилом, пирролилом, пиразинилом, пиразолилом, пуринилом, фталазинилом, птеридинилом, хинолинилом, хиназолинилом, хиноксалинилом, триазолилом, тетразолилом, триазинилом, триадиазолилом, пиридин-N-оксидом, метилсульфонилом, этилсульфонилом, аминосульфонилом, трифторметилсульфонилом, фосфиновой кислотой, карбоновой кислотой, амило, амино, метиламином, этиламином, диметиламином, диэтиламином, аминоэтилдиметиламином, аминоэтидиэтиламином, метиловым эфиром, этиловым эфиром, пропиловым эфиром, изопропиловым эфиром, бутиловым эфиром или их комбинациями.

В данной заявке  $\text{C}_1\text{-C}_x$  включает  $\text{C}_1\text{-C}_2$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_3\ldots\text{C}_1\text{-C}_x$ . Например, термин " $\text{C}_1\text{-C}_4$ " показывает, что в этом фрагменте содержатся от одного до четырёх атомов углерода, а именно, это могут быть группы, содержащие 1 атом углерода, 2 атома углерода, 3 атома углерода или 4 атома углерода, это же относится к терминам  $\text{C}_1\text{-C}_2$  и  $\text{C}_1\text{-C}_3$ . Таким образом, например, обозначение " $\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил}$ " показывает, что в алкильной группе содержатся от одного до четырёх атомов углерода, то есть алкильная группа выбрана из метила, этила, пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор.бутила и трет.бутила.

Указанный в любом разделе заявки числовой интервал, такой как "от 1 до  $10^x$ " относится к каждому числу в указанном интервале; например "от 1 до  $10^x$ " означает, что группа может содержать 1 атом углерода, 2 атома углерода, 3 атома углерода, 4 атома углерода, 5 атомов углерода, 6 атомов углерода, 7 атомов углерода, 8 атомов углерода, 9 атомов углерода или 10 атомов углерода.

Термин "низший", применяемый в данной заявке в комбинации с такими терминами как алкил, алкенил или алкинил (то есть, "низший алкил", "низший алкенил" или "низший алкинил") относится к необязательно замещённому линейному или необязательно замещённому разветвлённому насыщенному углеводородному монорадикалу, содержащему от одного до шести атомов углерода, более предпочтительно, от одного до трёх атомов углерода. Примеры включают, но без ограничения, метил, этил, н-пропил, изолпропил, 2-метил-1-пропил, 2-метил-2-пропил, 2-метил-1-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-3-бутил, 2,2-диметил-1-пропил, 2-метил-1-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-этил-1-бутил, н-бутил, изобутил, втор.бутил, трет.бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, трет.амил и гексил.

Термин "углеводород", используемый в данной заявке, один или в комбинации, относится к соединению или химической группе, содержащим только атомы углерода и водорода. Термины "гетероатом" или "гетеро", используемые в данной заявке, в отдельности или в комбинации, относятся к атому, отличному от углерода и водорода. Гетероатомы могут быть независимо выбраны из кислорода, азота, серы, фосфора, кремния, селена и олова, но они не ограничиваются только этими атомами. Согласно тем вариантам, в которых имеются два или более гетероатомов, эти два или более гетероатомов могут быть одинаковыми или некоторые или все из этих двух или более гетероатомов могут отличаться друг от друга.

Термин "алкил", используемый в данной заявке, один или в комбинации, относится к необязательно замещённому линейному или необязательно замещённому разветвлённому насыщенному углеводородному монорадикалу, содержащему от одного до десяти атомов углерода, более предпочтительно, от одного до шести атомов углерода. Примеры включают, но без ограничения, метил, этил, н-пропил, изопро-

пил, 2-метил-1-пропил, 2-метил-2-пропил, 2-метил-1-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-3-бутил, 2,2-диметил-1-пропил, 2-метил-1-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-этил-1-бутил, н-бутил, изобутил, втор.бутил, трет.бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, трет.амил и гексил и алкильные группы с большей длиной, такие как гептил, октил и т. п.

Указанный в любом разделе описания числовой интервал, такой как " $C_1-C_6$ алкил" или " $C_{1-6}$ алкил", означает, что алкильная группа может содержать 1 атом углерода, 2 атома углерода, 3 атома углерода, 4 атома углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода, хотя определение "алкил" охватывает также случаи без указания числового интервала.

Термин "алкилен", используемый в данной заявке, один или в комбинации, относится к дирадикалу, являющемуся производным выше указанного монорадикала, алкила. Примеры включают, но без ограничения, метилен ( $-CH_2-$ ), этилен ( $-CH_2CH_2-$ ), пропилен ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ), изопропилен ( $-CH(CH_3)CH_2-$ ) и т.д.

Термин "алкенил", используемый в данной заявке, один или в комбинации, относится к необязательно замещённому линейному или необязательно замещённому разветвлённому углеводородному монорадикалу, содержащему один или более углерод-углеродных двойных связей и содержащему от двух до примерно десяти атомов углерода, более предпочтительно, от двух до шести атомов углерода. Такая группа может быть в цис- или транс-конформации, отличаясь по пространственному расположению атомов относительно двойной связи (связей) и охватывает оба изомера. Примеры включают, но без ограничения, этенил ( $-CH=CH_2$ ), 1-пропенил ( $-CH_2CH=CH_2$ ), изопропенил [ $-C(CH_3)=CH_2$ ], бутенил, 1,3-бутадиенил и т. п. Указанный в любом разделе описания числовой интервал, такой как " $C_2-C_6$ алкенил" или " $C_{2-6}$ алкенил", означает, что алкенильная группа может состоять из 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода, хотя определение "алкенил" охватывает также случаи без указания числового интервала.

Термин "алкенилен", используемый в данной заявке, один или в комбинации, относится к дирадикалу, являющемуся производным выше указанного монорадикала, алкенила. Примеры включают, но без ограничения, этенилен ( $-CH=CH-$ ), изомеры пропенилена (например,  $-CH_2CH=CH-$  и  $-C(CH_3)=CH-$ ) и т.п.

Термин "алкинил", используемый в данной заявке, один или в комбинации, относится к необязательно замещённому линейному или необязательно замещённому разветвлённому углеводородному монорадикалу, содержащему одну или более углерод-углеродных тройных связей и содержащему от двух до примерно десяти атомов углерода, более предпочтительно, от двух до шести атомов углерода. Примеры включают, но без ограничения, этинил, 2-пропинил, 2-бутинил, 1,3-бутадиенил и т.п. Указанный в любом разделе описания числовой интервал, такой как " $C_2-C_6$ алкинил" или " $C_{2-6}$ алкинил", означает, что алкинильная группа может состоять из 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода, хотя определение "алкинил" охватывает также случаи без указания числового интервала.

Термин "алкинилен", используемый в данной заявке, один или в комбинации, относится к дирадикалу, являющемуся производным выше указанного монорадикала, алкинила. Примеры включают, но без ограничения, этинилен ( $-C\equiv C-$ ), пропаргилен ( $-CH_2-OC-$ ) и т.п.

Термин "алифатический", используемый в данной заявке, один или в комбинации, относится к необязательно замещённому линейному или разветвлённому нециклическому насыщенному, частично ненасыщенному или полностью ненасыщенному неароматическому углеводороду. Таким образом, этот термин включает в совокупности алкил, алкенил и алкинил.

Термины "гетероалкил", "гетероалкенил" и "гетероалкинил", используемые в данной заявке, по одному или в комбинации, относятся к необязательно замещённым алкильным, алкенильным и алкинильным структурам, соответственно, определённым выше, в которых один или более атомов углерода в цепи (и любые связанные с ними атомы водорода) каждый независимо замещён гетероатомом (а именно, атомом, отличающимся от углерода, таким как, без ограничения, атом кислорода, азота, серы, кремния, фосфора, олова или их комбинации) или гетероатомной группой, такой как, без ограничения,  $-O-O-$ ,  $-S-S-$ ,  $-O-S-$ ,  $-S-O-$ ,  $=N-N=$ ,  $-N=N-$ ,  $-N=N-NH-$ ,  $-P(O)_2-$ ,  $-O-P(O)_2-$ ,  $-P(O)_2-O-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2-$  и т.п.

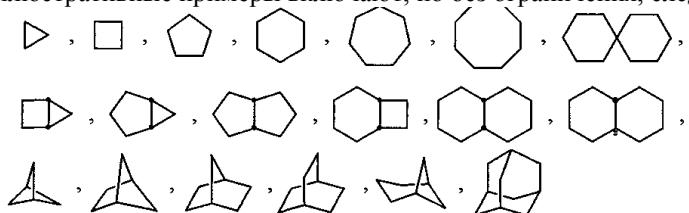
Термины "галогеналкил", "галогеналкенил" и "галогеналкинил", используемые в данной заявке, по одному или в комбинации, относятся к необязательно замещённым алкильным, алкенильным и алкинильным группам, соответственно, в которых один или более атомов водорода замещены атомами фтора, хлора, брома или йода или их комбинациями. Согласно некоторым вариантам два или более атомов водорода могут быть замещены атомами галогена, которые являются одинаковыми (например, как в случае дифторметила); согласно другим вариантам два или более атомов водорода могут быть замещены атомами галогена, которые не все являются одинаковыми (например, как в случае 1-хлор-1-фтор-1-йодэтила). Неограничивающими примерами галогеналкильных групп являются фторметил и бромэтил. Неограничивающим примером галогеналкинильной группы является бромэтенил. Неограничивающим примером галогеналкинильной группы служит хлортинил.

Термин "пергалоген", используемый в данной заявке, один или в комбинации, относится к группам, в которых все атомы водорода замещены атомами фтора, хлора, брома, йода или их комбинациями. Таким образом, например, термин "пергалогеналкил" относится к алкильной группе, определение которой

дано выше, в которой все атомы Н замещены атомами фтора, хлора, брома или йода или их комбинациями. Неограничивающим примером пергалогеналкильной группы является бромхлорфторметил. Неограничивающим примером пергалогеналкенильной группы является трихлорэтенил. Неограничивающим примером пергалогенэтинильной группы является трибромпропинил. Термин "углеродная цепь", используемый в данной заявке, один или в комбинации, относится к любой алкильной, алкенильной, алкинильной, гетероалкильной, гетероалкенильной или гетероалкинильной группе, которая может быть линейной, циклической или их комбинации. Если такая цепь является частью линкера и этот линкер содержит одно или более колец как часть основной цепи, то при определении длины цепи "цепь" включает только те атомы углерода, которые составляют нижнюю или верхнюю части данного кольца, но не обе части, причём верхняя и нижняя части кольца (кольец) не эквивалентны по длине, при определении длины цепи будет использоваться меньшее расстояние.

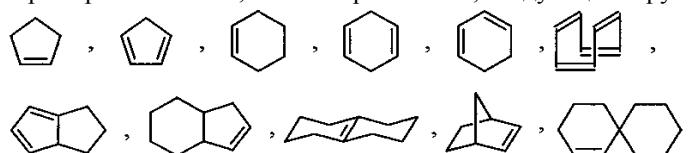
Термины "цикл", "циклический", "кольцо" и "кольцо из нескольких членов", используемые в данной заявке, по отдельности или в комбинации, относятся к любой ковалентно замкнутой структуре, включая алициклические, гетероциклические, ароматические, гетероароматические и полициклические конденсированные кольцевые системы, описанные в данной заявке. Кольца могут быть необязательно замещёнными. Кольца могут образовывать часть конденсированной кольцевой системы. Термин "-членный" обозначает количество скелетных атомов, которые образуют кольцо. Таким образом, например, циклогексан, пиридин, пиран и пиридинин являются шестичленными кольцами, а циклопентан, пиррол, тетрагидрофuran и тиофен представляют собой пятичленные кольца. Термин "конденсированный", используемый в данной заявке, один или в комбинации, относится к циклическим структурам, в которых два или более кольца имеют две или более общих связей.

Термин "циклоалкил", используемый в данной заявке, один или в комбинации, относится к необязательно замещённому насыщенному неароматическому углеводородному монорадикалу, содержащему от трёх до примерно пятнадцати атомов углерода в кольце, предпочтительно, от трёх до примерно десяти атомов углерода в кольце, хотя они могут также включать дополнительные некольцевые атомы углерода в качестве заместителей (например, метилциклогексил). Указанный в любом разделе описания числовой интервал, такой как "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил" или "C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>циклоалкил", означает, что циклоалкильная группа может состоять из 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода, хотя определение "циклоалкил" охватывает также случаи без указания числового интервала. Указанный термин охватывает также спирорадикалы. Конденсированный циклоалкил может содержать от двух до четырёх конденсированных колец, причём кольцом, к которому происходит присоединение, является циклоалкильное кольцо, и другие отдельные кольца могут быть ациклическими, гетероциклическими, ароматическими, гетероароматическими или любой их комбинацией. Примеры включают, но без ограничения, циклопропил, циклопентил, циклогексил, декалинил и бицикло-[2.2.1]гептильную и адамантильную кольцевые системы. Иллюстративные примеры включают, но без ограничения, следующие структуры:



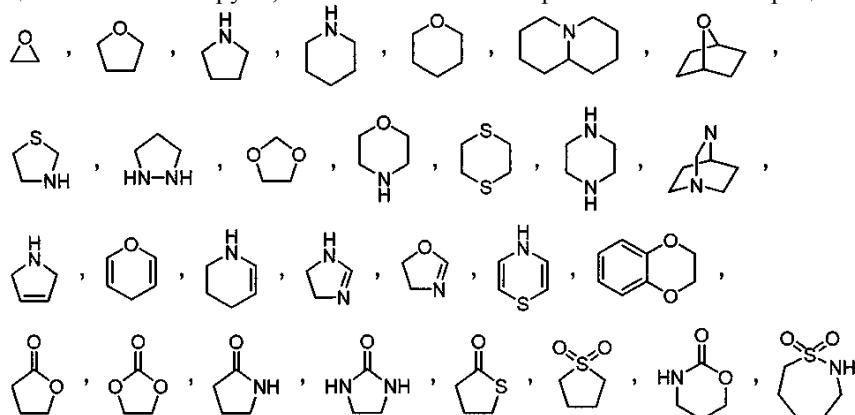
и т.п.

Термин "циклоалкенил", используемый в данной заявке, один или в комбинации, относится к необязательно замещённому углеводородному неароматическому монорадикальному кольцу, содержащему одну или более углерод-углеродных двойных связей и от трёх до примерно двадцати атомов углерода в кольце, или от трёх до примерно двенадцати атомов углерода в кольце или от трёх до примерно десяти атомов углерода в кольце. Этот термин охватывает конденсированные, неконденсированные, мостиковые радикалы, а также спирорадикалы. Конденсированный циклоалкенил может содержать от двух до четырёх конденсированных колец, причём кольцом, к которому происходит присоединение, является циклоалкенильное кольцо, и другие отдельные кольца могут быть ациклическими, гетероциклическими, ароматическими, гетероароматическими или любой их комбинацией. Конденсированные кольцевые системы могут быть конденсированы с помощью связи, которая представляет собой углерод-углеродную простую связь или углерод-углеродную двойную связь. Примеры циклоалкенилов включают, но без ограничения циклогексенильную, циклопентадиенильную и бицикло[2.2.1]гепт-2-еновую кольцевые системы. Иллюстративные примеры включают, но без ограничения, следующие структуры:



И Т.П.

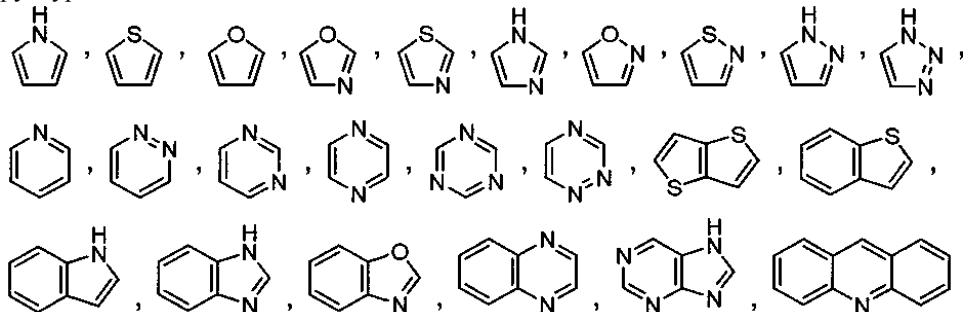
Термины "алициклик" или "алициклический", используемые в данной заявке, по одному или в комбинации, относятся к необязательно замещённым, насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным неароматическим углеводородным кольцевым системам, содержащим от трёх до примерно двадцати атомов углерода в кольце, от трёх до примерно двенадцати атомов углерода в кольце или от трёх до примерно десяти атомов углерода в кольце. Таким образом, эти термины в совокупности включают циклоалкильные и циклоалкенильные группы. Термины "неароматический гетероциклик" и "гетероалициклик", используемые в данной заявке, по одному или в комбинации, относятся к необязательно замещённым, насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным неароматическим кольцевым монорадикалам, содержащим от трёх до примерно двадцати атомов углерода в кольце, где один или более кольцевых атомов являются атомами, отличающимися от углерода, выбранными независимо из атомов кислорода, азота, серы, фосфора, кремния, селена и олова, но не ограничиваются этими атомами. В случае вариантов, когда в кольце содержатся два или более гетероатомов, два или более гетероатомов могут быть одинаковыми или некоторые или все из двух или более гетероатомов могут отличаться от других атомов. Эти термины охватывают конденсированные, неконденсированные, мостиковые радикалы, а также спирорадикалы. Конденсированный неароматический гетероциклический радикал может содержать от двух до четырёх конденсированных колец, причём кольцом, к которому происходит присоединение, является неароматический гетероцикл, и другие отдельные кольца могут быть ациклическими, гетероциклическими, ароматическими, гетероароматическими или любой их комбинацией. Конденсированные кольцевые системы могут быть конденсированы с помощью связи, которая представляет собой углерод-углеродную простую связь или углерод-углеродную двойную связь, а также при помощи связей углерод-углерод, углерод-гетероатом или гетероатом-гетероатом. Эти термины включают также радикалы, содержащие от трёх до примерно двенадцати скелетных атомов, а также радикалы, содержащие от трёх до примерно десяти скелетных атомов. Присоединение неароматической гетероциклической подъединицы к её родительской молекуле может происходить через гетероатом или атом углерода. Точно так же дополнительное замещение может происходить через гетероатом или атом углерода. Например, имидазолидиновый неароматический гетероцикл может быть присоединён к родительской молекуле или через его атомы N (имидазолидин-1-ил или имидазолидин-3-ил), или через его любой атом углерода (имидазолидин-2-ил, имидазолидин-4-ил или имидазолидин-5-ил). Согласно некоторым вариантам неароматические гетероциклы содержат одну или более карбонильных или тиокарбонильных групп, например, оксо- и тиосодержащие группы. Примеры включают, но без ограничения, пирролидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоксанил, пиперазинил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, гомопиперидинил, оксепанил, тиепанил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, индолинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, дитианил, дитиоланил, дигидропиранил, дигидротиенил, дигидрофуранил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанило, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил, 3Н-индолил и хинолизинил. Иллюстративные примеры гетероциклоалкильных групп, называемых также неароматическими гетероцикликами, включают



и т.п. Эти термины включают также все кольцевые формы углеводов, в том числе, но без ограничения, моносахариды, дисахариды и олигосахариды. Термин "ароматический", используемый в данной заявке, относится к плоскому, циклическому или полициклическому кольцевому фрагменту, имеющему делокализованную  $\pi$ -электронную систему, содержащую  $4n+2$   $\pi$  электронов, где  $n$  обозначает целое число. Ароматические кольца могут быть образованы пятью, шестью, семью, восемью, девятью и более, чем девятью атомами. Ароматические кольца могут быть необязательно замещены и могут быть моноциклическими или конденсированными полициклическими. Термин "ароматический" охватывает все углеродсодержащие кольца (например, фенил) и такие кольца, которые содержат один или более гетероатомов (например, пиридин).

Термин "арил", используемый в данной заявке, один или в комбинации, относится к необязательно замещённому углеводородному ароматическому углеводородному радикалу, содержащему от трёх до примерно двадцати атомов углерода в кольце, и включает конденсированные и неконденсированные арильные кольца. Конденсированное арильное кольцо содержит от двух до четырёх конденсированных колец и кольцом, к которому происходит присоединение, является арил, а другие отдельные кольца могут быть алициклическими, гетероциклическими, ароматическими, гетероароматическими или любой их комбинацией. Кроме того, термин "арил" включает конденсированные и неконденсированные кольца, содержащие от шести до примерно десяти атомов углерода в кольце, а также кольца, которые содержат от шести до примерно двенадцати атомов углерода в кольце. Неограничивающим примером одной кольцевой арильной группы является фенил; конденсированная кольцевая арильная группа включает нафтил, фенантренил, антраценил, азуленил; и неконденсированной диарильной группой является дифенил. Термин "арилен", используемый в данной заявке, один или в комбинации, относится к дирадикалу, являющемуся производным охарактеризованного выше монорадикала, арила. Примеры включают, но без ограничения, 1,2-фенилен, 1,3-фенилен, 1,4-фенилен, 1,2-нафтилен и т.п.

Термин "гетероарил", используемый в данной заявке, один или в комбинации, относится к необязательно замещённому ароматическому радикалу, содержащему от примерно пяти до примерно двадцати скелетных атомов углерода в кольце, и один или более кольцевых атомов представляет собой гетероатом, независимо выбранный из кислорода, азота, серы, фосфора, кремния, селена и олова, эти атомы не являются ограничительными, при условии, что кольцо указанной группы не содержит двух соседних атомов O или S. В случае вариантов, когда в кольце содержатся два или более гетероатомов, эти два или более гетероатомов могут быть одинаковыми или некоторые или все из двух или более гетероатомов могут отличаться от других атомов. Термин "гетероарил" включает необязательно замещённые конденсированные и неконденсированные гетероарильные радикалы, содержащие по меньшей мере один гетероатом. Термин "гетероарил" включает также конденсированные и неконденсированные гетероарилы, содержащие от пяти до примерно двадцати скелетных атомов в кольце, а также такие гетероарилы, которые содержат от пяти до примерно десяти скелетных атомов в кольце. Присоединение к гетероарильной группе может происходить через атом углерода или гетероатом. Таким образом, например, имидазольная группа может быть присоединена к родительской молекуле через любой её атом углерода (имидазол-2-ил, имидазол-4-ил или имидазол-5-ил), или через её атомы азота (имидазол-1-ил или имидазол-3-ил). Кроме того, гетероарильная группа может быть замещена по любому или всем атомам углерода и/или по любому или всем её гетероатомам. Конденсированный гетероарильный радикал может содержать от двух до четырёх конденсированных колец, при этом присоединение происходит по гетероароматическому кольцу, другие отдельные кольца могут быть ациклическими, гетероциклическими, ароматическими, гетероароматическими или любой их комбинацией. Неограничивающим примером отдельной кольцевой гетероарильной группы является пиридинил; конденсированные кольцевые гетероарильные группы включают бензимидазолил, хинолинил, акридинил; а неконденсированной дигетероарильной группой является дипиридинил. Другие примеры гетероарилов включают, но без ограничения, фуранил, тиенил, оксазолил, акридинил, феназинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензотиофенил, бензоксадиазолил, бензотриазолил, имидазолил, индолил, изоксазолил, изохинолинил, индолизинил, изотиазолил, изоиндолилоксадиазолил, индазолил, пиридинил, пиридинил, пиридинил, пиразинил, пирролил, пиразинил, пиразолил, пуринил, фталазинил, птеридинил, хинилинил, хинозолинил, хиноксалинил, триазолил, тетразолил, тиазолил, триазинил, тиадиазолил и т.п., и их оксиды, такие как, например, пиридин-N-оксид. Иллюстративные примеры гетероарильных групп включают следующие структуры:



и т.п.

Термин "гетероарилен", используемый в данной заявке, один или в комбинации, относится к дирадикалу, который является производным охарактеризованного выше монорадикала, гетероарила. Примеры включают, но без ограничения, пиридинил и пиридинил.

Термин "гетероциклиз", используемый в данной заявке, один или в комбинации, относится к гетероаликлическим и гетероарильным группам в совокупности. При этом, в кольце должен содержаться по меньшей мере один атом, не являющийся атомом углерода (гетероатом). Такие обозначения, как "C<sub>1</sub>-

$C_6$  гетероцикл", относятся только к числу атомов углерода в кольце и не относятся к общему количеству атомов в кольце. Такие обозначения, как "4-6-членный гетероцикл", относятся к общему количеству атомов, которые содержатся в кольце (то есть, четырёх-, пяти- или шестичленному кольцу, в котором по меньшей мере один атом является атомом углерода, по меньшей мере один атом представляет собой гетероатом и остальные два-четыре атома являются или атомами углерода, или гетероатомами). В случае гетероциклов, содержащих два или более гетероатомов, эти два или более гетероатомов могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга. Гетероциклы могут быть необязательно замещёнными. Неароматические гетероциклические группы включают группы, содержащие только три атома в кольце, в то время как ароматические гетероциклические группы должны содержать по меньшей мере пять атомов в кольце. Связывание (то есть, присоединение к родительской молекуле или замещение) с гетероциклом может осуществляться через гетероатом или атом углерода.

Термин "карбоциклиз", используемый в данной заявке, один или в комбинации, относится и к алициклическим, и к арильным группам; то есть, ко всем углеродным ковалентно замкнутым структурам, которые могут быть насыщенными, частично ненасыщенными, полностью ненасыщенными или ароматическими. Карбоциклические кольца могут быть образованы тремя, четырьмя, пятью, шестью, семью, восемью, девятью или более чем девятью атомами углерода. Карбоциклы могут быть необязательно замещёнными. Этот термин позволяет отличить карбоциклическое кольцо от гетероциклических, в которых скелет кольца содержит по меньшей мере один атом, отличающийся от атома углерода.

Термины "галоген", "гало" или "галид", используемые в данной заявке, по одному или в комбинации, относятся к фтору, хлору, брому и йоду.

Термин "гидрокси", используемый в данной заявке, один или в комбинации, относится к монорадикалу  $-OH$ .

Термин "циано", используемый в данной заявке, один или в комбинации, относится к монорадикалу  $-CN$ .

Термин "цианометил", используемый в данной заявке, один или в комбинации, относится к монорадикалу  $-CH_2CN$ .

Термин "нитро", используемый в данной заявке, один или в комбинации, относится к монорадикалу  $-NO_2$ .

Термин "окси", используемый в данной заявке, один или в комбинации, относится к дирадикалу  $-O-$ .

Термин "оксо", используемый в данной заявке, один или в комбинации, относится к дирадикалу  $=O$ .

Термин "карбонил", используемый в данной заявке, один или в комбинации, относится к дирадикалу  $-C(=O)-$ , который может также обозначаться как  $-C(O)-$ .

Термины "карбокси" или "карбоксил", используемые в данной заявке, по отдельности или в комбинации, относятся к фрагменту  $-C(O)OH$ , который может также обозначаться как  $COOH$ .

Термин "алкокси", используемый в данной заявке, один или в комбинации, относится к алкилэфирному радикалу,  $-O$ -алкилу, включая группы:  $-O$ -алифатический радикал и  $-O$ -карбоциклический радикал, при этом алкильные, алифатические и карбоциклические группы могут быть необязательно замещены, а термины алкильная группа, алифатическая группа и карбоциклическая группа определены выше.

Неограничивающие примеры алкоксильных радикалов включают, метокси, этокси,  $n$ -пропокси, изопропокси,  $n$ -бутокси, изобутоокси, втор.бутокси, трет.бутокси и т.п.

Термин "сульфинил", используемый в данной заявке, один или в комбинации, относится к дирадикалу  $-S(=O)-$ .

Термин "сульфонил", используемый в данной заявке, один или в комбинации, относится к дирадикалу  $-S(=O)_2-$ .

Термины "сульфонамид", "сульфонамидо" и "сульфонамидил", используемые в данной заявке, по одному или в комбинации, относятся к дирадикалам  $-S(=O)_2-NH-$  и  $-NH-S(=O)_2-$ .

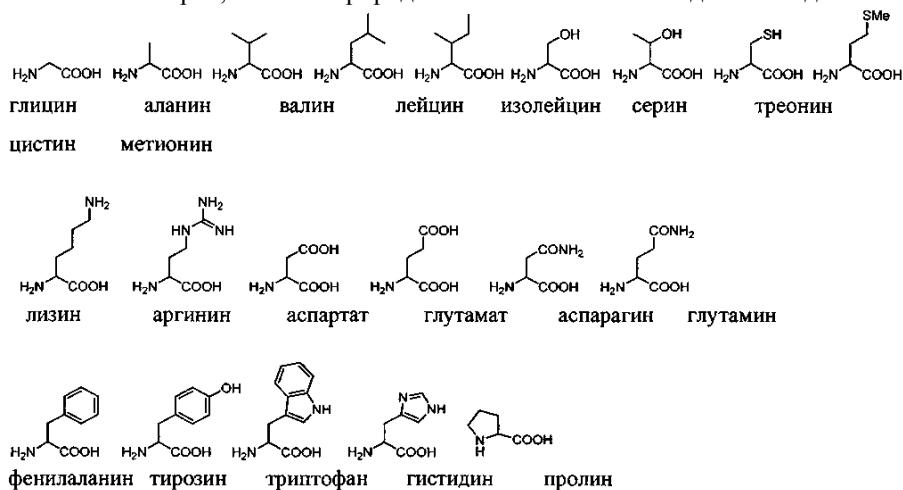
Термины "сульфамид", "сульфамидо" и "сульфамидил", используемые в данной заявке, по одному или в комбинации, относятся к дирадикальной группе  $-NH-S(=O)_2-NH-$ .

Следует иметь в виду, что в случаях, когда два или более радикалов применяются последовательно для определения заместителя, присоединённого к структуре, первый упомянутый радикал рассматривается как концевой и упомянутый последним радикал рассматривается как присоединённый к рассматриваемой структуре. Таким образом, радикал "арилалкил" присоединён к рассматриваемой структуре по алкильной группе.

Термин "аминокислота", используемый в данной заявке, один или в комбинации, относится к группе или соединению которое содержит аминогруппу, карбоксильную группу, атом  $H$  и отличительную группу  $R$  (или боковую цепь). Термин "аминокислота" включает  $\alpha$ -аминокислоты,  $\beta$ -аминокислоты,  $\delta$ -аминокислоты и  $\gamma$ -аминокислоты. Указанные  $\alpha$ -аминокислоты содержат аминогруппу, карбоксильную группу, атом  $H$  и отличительную группу  $R$ , которая связана с  $\alpha$ -углеродом. Термин "аминокислота" включает природные аминокислоты, неприродные аминокислоты, аналоги аминокислот, миметики аминокислот и т.п.

Согласно одному аспекту данного изобретения термин "аминокислота" относится к одной из два-

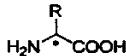
дцати аминокислот природного происхождения (то есть, к  $\alpha$ -аминокислотам), как показано ниже. Аминокислоты состоят из аминогруппы, карбоксильной группы, атома Н и отличительной группы R (или боковой цепи), все из которых связаны с  $\alpha$ -углеродом. Аминокислоты, содержащие три различные группы у  $\alpha$ -углерода содержат также хиральный центр и, следовательно, могут существовать в виде двух оптически активных энантиомеров, D- и L-. Природные аминокислоты находятся в виде их L-производных.



Согласно другому аспекту аминокислота представляет собой "неприродную аминокислоту", "искусственную аминокислоту", "аналог аминокислоты", "миметик аминокислоты". Термины "неприродная аминокислота", "искусственная аминокислота", "аналог аминокислоты", "миметик аминокислоты" и т. п., используемые в данной заявке, относятся к аминокислоте, которая не является одной из показанных выше природных аминокислот. Эти термины относятся к аминокислотам, в которых молекула была некоторым образом модифицирована. Такие модификации включают, хотя и без ограничения, изменения боковой цепи, замещения или изменения амино-CH-карбоксильной основной цепи; D-энантиомеры; их комбинации и т.п.

Изменение боковой цепи →

Изменение скелета →



Изменение хиральности →

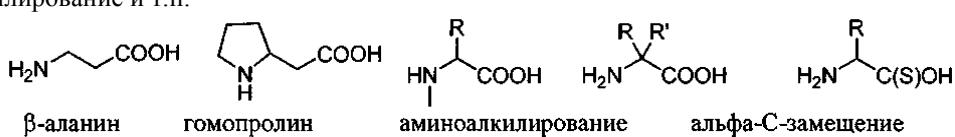
Эти термины включают также, но без ограничения, аминокислоты, которые образуются в природе, но искусственно вводятся в растущую цепь полипептида, такую как, например, N-ацетилглюкозамины-L-серин, N-ацетилглюкозамины-L-тронин, О-фосфотирозин и т. п. Далее, эти термины включают, но без ограничения, аминокислоты, которые не образуются в природе и могут быть получены синтетическим путём или могут быть получены путём модификации природных аминокислот, аминокислот природного происхождения или искусственных аминокислот.

Иллюстративные примеры изменений боковой цепи включают, но без ограничения, О-трет.бутилсерин, гидроксипролин, 4-хлорфенилаланин, гомосерин, метионина сульфоксид, тиенилаланин и т.п.



сульфоксид

Иллюстративные примеры изменений основной цепи включают, но без ограничения,  $\beta$ -аминокислоты, такие как  $\beta$ -аланин, гомопролин, алкилирование аминогруппы, замещение у  $\alpha$ -углерода, тиокарбоксилирование и т.п.

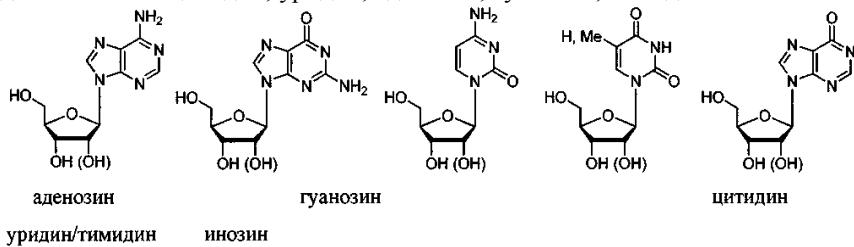


тиокарбоксил

Пептид может быть природным или неприродным и состоит из аминокислот, которые соединены вместе. Термины "природный пептид", "природный полипептид", "природный белок (протеин)" и т. п., используемые в данной заявке, относятся к полимеру остатков природных кислот, связанных ковалент-

ными пептидными связями, и включают цепи аминокислот любой длины, в том числе, белки полной длины. Термины "неприродный пептид", "миметик пептида", "аналог пептида", "неприродный полипептид", "неприродный белок" и т. п., используемые в данной заявке, относятся к полимеру остатков аминокислот любой длины, включая белки полной длины, при этом одна или более аминокислот представляют (-ют) неприродную аминокислоту (-ы) и/или одна или более аминокислот соединены химическим путём, отличающимся от связей природных пептидов. Иллюстративные примеры линкирующих групп, которые могут быть применены в качестве альтернатив связей природного пептида, включают, но без ограничения, этилен (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), этинилен (-CH=CH-), кетометилен (-C(=O)CH<sub>2</sub>- или -CH<sub>2</sub>C(=O)-), аминометилен (-CH<sub>2</sub>-NH- или -NH-CH<sub>2</sub>-), метиленовый простой эфир (-CH<sub>2</sub>-O- или -O-CH<sub>2</sub>-), тиоэфир (-CH<sub>2</sub>-S- или -S-CH<sub>2</sub>-), тиоамид (-C(=S)NH- или -NH-C(=S)-), сложный эфир (-C(=O)O- или O-C(=O)-), тетразол, тиазол и т.п.

Термин "нуклеозид" представляет собой гликозиламин, состоящий из нуклеооснования (часто называемого простым основанием), связанного с сахаром рибозой или дезоксирибозой. Нуклеозид может быть природным нуклеозидом или неприродным нуклеозидом. Термин "природный нуклеозид", применяемый в данной заявке, относится к нуклеозиду, связанному с рибозой или дезоксирибозой. Примеры таких нуклеозидов включают цитидин, уридин, аденоzin, гуанозин, тимидин и инозин.



уридин/тимидин      инозин

Термины "искусственный нуклеозид", "нуклеозидный аналог" и т.п., используемые в данной заявке, относятся к нуклеозиду, который не является одним из 6 указанных нуклеозидов. Эти термины относятся к нуклеозидам, основная молекула которых была каким-либо образом модифицирована. Такие модификации включают, но без ограничения, модификацию оснований, модификацию Сахаров, изменения связей между основанием и сахаром, применение альтернативной стереохимии; их комбинации и т.п.

Термины "нуклеотид", "полинуклеотид", "олигонуклеотид", "нуклеиновая кислота", "полимер нуклеиновой кислоты" и т.п., используемые в данной заявке, относятся к дезоксирибонуклеотидам, дезоксирибонуклеозидам, рибонуклеозидам или рибонуклеотидам и полимерам на их основе в или одноголовой, или в двухголовой форме, включая, но без ограничения, (i) аналоги природных нуклеотидов, которые имеют похожие связывающие свойства как у референсной нуклеиновой кислоты и метаболизированы, как нуклеотиды природного происхождения; (ii) аналоги олигонуклеотидов, включая, но без ограничения, PNA (пептидонуклеиновую кислоту), аналоги ДНК, применяемые в антисмысловой технологии (фосфортиоаты, фосфорамидаты и т.п.).

Используемый в данной заявке термин "липид" относится к любой растворимой в масле (липофильной) молекуле природного происхождения, такой как жиры, масла, воски, холестерин, маслорасторимые витамины (такие как витамины A, D, E и K), моноглицериды, диглицериды, фосфолипиды, жирная кислота, эфиры жирных кислот и т. п. Липиды могут быть природными и неприродными. Согласно одному аспекту липидом является жирная кислота. Жирные кислоты бывают насыщенными и ненасыщенными. Насыщенные жирные кислоты включают, без ограничения, лауриновую кислоту, миристиновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту, арахидовую кислоту. Ненасыщенные жирные кислоты включают, без ограничения, пальмитолеиновую кислоту, олеиновую кислоту, линолевую кислоту, линоленовую кислоту, арахидоновую кислоту.

Термин "фосфолипид" представляет собой такой тип липида, который является амфипатичным. Фосфолипиды являются таким классом липидов, который содержит глицериновую основную цепь, где две из гидроксильных групп в основной глицериновой цепи этифицированы жирной кислотой (насыщенной, ненасыщенной, природной, неприродной) и третья гидроксильная группа используется для образования фосфатного эфира с фосфорной кислотой. Фосфатный фрагмент полученной фосфатидовой кислоты затем этифицируется этаноламином, холином или серином. Фосфолипиды являются природными или неприродными. Природные фосфолипиды включают, но без ограничения, плазмалоген, кардиолипин, дипальмитоилфосфатидилхолин, глицерофосфолипид, глицерофосфорную кислоту, лецитин, лизофосфатидовую кислоту, фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилинозитол, фосфатидилинозитола (3,4)-дифосфат, фосфатидилинозитола (3,4,5)-трифосфат, фосфатидилинозитола (3,5)-дифосфат, фосфатидилинозитола (4,5)-дифосфат, фосфатидилинозитола 3-фосфат, фосфатидилинозитола 4-фосфат, фосфатидилинозитола фосфат, фосфатидилмоноинозитолы, фосфатидилсерин, фактор активации тромбоцитов, сфингомиелин, сингозилфосфатид. "Неприродные фосфолипиды" содержат диглицеридную, фосфатную группу и простую органическую молекулу, такую как холин, но получаются в природе.

Термин "гликозид", применяемый в данной заявке, относится к группе, содержащей любой гидро-

фильный сахар (например, сахарозу, мальтозу, глюкозу, глюкуроновую кислоту и т.п.). Гликозид может быть любой группой сахара, связанной через гликозидную связь. Гликозиды включают природные гликозиды и неприродные гликозиды. Эти гликозиды содержат асимметричный(-ые) атом(-ы) углерода и существуют в L-форме или D-форме. Природные гликозиды существуют преимущественно в D-форме. Гликозиды включают моносахариды, дисахариды и полисахариды. Примеры моносахаридов включают, но без ограничения, триозы (например, глицеральдегид, дигидроксикаетон), тетрозы (например, эритрозу, треозу, эритрулозу), пентозы (например, арабинозу, ликсозу, рибозу, дезоксирибозу, ксилозу, рибулозу, ксилулозу), гексозы (аллозу, альтрозу, галактозу, глюкозу, гулозу, идозу, маннозу, талозу, фруктозу, псикозу, сорбозу, тагатозу), гептозы (манногептулозу, седогептулозу); октозы (например, октолозу, 2-кето-3-дезоксисманнооктонат), ноноозы (например, сиалозу). Дисахариды включают, но без ограничения, сахарозу, лактозу, мальтозу, трегалозу, целлобиозу, койбиозу, нигерозу, изомальтозу,  $\beta,\beta$ -трегалозу, софорозу, ламинарибиозу, гентиобиозу, туранозу, мальтулозу, палатинозу, гентиобиулозу, маннобиозу, меллибиозу, мелибиулозу, рутинозу, рутинулозу, ксилобиозу. Полисахариды включают гликаны. Термин "гликозид" также охватывает аза-сахара.

Термин "полиэтиленгликоль" относится к линейным или разветвлённым полимерным полиэфирполиолам.

### Некоторые фармацевтические термины

Термины "пациент", "субъект" или "индивидуум" применяются как взаимозаменяемые. Когда они используются в данной заявке, они относятся к индивидуумам, страдающим от определённого расстройства и т.п. и охватывают млекопитающих и немлекопитающих. Ни один из этих терминов не требует, чтобы такой индивидуум был под наблюдением и/или подвергался лечению профессионалом в области медицины. Млекопитающие могут быть любым членом класса млекопитающих, включая, но без ограничения, людей, нечеловеческих приматов, таких как шимпанзе и другие обезьяны и мартышки; сельскохозяйственных животных, таких как скот, лошади, овцы, козы, свиньи; домашних животных, таким как кроликов, собак и кошек; лабораторных животных, таких как грызуны, мыши и морские свинки и т. п. Примеры немлекопитающих включают, но без ограничения, птиц, рыб и т.п. Согласно некоторым вариантам способов и композиций, предусмотренным в данной заявке, субъект представляет собой млекопитающее. Согласно предпочтительным вариантам субъект является человеком.

Термины "лечить," "лечащий" или "лечение" и другие грамматические эквиваленты, используемые в данной заявке, включают ослабление, уменьшение или улучшение болезни или состояния или одного или более их симптомов, предотвращение появления дополнительных симптомов, улучшение или профилактику метаболических причин симптомов, ингибирование болезни или состояния, например остановку развития болезни или состояния, облегчение болезни или состояния, появление регрессии болезни или состояния, облегчение состояния, вызванного болезнью или состоянием, или исчезновение симптомов болезни или состояния, и эти термины включают также профилактику. Эти термины также охватывают терапевтическую выгоду и/или профилактическую выгоду. Под терапевтической выгодой понимают ликвидацию имеющегося расстройства или улучшение состояния, которое подвергается лечению. Терапевтическая выгода достигается также при ликвидации или улучшении одного или более физиологических симптомов, связанных с имеющимся расстройством, когда у субъекта наблюдается улучшение, несмотря на то, что этот субъект ещё страдает от указанного расстройства. Для достижения профилактической выгоды композиции вводят субъекту, который рискует заболеть конкретной болезнью, или субъекту, сообщающему о проявлении одного или более физиологических симптомов болезни, даже, если ещё не был поставлен диагноз.

Термины "вводить", "вводящий", "введение" и т.п., используемые в данной заявке, относятся к методам, которые могут быть применены для обеспечения доставки соединений или композиций в желаемое место биологического действия. Эти методы включают, но без ограничения, оральные пути, интранадуоденальные пути, парентеральную инъекцию (включая внутривенную, подкожную, интраперитональную, внутримышечную инъекции или инфузию), топическое и ректальное введение. Специалист в данной области знаком с методами введения, которые могут быть применены для соединений и способов по данному изобретению. Согласно предпочтительным вариантам соединения и композиции, описанные в данной заявке, вводятся перорально.

Термины "эффективное количество", "терапевтически эффективное количество" или "фармацевтически эффективное количество", используемые в данной заявке, относятся к количеству по меньшей мере одного вводимого агента или соединения, которое является достаточным для облегчения до некоторой степени одного или более симптомов болезни или состояния, подвергающихся лечению. Результат может заключаться в уменьшении и/ или ослаблении признаков, симптомов или причин болезни, или в любом желательном изменении биологической системы. Например, "эффективное количество" для терапевтического применения представляет собой количество композиции, содержащей соединение, описанное в данной заявке, которое требуется для обеспечения клинически значимого уменьшения степени развития болезни. Соответствующее "эффективное количество" может быть разным у разных индивидуумов. Соответствующее "эффективное количество" для любого субъекта можно определить с помощью различных методик, например, в ходе исследования с эскалацией дозы.

Термин "приемлемый, (-ая), (-ое)", применяемый в данной заявке, по отношению к составу, композиции или ингредиенту, означает средство, не оказывающее устойчивого вредного воздействия на общее состояние здоровья индивидуума, подвергающегося лечению.

Термин "фармацевтически приемлемый", применяемый в данной заявке, относится к материалу, такому как носитель или разбавитель, который не меняет биологическую активность или свойства соединений, описанных в данной заявке, и довольно нетоксичен, то есть этот материал может быть введен индивидууму без появления нежелательных биологических эффектов или без взаимодействия неблагоприятным образом с любым из компонентов композиции, в которой он содержится. Термин "пролекарство", используемый в данной заявке, относится к предшественнику лекарства, который после введения индивидууму и последующей абсорбции превращается в активные или более активные вещества по какому-либо механизму, например происходит превращение метаболическим путем. Таким образом, этот термин охватывает любое производное соединение, которое после введения реципиенту, способно обеспечить или непосредственно, или косвенно, образование соединения по изобретению или фармацевтически активного метаболита или его остатка. Некоторые пролекарства содержат химическую группу, которая делает его менее активным и/или придаёт лекарству растворимость или какое-либо другое свойство. Как только эта химическая группа отщепится и/или изменится в лекарстве, образуется активное лекарство. Пролекарства часто являются полезными, потому что в некоторых ситуациях они могут быть легче введены по сравнению с родительским лекарством. Например, они могут быть биодоступными при оральном введении, в то время как родительское соединение не является биодоступным. Особенно благоприятными являются те производные или пролекарства, которые увеличивают биодоступность соединений по изобретению, когда эти соединения вводятся индивидууму (например, орально вводимое соединение становится более легко абсорбируемым в кровь) или которые облегчают доставку родительского соединения в биологический компартмент (например, в мозг или в лимфатическую систему).

Термин "фармацевтически приемлемая соль", используемый в данной заявке, относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность свободных кислот и оснований конкретного соединения и не являются нежелательными с биологической или другой точки зрения. Соединения, описанные в данной заявке, могут содержать кислотные или основные группы и, следовательно, могут реагировать с любым неорганическим или органическим основанием или неорганической или органической кислотой с образованием фармацевтически приемлемой соли. Эти соли могут быть получены *in situ* во время конечного выделения и очистки соединений по изобретению или путем раздельного взаимодействия очищенного соединения в его свободной основной форме с подходящей органической или неорганической кислотой и выделения этой образовавшейся таким образом соли.

Термин "фармацевтическая композиция", используемый в данной заявке, относится к биологически активному соединению, необязательно смешанному по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым химическим компонентом, таким как, например, но без ограничения, носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие агенты, супензирующие агенты, загустители, эксципиенты и т.п. Термин "носитель", применяемый в данной заявке, относится к относительно нетоксичному химическому соединению или агенту, которые облегчают введение соединения в клетки или ткани.

Термины "фармацевтическая комбинация", "применение дополнительной терапии", "введение дополнительного терапевтического агента" и т. п., используемые в данной заявке, относятся к фармацевтическому терапевтическому средству, возникающему при смешении или комбинировании более чем одного активного ингредиента и включают и фиксированные, и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин "фиксированная комбинация" означает, что по меньшей мере одно из соединений, описанных в данной заявке, и по меньшей мере один совместный агент оба вводятся индивидууму одновременно в виде одной формы или дозы. Термин "нефиксированная комбинация" означает, что по меньшей мере одно из соединений, описанных в данной заявке, и по меньшей мере один совместный агент вводятся индивидууму в виде отдельных форм или одновременно, или совместно, или последовательно с различными интервалами времени, причем такое введение обеспечивает эффективные уровни двух или более соединений в организме индивидуума. Этот термин относится также к коктейлям для лечения, например, к введению трёх или более активных ингредиентов.

Термины "совместное введение", "введённый в комбинации с" и их грамматические эквиваленты или т. п., используемые в данной заявке, охватывают введение выбранных терапевтических агентов одному субъекту, эти термины включают схемы лечения, при которых агенты вводятся одним и тем же путем или в одно и то же или разное время. Согласно некоторым вариантам соединения, описанные в данной заявке, будут вводиться совместно с другими агентами. Указанные выше термины охватывают введение двух или более агентов животному, так что оба агента и/или их метаболиты будут содержаться в организме животного в одно и то же время. Они включают одновременное введение различных композиций, введение в разное время в виде отдельных композиций и/или введение в виде композиции, содержащей оба агента. Таким образом, согласно некоторым вариантам соединения по изобретению и другой (-ие) агент (-ы) вводятся в одной и той же композиции. Согласно некоторым вариантам соединения по изобретению и другой (-ие) агент (-ы) смешиваются с получением одной композиции.

Термин "метаболит", применяемый в данной заявке, относится к производному соединению, кото-

рое образовалось после метаболизма соединения. Термин "активный метаболит", применяемый в данной заявке, относится к биологически активному производному соединения, которое образовалось после протекания метаболизма соединения.

Термин "метаболизированный", применяемый в данной заявке, относится к сумме процессов (включая, но без ограничения, реакции гидролиза и реакции, катализируемые ферментами), при протекании которых конкретное вещество изменяется в организме. Так, ферменты могут производить специфические структурные изменения соединения. Например, цитохром Р450 катализирует различные окислительные и восстановительные реакции, в то время как уридин-дифосфат-глюкуронилтрансферазы катализируют перенос активированной молекулы глюкуроновой кислоты к ароматическим спиртам, алифатическим спиртам, карбоновым кислотам, аминам и свободным сульфидрильным группам. Дальнейшую информацию о метаболизме можно найти в The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw-Hill (1996).

Соединения R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> выбраны из H, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила; или

R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup>, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5- или 6-членное кольцо, необязательно содержащее один или два гетероатома, выбранные из O, N и S;

M обозначает H, C<sub>1-3</sub>алкил или фармацевтически приемлемый катион;

X<sup>1</sup> обозначает N, CH, C(галоген) или C(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил);

X<sup>2</sup> обозначает N или CH;

X<sup>3</sup> обозначает N, CH, C(галоген) или C(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил);

X<sup>4</sup> обозначает N или CH; где по меньшей мере один из X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> или X<sup>4</sup> представляет собой N;

Y<sup>1</sup> обозначает N или CR<sup>1</sup>;

Y<sup>2</sup> обозначает N или CR<sup>2</sup>;

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

R<sup>2</sup> обозначает H, метил, этил, пропил, изопропил, трет, бутил, циклопропил, циклобутил, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, этокси, SH, SCH<sub>3</sub>, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, Cl, F, CN, COOH, COOR<sup>2</sup>, CONH<sub>2</sub>, CONHR<sup>2</sup> или SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; где R<sup>2</sup> обозначает H или C<sub>1-3</sub>-алкил;

R<sup>3</sup> обозначает H, галоген, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси; и

R<sup>4</sup> обозначает H, галоген, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси; или

R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5- или 6-членное кольцо, необязательно содержащее один или два гетероатома, выбранные из O, N и S, где указанное 5- или 6-членное кольцо может быть насыщенным, ненасыщенным или ароматическим кольцом.

Согласно некоторым вариантам данное изобретение предусматривает соединение формулы (I), где, если X<sup>2</sup> и X<sup>4</sup> оба обозначают N, тогда X<sup>1</sup> не является C(галогеном).

Согласно другому или альтернативному варианту изобретение предусматривает соединение формулы (I), где X<sup>2</sup> и X<sup>4</sup> оба обозначают N, и X<sup>1</sup> обозначает N, CH, или C(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил). Согласно другим или альтернативным вариантам данное изобретение предусматривает соединение формулы (I), где X<sup>2</sup> обозначает N, X<sup>4</sup> обозначает CH, и X<sup>1</sup> обозначает N, CH, C(галоген) или C(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил). Согласно ещё другим или альтернативным вариантам в данной заявке предусмотрено соединение формулы (I), где X<sup>2</sup> обозначает CH, X<sup>4</sup> обозначает N, и X<sup>1</sup> обозначает N, CH, C(галоген) или C(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил). Согласно некоторым вариантам X<sup>2</sup> и X<sup>4</sup> оба обозначают CH, и X<sup>1</sup> обозначает N, CH, C(галоген) или C(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил). Согласно другим или альтернативным вариантам в данной заявке предусмотрено соединение формулы (I), где X<sup>2</sup> и X<sup>4</sup> оба обозначают N, и X<sup>1</sup> обозначает N. Согласно некоторым из вариантов X<sup>2</sup> и X<sup>4</sup> оба обозначают N, и X<sup>1</sup> обозначает CH. Согласно другим вариантам X<sup>2</sup> и X<sup>4</sup> оба обозначают N, и X<sup>1</sup> обозначает C(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил). В соответствии с другими или альтернативными вариантами X<sup>2</sup> обозначает CH или N и X<sup>1</sup> обозначает N, CH, C(галоген) или C(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил). В соответствии с другими или альтернативными вариантами, предусмотренными в данной заявке, предложено соединение формулы (I), где X<sup>4</sup> обозначает CH или N, и X<sup>1</sup> обозначает N, CH, C(галоген) или C(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил).

Согласно другим или альтернативным вариантам в данной заявке X<sup>2</sup> и X<sup>4</sup> оба обозначают CH, и X<sup>1</sup> обозначает N. Согласно некоторым вариантам X<sup>2</sup> и X<sup>4</sup> оба обозначают CH, и X<sup>1</sup> обозначает CH. Согласно другим вариантам X<sup>2</sup> и X<sup>4</sup> оба обозначают CH, и X<sup>1</sup> обозначает C(галоген). Согласно дальнейшим вариантам X<sup>2</sup> и X<sup>4</sup> оба обозначают CH, и X<sup>1</sup> обозначает C(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил).

Согласно другим или альтернативным вариантам в данной заявке предусмотрено, что X<sup>2</sup> обозначает CH, X<sup>4</sup> обозначает N и X<sup>1</sup> обозначает N. Согласно некоторым вариантам X<sup>2</sup> обозначает CH, X<sup>4</sup> обозначает N и X<sup>1</sup> обозначает CH. Согласно некоторым вариантам X<sup>2</sup> обозначает CH, X<sup>4</sup> обозначает N и X<sup>1</sup> обозначает C(галоген). Согласно другим вариантам X<sup>2</sup> обозначает CH, X<sup>4</sup> обозначает N и X<sup>1</sup> обозначает C(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил).

Согласно другим или альтернативным вариантам в данной заявке предусмотрено, что X<sup>2</sup> обозначает N, X<sup>4</sup> обозначает CH, X<sup>1</sup> обозначает N. Согласно некоторым вариантам X<sup>2</sup> обозначает N, X<sup>4</sup> обозначает CH и X<sup>1</sup> обозначает CH. Согласно некоторым вариантам X<sup>2</sup> обозначает N, X<sup>4</sup> обозначает CH и X<sup>1</sup> обозначает C(галоген).

Согласно другим или альтернативным вариантам в данной заявке предусмотрено, что X<sup>2</sup> обозначает





значают N и Y<sup>2</sup> обозначает CR<sup>2</sup>, где R<sup>2</sup> обозначает этил. Согласно другим вариантам X<sup>2</sup> и X<sup>4</sup> оба обозначают N и Y<sup>2</sup> обозначает CR<sup>2</sup>, где R<sup>2</sup> обозначает пропил. Согласно некоторым вариантам X<sup>2</sup> и X<sup>4</sup> оба обозначают N и Y<sup>2</sup> обозначает CR<sup>2</sup>, где R<sup>2</sup> обозначает изопропил. Согласно некоторым вариантам X<sup>2</sup> и X<sup>4</sup> оба обозначают N и Y<sup>2</sup> обозначает CR<sup>2</sup>, где R<sup>2</sup> обозначает трет.бутил. Согласно некоторым вариантам X<sup>2</sup> и X<sup>4</sup> оба обозначают N и Y<sup>2</sup> обозначает CR<sup>2</sup>, где R<sup>2</sup> обозначает циклопропил. Согласно другим вариантам X<sup>2</sup> и X<sup>4</sup> оба обозначают N и Y<sup>2</sup> обозначает CR<sup>2</sup>, где R<sup>2</sup> обозначает циклобутил. Согласно некоторым вариантам X<sup>2</sup> и X<sup>4</sup> оба обозначают N и Y<sup>2</sup> обозначает CR<sup>2</sup>, где R<sup>2</sup> обозначает CF<sub>3</sub>. Согласно конкретным вариантам X<sup>2</sup> и X<sup>4</sup> оба обозначают N и Y<sup>2</sup> обозначает CR<sup>2</sup>, где R<sup>2</sup> обозначает OH. Согласно некоторым вариантам X<sup>2</sup> и X<sup>4</sup> оба обозначают N и Y<sup>2</sup> обозначает CR<sup>2</sup>, где R<sup>2</sup> обозначает OCH<sub>3</sub>. Согласно некоторым вариантам X<sup>2</sup> и X<sup>4</sup> оба обозначают N и Y<sup>2</sup> обозначает CR<sup>2</sup>, где R<sup>2</sup> обозначает этокси. Согласно другим вариантам X<sup>2</sup> и X<sup>4</sup> оба обозначают N и Y<sup>2</sup> обозначает CR<sup>2</sup>, где R<sup>2</sup> обозначает SH. Согласно некоторым вариантам X<sup>2</sup> и X<sup>4</sup> оба обозначают N и Y<sup>2</sup> обозначает CR<sup>2</sup>, где R<sup>2</sup> обозначает SCH<sub>3</sub>. Согласно некоторым вариантам X<sup>2</sup> и X<sup>4</sup> оба обозначают N и Y<sup>2</sup> обозначает CR<sup>2</sup>, где R<sup>2</sup> обозначает SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. Согласно некоторым вариантам X<sup>2</sup> и X<sup>4</sup> оба обозначают N и Y<sup>2</sup> обозначает CR<sup>2</sup>, где R<sup>2</sup> обозначает CH<sub>2</sub>OH. Согласно некоторым вариантам X<sup>2</sup> и X<sup>4</sup> оба обозначают N и Y<sup>2</sup> обозначает CR<sup>2</sup>, где R<sup>2</sup> обозначает C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH. Согласно другим или альтернативным вариантам X<sup>2</sup> и X<sup>4</sup> оба обозначают N и Y<sup>2</sup> обозначает CR<sup>2</sup>, где R<sup>2</sup> обозначает F. Согласно некоторым вариантам X<sup>2</sup> и X<sup>4</sup> оба обозначают N и Y<sup>2</sup> обозначает CR<sup>2</sup>, где R<sup>2</sup> обозначает CN. Согласно некоторым вариантам X<sup>2</sup> и X<sup>4</sup> оба обозначают N, и Y<sup>2</sup> обозначает CR<sup>2</sup>, где R<sup>2</sup> обозначает COOH. Согласно некоторым конкретным вариантам X<sup>2</sup> и X<sup>4</sup> оба обозначают N, и Y<sup>2</sup> обозначает CR<sup>2</sup>, где R<sup>2</sup> обозначает COOR<sup>2</sup>. где R<sup>2</sup> обозначает H или C<sub>1-3</sub> алкил. Согласно некоторым вариантам X<sup>2</sup> и X<sup>4</sup> оба обозначают N и Y<sup>2</sup> обозначает CR<sup>2</sup>, где R<sup>2</sup> обозначает CONH<sub>2</sub>. Согласно другим вариантам X<sup>2</sup> и X<sup>4</sup> оба обозначают N и Y<sup>2</sup> обозначает CR<sup>2</sup>, где R<sup>2</sup> обозначает CONHR<sup>2</sup>, где R<sup>2</sup> обозначает H или C<sub>1-3</sub> алкил. Согласно некоторым вариантам X<sup>2</sup> и X<sup>4</sup> оба обозначают N и Y<sup>2</sup> обозначает CR<sup>2</sup>, где R<sup>2</sup> обозначает SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

Согласно другим или альтернативным вариантам в данной заявке предусмотрено соединение формулы (I), где  $X^2$  обозначает  $\text{CH}$ ,  $X^4$  обозначает  $\text{N}$  и  $Y^2$  обозначает  $\text{N}$ . Согласно некоторым вариантам  $X^2$  обозначает  $\text{CH}$ ,  $X^4$  обозначает  $\text{N}$  и  $Y^2$  обозначает  $\text{CR}^2$ , где  $R^2$  является  $\text{H}$ . Согласно некоторым вариантам  $X^2$  обозначает  $\text{CH}$ ,  $X^4$  обозначает  $\text{N}$  и  $Y^2$  обозначает  $\text{CR}^2$ , где  $R^2$  является метилом. Согласно другим ва-

Согласно некоторым вариантам в данной заявке предусмотрено соединение формулы (I), где, если  $X^1$  и  $X^2$  оба обозначают N,  $X^3$  не является C-Cl.

Согласно другим или альтернативным вариантам в данной заявке предусмотрено соединение формулы (I), где  $X^1$  и  $X^2$  обозначают N, и  $X^3$  обозначает N, CH, C-F или C(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил). Согласно другим или альтернативным вариантам в данной заявке предусмотрено соединение формулы (I), где  $X^1$  обозначает N,  $X^2$  обозначает CH, и  $X^3$  обозначает N, CH, C(галоген) или C(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил). Согласно другим или



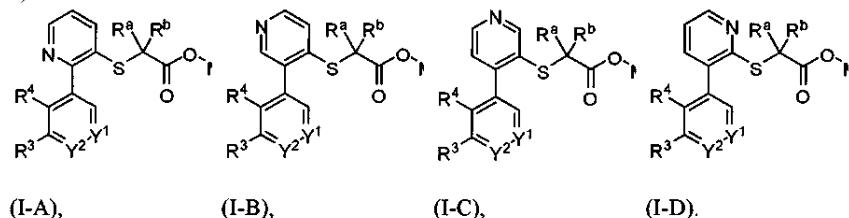
которым вариантам  $X^2$  обозначает N и  $X^3$  обозначает CH. Согласно некоторым вариантам  $X^2$  обозначает N и  $X^3$  обозначает C(галоген). Согласно некоторым вариантам  $X^2$  обозначает N и  $X^3$  обозначает C-F. Согласно некоторым некоторым вариантам  $X^2$  обозначает CH и  $X^3$  обозначает C-F. Согласно некоторым вариантам  $X^2$  обозначает CH и  $X^3$  обозначает C-Cl. Согласно некоторым вариантам  $X^2$  обозначает CH и  $X^3$  обозначает C-Br. Согласно некоторым вариантам  $X^2$  обозначает CH и  $X^3$  обозначает C-I. Согласно другим вариантам  $X^2$  обозначает CH и  $X^3$  обозначает C( $C_1$ - $C_4$ алкил). Согласно другим или альтернативным вариантам  $X^2$  обозначает N и  $X^3$  обозначает N.

Согласно некоторым вариантам  $X^2$  обозначает N и  $X^3$  обозначает CH. Согласно некоторым вариантам  $X^2$  обозначает N и  $X^3$  обозначает C(галоген). Согласно некоторым вариантам  $X^2$  обозначает N и  $X^3$  обозначает C-F. Согласно некоторым вариантам  $X^2$  обозначает N и  $X^3$  обозначает C-Cl. Согласно некоторым вариантам  $X^2$  обозначает N и  $X^3$  обозначает C-Br. Согласно некоторым вариантам  $X^2$  обозначает N и  $X^3$  обозначает C-I. Согласно другим вариантам  $X^2$  обозначает N и  $X^3$  обозначает C( $C_1$ - $C_4$ алкил).

Согласно некоторым вариантам соединение формулы (I) не является 1-(3-(4-цианофенил)пиридин-4-илтио)циклогексанкарбоновой кислотой.

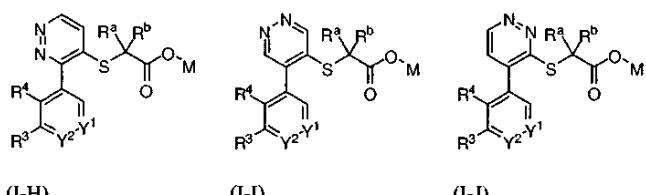
Ещё один вариант предусматривает соединение формулы (I), где один из  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  или  $X^4$  обозначает N.

Ещё один вариант предусматривает соединение формулы (I), имеющее структуру формул (I-A), (I-B), (I-C) или (I-D).



Другой вариант данного изобретения предусматривает соединение формулы (I), где два из  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  или  $X^4$  обозначают N.

Ещё один вариант предусматривает соединение формулы (I), имеющее структуру формул (I-E), (I-F) или (I-G).



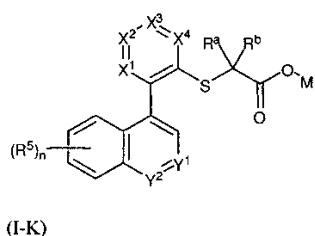
Другой вариант данного изобретения предусматривает соединение формулы (I), где  $R^3$  обозначает H,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ ,  $CF_3$ , F или Cl; и  $R^4$  обозначает H,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ ,  $CF_3$ , F или Cl.

Другой вариант данного изобретения предусматривает соединение формулы (I), где  $R^3$  и  $R^4$  оба обозначают H.

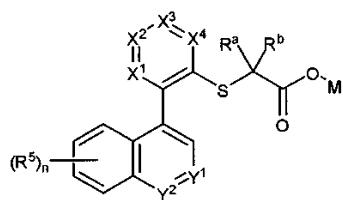
Другой вариант данного изобретения предусматривает соединение формулы (I), где  $R^3$  и  $R^4$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещённое 5- или 6-членное кольцо, необязательно содержащее один или два гетероатома, выбранные из O, N и S, где указанное 5- или 6-членное кольцо может быть насыщенным, ненасыщенным или ароматическим кольцом.

Другой вариант данного изобретения предусматривает соединение формулы (I), где  $R^3$  и  $R^4$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещённое 6-членное ароматическое кольцо.

Другой вариант данного изобретения предусматривает соединение формулы (I), имеющее структуру формулы (I-K).



где  $n$  равен 1, 2, 3 или 4 и



(I-K)

где  $n$  равен 1, 2, 3 или 4; и

каждый  $R^5$  независимо выбран из  $H$ , метила, этила, пропила, изопропила, трет.бутила, циклопропила, циклобутила,  $CF_3$ ,  $OH$ ,  $OCH_3$ , этокси,  $SH$ ,  $SCH_3$ ,  $SCH_2CH_3$ ,  $CH_2OH$ ,  $C(CH_3)_2OH$ ,  $Cl$ ,  $F$ ,  $CN$ ,  $COOH$ ,  $COOR^5$ ,  $CONH_2$ ,  $CONHR^5$  или  $SO_2NH_2$ ; где  $R^5$  обозначает  $H$  или  $C_{1-3}$ алкил.

Другой вариант изобретения предусматривает соединение формулы (I), где

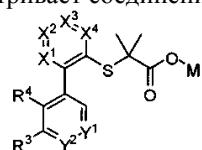
$R^a$  обозначает  $H$  или  $CH_3$  и

$R^b$  обозначает  $H$  или  $CH_3$ .

Другой вариант изобретения предусматривает соединение формулы (I), где

$R^a$  и  $R^b$  оба обозначают  $CH_3$ .

Другой вариант изобретения предусматривает соединение формулы (I), имеющее структуру (I-L)



(I-L).

Другой вариант изобретения предусматривает соединение формулы (I-L), где

$X^1$  обозначает  $CH$ ;

$X^2$  обозначает  $N$ ;

$X^3$  обозначает  $CH$  и

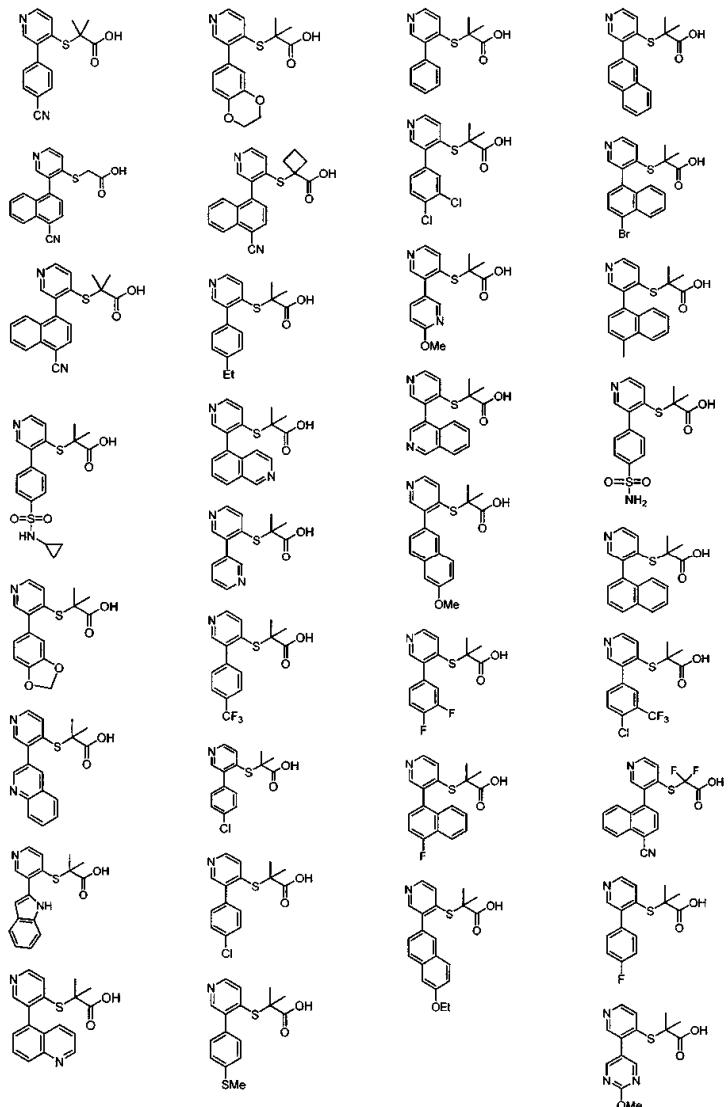
$X^4$  -  $CH$ .

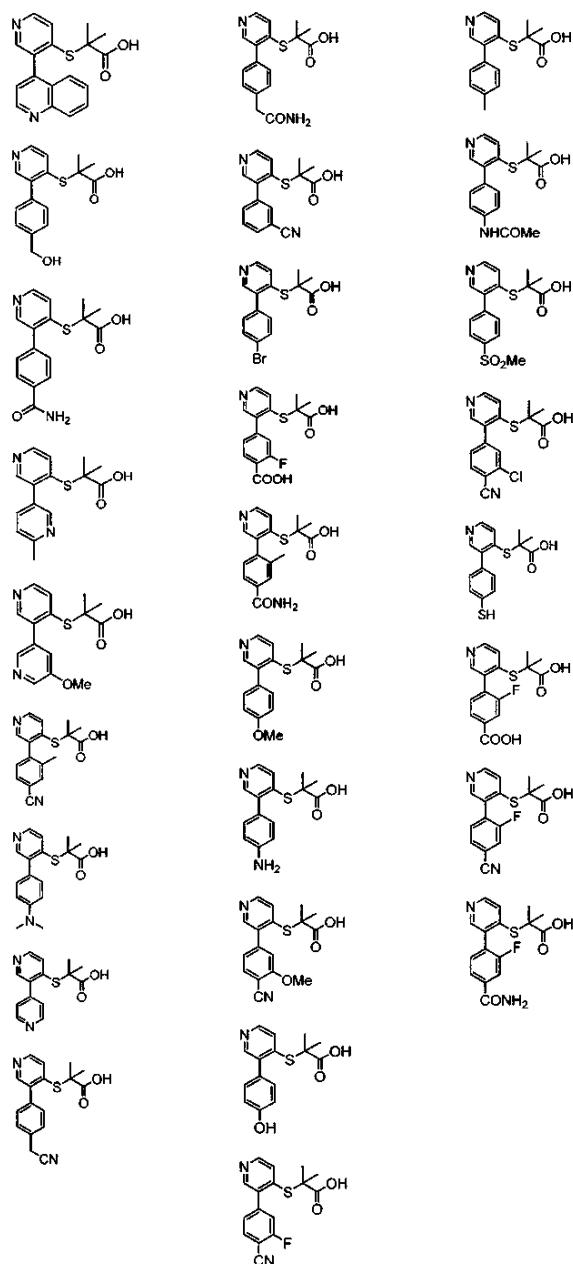
Другой вариант изобретения предусматривает соединение формулы (I-L), где

$Y^1$  обозначает  $CR^1$ ; и

$Y^2$  обозначает  $CR^2$ .

Другой вариант изобретения предусматривает соединение формулы (I-L), выбранное из





Другой вариант изобретения предусматривает соединение формулы (I), имеющее структуру (I-M)



(I-M)

Другой вариант изобретения предусматривает соединение формулы (I-M), где  $R^1$ ,  $R^3$  и  $R^4$  все обозначают H.

Другой вариант изобретения предусматривает соединение формулы (I), где  $R^a$  и  $R^b$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5- или 6-членное кольцо, необязательно содержащее один или два гетероатома, выбранные из O, N или S.

Другой вариант изобретения предусматривает соединение формулы (I), где  $R^a$  и  $R^b$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5- или 6-членное кольцо.

Другой вариант изобретения предусматривает соединение формулы (I), где M обозначает H.

Другой вариант изобретения предусматривает соединение формулы (I), где M обозначает  $C_1$ - $C_3$ алкил.

Другой вариант изобретения предусматривает соединение формулы (I), где М представляет собой фармацевтически приемлемый катион.

Другой вариант изобретения предусматривает соединение формулы (I), где фармацевтически приемлемый катион представляет собой  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Li}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{NH}_4^+$ , тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламино, диметиламино, trimetilamino или триэтиламино.

#### Способы синтеза

Согласно ещё одному аспекту в данной заявке предусмотрены способы синтеза соединений, описанных в данной заявке. Согласно некоторым вариантам, соединения.

описанные в данной заявке, могут быть получены способами, описанными ниже. Методики и примеры, приведённые ниже, предназначены для иллюстрации этих способов. Ни одна из методик, ни один из примеров, описанных ниже, не ограничивают данное изобретение. Согласно некоторым вариантам соединения, описанные в данной заявке синтезированы любым подходящим способом.

Согласно некоторым вариантам данного изобретения исходные материалы для синтеза соединений, описанных в данной заявке, приобретены в коммерческих источниках, таких как Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.), Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.). Согласно некоторым вариантам исходные материалы для синтеза соединений, описанных в данной заявке, получены при помощи методов и материалов, описанных, например, в March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4<sup>th</sup> Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4<sup>th</sup> Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001) и Green and Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3<sup>rd</sup> Ed., (Wiley 1999) (все из этих источников включены в данную заявку посредством отсылок). Согласно некоторым вариантам применялись следующие методы синтеза.

Образование ковалентных связей по реакции электрофила с нуклеофилом Соединения, описанные в данной заявке, могут быть модифицированы при помощи различных электрофилов или нуклеофилов, при этом образуются новые функциональные группы или заместители. Приведённая ниже таблица, озаглавленная "Примеры ковалентных связей и их предшественники", показывает примеры ковалентных связей и предшествующих функциональных групп, которые образуют эти связи, могут быть использованы как руководство по выбору различных доступных комбинаций электрофилов и нуклеофилов. Предшествующие функциональные группы показаны как электрофильные группы и нуклеофильные группы.

#### Примеры ковалентных связей и их предшественники

Ковалентная связь	Электрофил	Нуклеофил
Карбоксамиды	Активированные сложные эфиры	Амины/анилины
Карбоксамиды	Ацилазиды	Амины/анилины
Карбоксамиды	Ацилгалиды	Амины/анилины
Эфиры	Ацилгалиды	Спирты/фенолы
Эфиры	Ацилнитрилы	Спирты/фенолы
Карбоксамиды	Ацилнитрилы	Амины/анилины
Имины	Альдегиды	Амины/анилины

Гидразоны	Альдегиды или кетоны	Гидразины
Оксимы	Альдегиды или кетоны	Гидроксиламины
Алкиламины	Алкилгалиды	Амины/анилины
Сложные эфиры	Алкилгалиды	Карбоновые кислоты
Тиоэфиры	Алкилгалиды	Тиолы
Простые эфиры	Алкилгалиды	Спирты/фенолы
Тиоэфиры	Алкилсульфонаты	Тиолы
Сложные эфиры	Алкилсульфонаты	Карбоновые кислоты
Простые эфиры	Алкилсульфонаты	Спирты/фенолы
Сложные эфиры	Ангидриды	Спирты/фенолы
Карбоксамиды	Ангидриды	Амины/анилины
Тиофенолы	Арилгалиды	Тиолы
Ариламины	Арилгалиды	Амины
Тиоэфиры	Азиридины	Тиолы
Боронатные эфиры	Боронаты	Гликоли
Карбоксамиды	Карбоновые кислоты	Амины/анилины
Сложные эфиры	Карбоновые кислоты	Спирты
Гидразины	Гидразиды	Карбоновые кислоты
<i>N</i> -ацилмочевины или ангидриды	Карбодиимииды	Карбоновые кислоты
Сложные эфиры	Диазоалканы	Карбоновые кислоты
Тиоэфиры	Эпоксиды	Тиолы
Тиоэфиры	Галоацетамиды	Тиолы
Аммотриазины	Галотриазины	Амины/анилины
Триазиниловые эфиры	Галотриазины	Спирты/фенолы
Амидины	Имидоэфиры	Амины/анилины
Мочевины	Изоцианаты	Амины/анилины
Уретаны	Изоцианаты	Спирты/фенолы
Тиомочевины	Изотиоцианаты	Амины/анилины
Тиоэфиры	Малеимиды	Тиолы
Фосфитные эфиры	Фосфорамидиты	Спирты
Силиловые эфиры	Силилгалиды	Амины/анилины
Алкиламины	Сульфонатные эфиры	Амины/анилины
Тиоэфиры	Сульфонатные эфиры	Тиолы
Сложные эфиры	Сульфонатные эфиры	Карбоновые кислоты
Простые эфиры	Сульфонатные эфиры	Спирты
Сульфонамиды	Сульфонилгалиды	Амины/анилины
Сульфонатные эфиры	Сульфонилгалиды	Спирты/фенолы

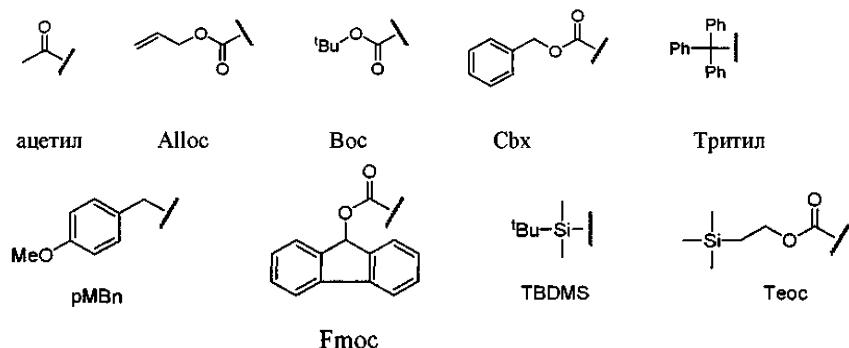
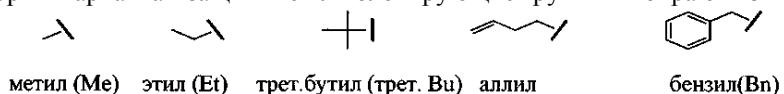
### Применение защитных групп

Согласно некоторым вариантам реакций, описанных в данной заявке, необходимо защищать реакционноспособные функциональные группы, например, гидроксильные, аминогруппы, иминогруппы, тиогруппы или карбоксильные группы, если это желательно в конечном продукте для того, чтобы исключить их нежелательное участие в реакциях. Защитные группы применяются для блокирования некоторых или всех реакционноспособных групп и для предотвращения таких групп от участия в химических реакциях до тех пор, пока не будет удалена защитная группа. Предпочтительно, чтобы каждая защитная группа удалялась различными методами. Защитные группы, которые отщепляются в совершенно несопоставимых условиях реакции, выполняют требования удаления различными методами. Защитные группы могут быть удалены при помощи кислоты, основания и гидрогенолиза. Такие группы как тритил, диметокситритил, ацетальная группа и трет.бутилдиметилсилил являются лабильными в кислых условиях и согласно некоторым вариантам применяются для защиты карбоксильных и гидроксильных реакционноспособных групп в присутствии аминогрупп, защищенных группами Cbz, которые удаляются путем гидрогенолиза, и групп Fmoc, которые лабильны в основной среде. Согласно некоторым вариантам реакционноспособные группы карбоновой кислоты и гидроксильные реакционноспособные группы блокируются основными лабильными группами, такими как, но без ограничения, металличной, этильной и ацетильной, в присутствии аминов, блокированных лабильными в присутствии кислоты группами, такими как трет.бутилкарбамат или карбаматами, которые стабильны и в кислых, и в основных условиях, но удаляются гидролитически.

Согласно некоторым вариантам реакционноспособные группы карбоновой кислоты и гидроксильные группы блокируются также удаляемыми при гидролизе защитными группами, такими как бензильная группа, в то время как аминогруппы способные связывать водород с кислотами, блокируются лабильными в основных условиях группами, такими как Fmoc. Согласно некоторым вариантам реакционноспособные группы карбоновой кислоты защищают путем превращения в простой эфир, как показано в данной заявке, или их блокируют защитными группами, удаляемыми при окислении, такими как 2,4-диметоксибензил, в то время как имеющиеся при этом аминогруппы блокируются силилкарбаматами, лабильными в присутствии фторидов.

Аллильные блокирующие группы можно применять в присутствии защитных групп для кислоты и основания, так как первые являются стабильными и затем могут быть удалены металлическими катализаторами или катализитическими пи-кислотами. Например, у карбоновой кислоты, блокированной аллильной группой, защита может быть снята при реакции, катализируемой палладием в присутствии защитных групп трет.бутилкарбамата, лабильного в кислой среде или аминоацетата, лабильного в основной среде. Согласно некоторым вариантам описанные в данной заявке соединения или их промежуточные формы присоединяются к смоле. Если соединения, описанные в данной заявке, присоединены к смоле, эта функциональная группа является блокированной и не может реагировать. Как только эта функциональная группа высвобождается из смолы, она становится доступной для реакции.

Согласно некоторым вариантам защитные или блокирующие группы выбирают из



Другие защитные группы, а также подробное описание методик, приемлемых для получения защитных групп и их удаления можно найти в Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, и Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994, Эти источники включены в данную заявку посредством ссылок.

Получение соединений формулы I.

Далее описаны способы получения соединений формулы I. Согласно некоторым вариантам синтез соединений по изобретению проводят по методикам, описанным ниже. В общем, боковая цепь тиоуксусной кислоты присоединяется по реакциям нуклеофильного замещения и диарильная связь образуется при

сочетании бороновой кислоты с арилбромидом, которое опосредовано Pd (0). Полученное диарильное соединение может быть обработано с получением желаемых соединений формулы (I) при помощи стандартных методов. Схемы I-A-а - I-H-а иллюстрируют некоторые подходы к синтезу, но их не следует рассматривать как ограничивающие объём этих методов синтеза, пригодных для получения соединений формулы I.

Схема I-A-а.

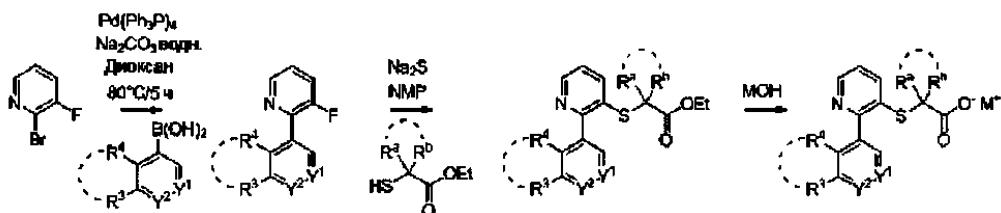
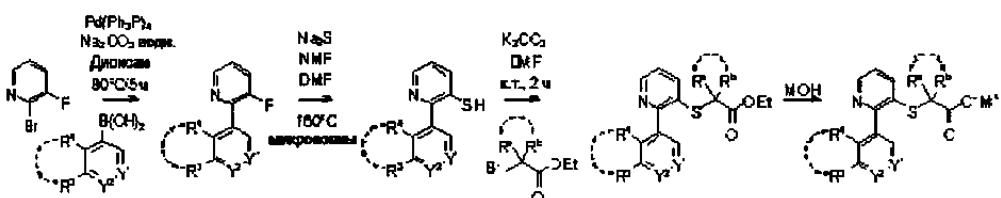


Схема I-A-б.



Похожие методики могут быть применены для синтеза производных пиридина, показанных ниже.

Схема I-B-а.

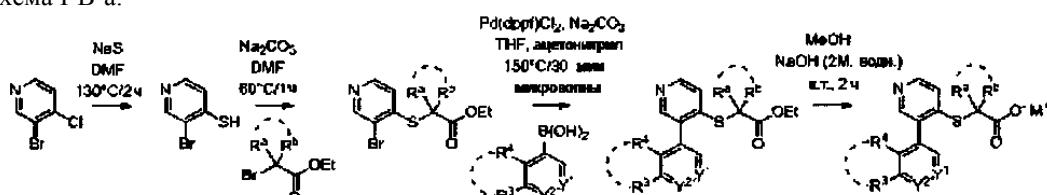


Схема I-B-б.

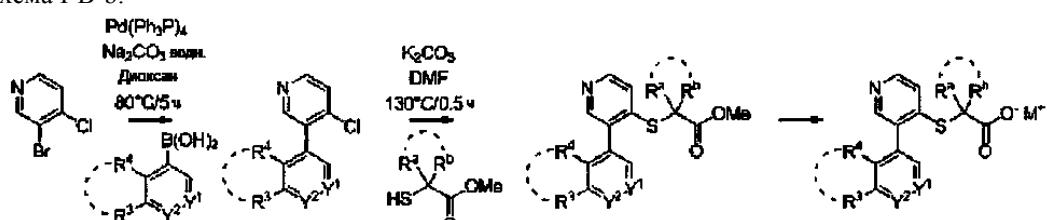


Схема I-B-с.

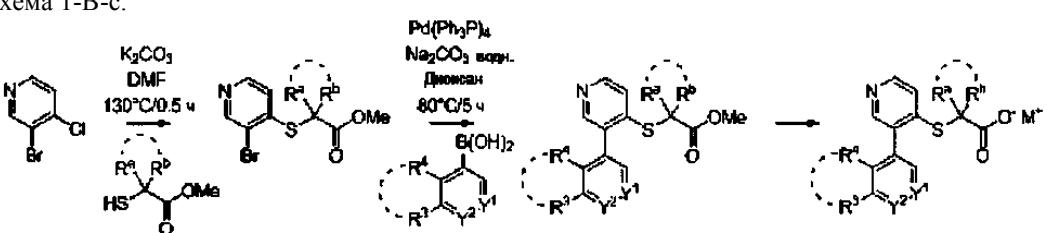


Схема I-C.

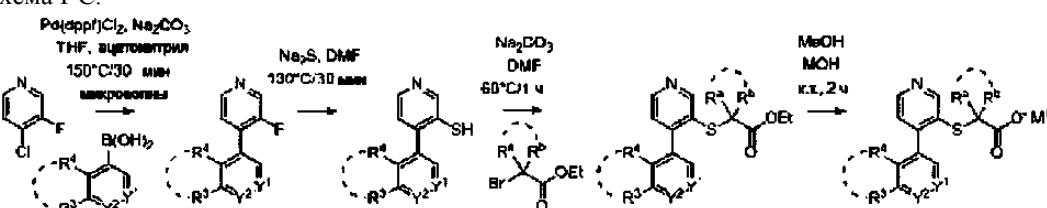


Схема I-D-а.

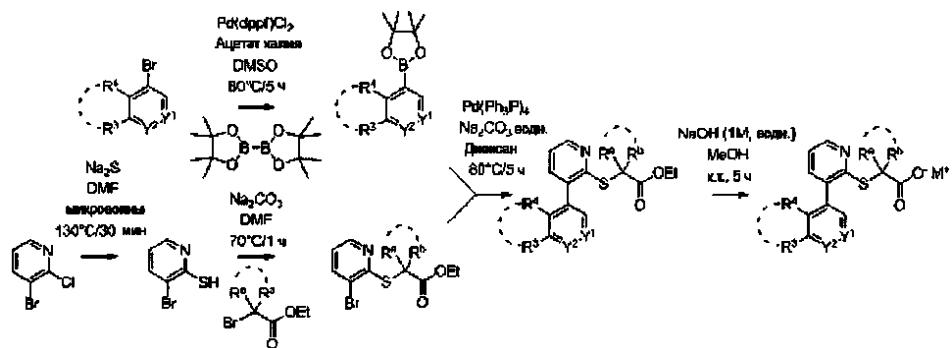


Схема I-D-b.

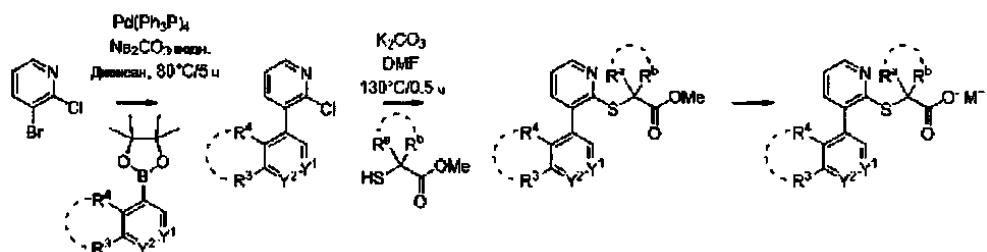


Схема I-D-c.

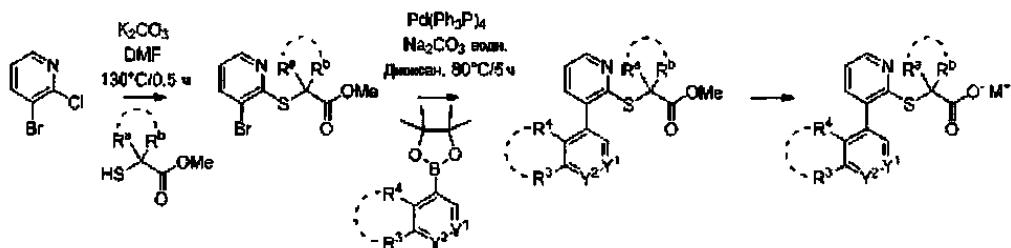


Схема I-E-a.

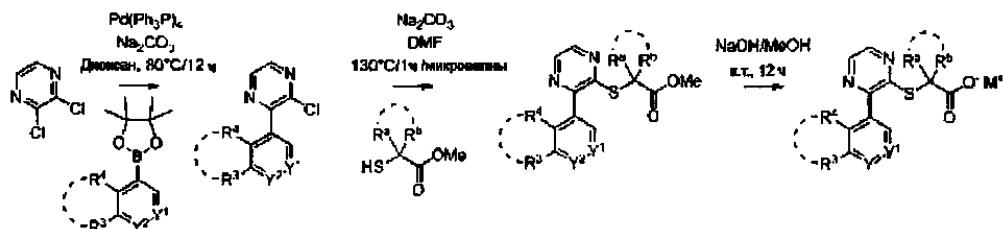


Схема I-E-b.

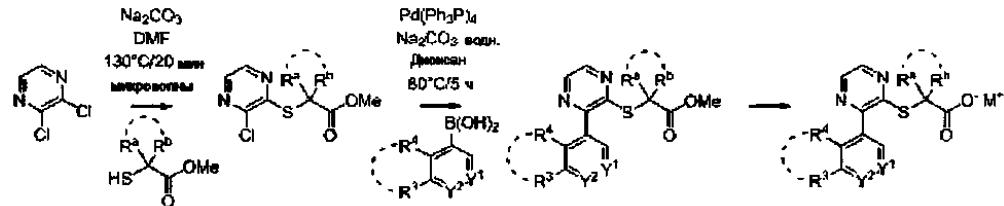


Схема I-F-a.

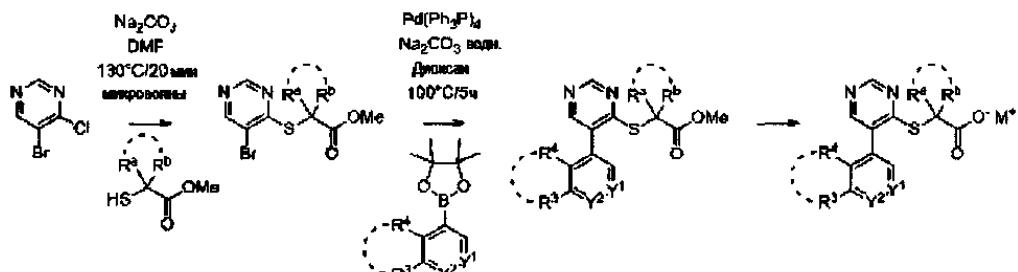


Схема I-F-b.

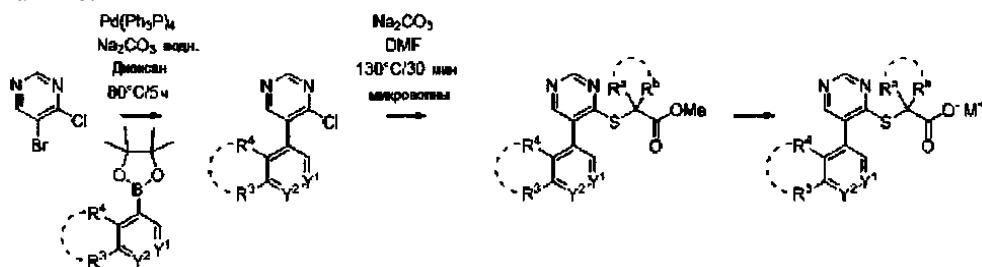


Схема I-G-a.

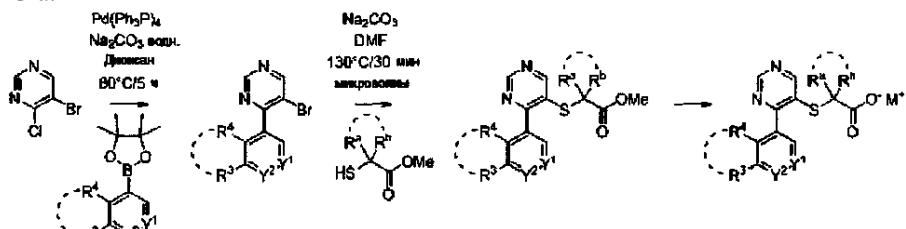


Схема I-G-b.

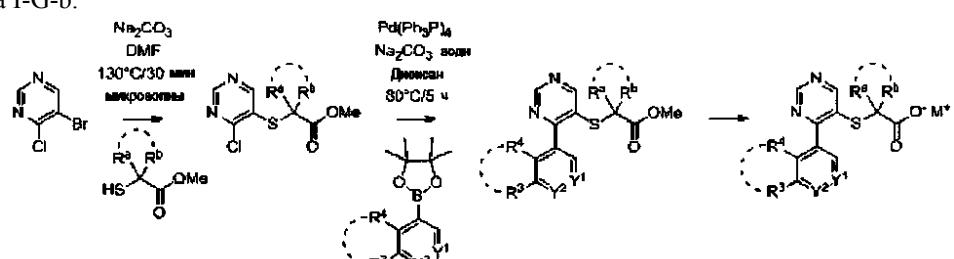
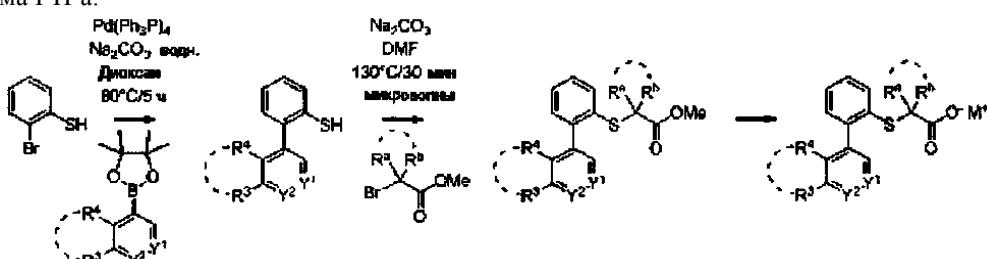


Схема I-H-a.



### Другие формы соединений, описанных в заявке

#### Изомеры.

Согласно некоторым вариантам соединения, описанные в данной заявке, существуют в виде геометрических изомеров. Согласно некоторым вариантам соединения, описанные в данной заявке, содержат одну или более двойных связей. Соединения, представленные в данной заявке, включают все цис, транс, син, анти, (E)- (от немецкого слова entgegen-напротив), (Z)- (от немецкого слова zusammen - вместе) изомеры, а также их соответствующие смеси. В некоторых ситуациях соединения существуют в виде таутомеров. Соединения, описанные в данной заявке, включают все возможные таутомеры соединений с формулами, приведёнными в данной заявке. В некоторых случаях соединения по данному изобретению содержат один или более хиральных центров и каждый центр существует в R-конфигурации или S-конфигурации. Описанные соединения включают все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. Согласно дополнительным вариантам соединений и способов, предусмотренных данным изобретением, смеси энантиомеров и/или диастереомеров, полученные на одной стадии процесса получения, их комбинация или взаимопревращение пригодны для целей, описанных в заявке. Согласно некоторым вариантам соединения, описанные в данной заявке, получают в виде их отдельных стереоизомеров по реакции рацемической смеси соединения с оптически активным разрешающим агентом с образованием пары диастереомерных соединений, разделения диастереомеров и выделения оптически чистых энантиомеров. Согласно некоторым вариантам предпочтительны диссоциируемые комплексы (например, кристаллические диастереомерные соли). Согласно некоторым вариантам диастереомеры имеют разные физические свойства (например, точки плавления, точки кипения, величины растворимости, реакционноспособность и т.п.) и разделяются за счёт использования такого несходства. Согласно некоторым вариантам диастереомеры разделяют методом хиральной хроматографии или, предпочтительно, методами разделения/разрешения, основанными на разнице в величинах растворимости. Согласно некоторым вариантам оптически чистый энантиомер затем выделяют вместе с разрешаю-

щим агентом любым известным методом, который не приводит к рацемизации. Меченные соединения Согласно некоторым вариантам соединения, описанные в данной заявке, существуют в их изотопно-меченых формах. Согласно некоторым вариантам способы, описанные в данной заявке, включают способы лечения заболеваний путём введения таких изотопно-меченых соединений. Согласно некоторым вариантам способы, описанные в этой заявке, включают способы лечения заболеваний путём введения таких изотопно-меченых соединений в виде фармацевтических композиций. Так, согласно некоторым вариантам соединения, описанные в данной заявке, включают изотопно-меченные соединения, которые идентичны соединениям, описанным в данной заявке, за исключением того факта, что один или более атомов замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличающиеся от атомной массы или массового числа, обычно существующих в природе. Примеры изотопов, которые могут быть введены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  и  $^{36}\text{Cl}$  соответственно. Данное изобретение охватывает соединения, описанные в данной заявке, их метаболиты, фармацевтически приемлемые соли, эфиры, пролекарства, сольваты, гидраты и их производные, которые содержат упомянутые выше изотопы, и/или другие изотопы других атомов. Некоторые изотопно-меченные соединения, например, те, в которые введены радиоактивные изотопы, такие как  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ , полезны для проведения анализов распределения лекарств в тканях субстратов. Тритированные, то есть  $^3\text{H}$ - и углерод-14-, то есть,  $^{14}\text{C}$ -изотопы особенно предпочтительны благодаря лёгкости их приготовления и детектирования. Кроме того, замещение тяжёлыми изотопами, такими как дейтерий, то есть,  $^2\text{H}$ , даёт некоторые терапевтические преимущества, появляющиеся вследствие большей метаболической стабильности, например, увеличенному периоду полу-жизни или уменьшенным требованиям к дозировке. Согласно некоторым вариантам изотопно-меченные соединения и их фармацевтически приемлемые соли, эфиры, пролекарства, сольваты, гидраты получают любым подходящим способом.

Согласно некоторым вариантам соединения, описанные в данной заявке, могут быть мечены другими средствами, включая, но без ограничения, применение хромофоров или флуоресцентных групп, биолюминесцентных меток или хемилюминесцентных меток.

#### **Фармацевтически приемлемые соли**

Согласно некоторым вариантам соединения, описанные в данной заявке, могут быть в виде их фармацевтически приемлемых солей. Согласно некоторым вариантам способы, описанные в данной заявке, включают способы лечения болезней путём введения таких фармацевтически приемлемых солей. Согласно некоторым вариантам способы, описанные в данной заявке, включают способы лечения болезней путём введения таких фармацевтически приемлемых солей в виде фармацевтических композиций. Согласно некоторым случаям соединения, описанные в данной заявке, содержат кислотные или основные группы и, следовательно, реагируют с любым компонентом, выбранным из числа неорганических и органических оснований, и неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемых солей. Согласно некоторым вариантам эти соли получают *in situ* во время последней стадии выделения и очистки соединений по изобретению или путём отдельного взаимодействия очищенного соединения в его свободной форме с подходящей кислотой или подходящим основанием с последующим выделением полученной таким образом соли.

Примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли, полученные по реакции соединений, описанных в данной заявке, с минеральной, органической кислотой или с неорганическим основанием, такие соли включают, но без ограничения, ацетат, акрилат, адипинат, алгинат, аспартат, бензоат, бензосульфонат, бисульфат, бисульфит, бромид, бутират, бутин-1,4-диат, камфорат, камфосульфонат, капроат, каприлат, хлорбензоат, хлорид, цитрат, циклопентанпропионат, деканоат, диглюконат, дигидрофосфат, динитробензоат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептANOат, глицерофосфат, гликолят, гемисульфат, гептANOат, гексаноат, гексин-1,6-диат, гидроксибензоат,  $\gamma$ -гидроксибутират, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксизтансульфонат, йодид, изобутират, лактат, малеат, малонат, метансульфонат, манделата метафосфат, метансульфонат, метоксибензоат, метилбензоат, моногидрофосфат, 1-нафтилинсульфонат, 2-нафтилинсульфонат, никотинат, нитрат, пальмомат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, пиросульфат, пирофосфат, пропиолат, фталат, фенилацетат, фенилбутират, пропансульфонат, салицилат, сукцинат, сульфат, сульфит, сукцинат, суберат, себацинат, сульфонат, тартрат, тиоцианат, тозилата ундеканоат и ксилолсульфонат.

Кроме того, соединения, описанные в данной заявке, могут быть получены в виде фармацевтически приемлемых солей, полученных путём взаимодействия свободного основания соединения с фармацевтически приемлемой неорганической или органической кислотой, включая, но без ограничения, неорганические кислоты, такие как соляная кислота, бромисто-водородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, метафосфорная кислота и т.п.; и с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, сукциновая кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, О-толуолсульфокислота, винная кислота, трифтормукусная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксибензоил)бензойная кислота,

коричная кислота, миндальная кислота, арилсульфокислота, метансульфокислота, этансульфокислота, 1,2-этандисульфокислота, 2-гидроксиэтансульфокислота, бензолсульфокислота, 2-нафталинсульфокислота, 4-метилбицикло-[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 4,4'-метиленбис-(3-гидрокси-2-ен-1-карбоновая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, трет-, бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота и муконовая кислота. Согласно некоторым вариантам другие кислоты, такие как щавелевая кислота, хотя сами и не являются фармацевтически приемлемыми, используются при получении солей, пригодных в качестве промежуточных для синтеза соединений по изобретению и их фармацевтически приемлемых солей присоединения.

Согласно некоторым вариантам те из соединений, которые описаны в данной заявке и содержат свободную кислотную группу, реагируют с подходящим основанием, таким как гидроокись, карбонат, бикарбонат, сульфат, фармацевтически приемлемого катиона металла, с аммиаком или с фармацевтически приемлемым органическим первичным, вторичным или третичным амином. Примеры щелочных или щелочноземельных солей включают соли лития, натрия, калия, кальция, магния и алюминия и т.п. Иллюстративные примеры оснований включают гидроокись натрия, гидроокись калия, холина гидроксид, карбонат натрия,  $N^+(C_{1-4}\text{алкил})_4$  и т.п

Примеры органических аминов, пригодных для образования солей присоединения, включают этиламин, диэтиламин, этилендиамин, этаноламин, дизтаноламин, пиперазин и т. п. Следует иметь в виду, что соединения, описанные в данной заявке, включают также соединения, полученные кватернизацией любых основных азотсодержащих групп, которые они содержат. Согласно некоторым вариантам при такой кватернизации получаются водо- или маслорастворимые продукты или диспергируемые продукты. Соединения, описанные в данной заявке, могут быть получены в виде их фармацевтически приемлемых солей, образованных, когда кислый протон, содержащийся в родительском соединении, или замещается ионом металла, например, ионом щелочного металла, щелочноземельного металла или ионом алюминия или координируется с органическим основанием. Соли присоединения к основаниям могут быть также получены по реакции свободной кислой формы соединений, описанных в данной заявке, с фармацевтически приемлемым неорганическим или органическим основанием, включая, но без ограничения, органические основания, такие как этаноламин, дизтаноламин, триэтаноламин, трометамин, N-метилглюкамин и т.п. и с неорганическим основанием, таким как гидроокись алюминия, гидроокись кальция, гидроокись калия, карбонат натрия, гидроокись натрия и т.п. Кроме того, все формы описанных соединений могут быть получены при помощи солей исходных веществ или промежуточных соединений.

#### Сольваты.

Согласно некоторым вариантам соединения, описанные в данной заявке, могут быть в виде их сольватов. Настоящее изобретение предусматривает способы лечения болезней путём введения таких сольватов. Кроме того, данное изобретение предусматривает способы лечения болезней путём введения таких сольватов в виде фармацевтических композиций.

Сольваты содержат или стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, и согласно некоторым вариантам изобретения образуются в процессе кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Гидраты образуются, когда растворителем является вода, а алкоголяты образуются, когда растворителем является спирт. Сольваты соединений, описанных в данной заявке, могут легко получаться или образовываться во время осуществления способов, описанных в данной заявке. Например, гидраты соединений, описанных в данной заявке, могут быть легко приготовлены путём перекристаллизации из смеси вода/органический растворитель при помощи органических растворителей, включая, но без ограничения, диоксан, тетрагидрофуран или метанол. Кроме того, соединения, предусмотренные в данной заявке, могут существовать в несольватированном и в сольватированном виде. В общем, сольватированные формы считаются эквивалентными несольватированным формам для целей данного изобретения.

#### Полиморфы.

Согласно некоторым вариантам соединения, предусмотренные в данной заявке, существуют в виде полиморфов. Данное изобретение относится также к способам лечения болезней путём введения таких полиморфов. Кроме того, данное изобретение предусматривает способы лечения болезней путём введения таких полиморфов в виде фармацевтических композиций.

Таким образом, соединения, описанные в данной заявке, включают все их кристаллические формы, известные как полиморфы. Полиморфы включают соединения с различной кристаллической упаковкой одной и той же элементарной композиции такого соединения. В некоторых случаях полиморфы имеют разные картины порошковой рентгеновской дифракции, инфракрасные спектры, точки плавления, плотность, твёрдость, форму кристаллов, оптические и электрические свойства, стабильность и растворимость. В некоторых случаях различные факторы, такие как растворитель для перекристаллизации, скорость кристаллизации и температура хранения, вызывают преобладание одной кристаллической формы.

#### Пролекарства.

Согласно некоторым вариантам соединения, предусмотренные в данной заявке, существуют в виде

пролекарств. Данное изобретение относится также к способам лечения болезней путём введения таких пролекарств. Кроме того, данное изобретение предусматривает способы лечения болезней путём введения таких пролекарств в виде фармацевтических композиций.

Пролекарства обычно представляют собой предшественники лекарств, которые после введения индивидууму и последующей абсорбции превращаются в активное или более активное соединение в результате прохождения некоторого метаболического процесса. Некоторые пролекарства содержат химическую группу, которая делает его менее активным и /или наделяет лекарство растворимостью или некоторым другим свойством. Как только эта химическая группа отщепится от пролекарства и/или модифицируется, образуется активное лекарство. Пролекарства часто полезны, так как в некоторых ситуациях их легче ввести, чем родительское соединение. Они, например, являются биодоступными при оральном введении, в то время как родительское соединение не обладает этим свойством. В некоторых случаях пролекарства обладают улучшенной растворимостью в фармацевтических композициях по сравнению с родительским лекарством. Неограничивающим примером пролекарства является соединение, описанное в данной заявке, которое вводится в виде сложного эфира ("пролекарства") для облегчения перехода через клеточную мембрану, когда растворимость в воде неблагоприятно действует на подвижность, этот эфир потом метаболизируется при гидролизе до карбоновой кислоты, активного соединения, как только окажется внутри клетки, где растворимость в воде является благоприятной. Другим примером пролекарства может быть короткий пептид (полиаминокислота), связанный с кислотной группой, при этом пептид метаболизируется с высвобождением активного соединения (см., например, Bundgaard, "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, 113-191, этот источник включён в данную заявку посредством отсылки).

Согласно некоторым вариантам пролекарства "построены" как обратимые производные лекарств для применения в качестве модификаторов для облегчения транспорта лекарств в сайт-специфические ткани. Строение пролекарств до сих пор использовалось для увеличения эффективной растворимости в воде терапевтического соединения для нацеливания на область, где вода является основным растворителем.

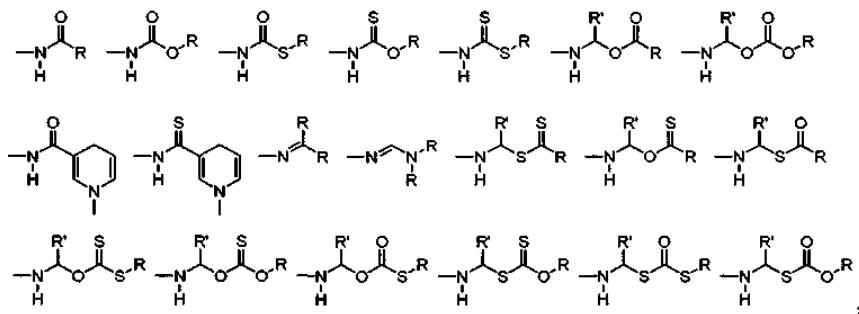
Пролекарства соединений, описанных в данной заявке, могут быть получены способами, описанными в данной заявке, или известными из уровня техники (см. подробное описание в Saulnier et al., Bio-organic and Medicinal Chemistry Letters, 1994, 4, 1985). Например, соответствующие пролекарства могут быть получены путём реакции недериватизированного соединения с подходящим карбамилирующим агентом, таким как, без ограничения, 1-ацилоксиалкилкарбонат, пара-нитрофенилкарбонат или т.п. Пролекарственные формы соединений, описанных в данной заявке, в которых пролекарство метаболизируется *in vivo* с получением производного, как было описано выше, включены в объём данного изобретения, определяемого формулой изобретения. В действительности, некоторые из описанных здесь соединений являются пролекарствами для другого производного или активного соединения.

Согласно некоторым вариантам пролекарства включают соединения, в которых остаток аминокислоты или цепь полипептида из двух или более (например, двух, трёх или четырёх) остатков аминокислот ковалентно связаны через амидную или эфирную связь со свободной аминогруппой, гидроксильной группой или карбоксильной группой соединений согласно данному изобретению. Остатки аминокислот включают, но без ограничения, остатки 20 аминокислот природного происхождения и также включают 4-гидроксипролин, гидроксилизин, демозин, изодемозин, 3-метилгистидин, норвалин, бета-аланин, гамма-аминомасляную кислоту, циртуллин, гомоцистеин, гомосерин, орнитин и метионинсульфон. Согласно другим вариантам пролекарства включают соединения, в которых остаток нуклеиновой кислоты или олигонуклеотид из двух или более (например, двух, трёх или четырёх) остатков нуклеиновых кислот ковалентно присоединён к соединению по данному изобретению.

Фармацевтически приемлемые пролекарства соединений, описанных в данной заявке, включают также, но без ограничения, эфиры, карбонаты, тиокарбонаты, N-ацилпроизводные, N-ацилоксиалкильные производные, четвертичные производные третичных аминов, основания N-Манниха, шиффовы основания, конъюгаты аминокислот, фосфатные эфиры, соли металлов и сульфонатные эфиры. Соединения, содержащие свободные аминогруппы, гидроксильные группы и карбоксильные группы, могут быть превращены в пролекарства. Например, свободные карбоксильные группы могут быть дериватизированы в виде амидов или алкиловых эфиров. В некоторых случаях все из этих групп пролекарств охватывают группы, включающие, без ограничения, эфирные группы, аминогруппы и карбоксильные группы.

Пролекарства, содержащие гидроксильные группы, включают сложные эфиры, такие как, но без ограничения, ацилоксиалкильные (например, ацилоксиметильные, ацилоксиэтильные) эфиры, алкоцикарбонилоксиалкильные эфиры, алкильные эфиры, арильные эфиры, фосфатные эфиры, сульфонатные эфиры, сульфатные эфиры или сульфидсодержащие эфиры; простые эфиры, амиды, карбаматы, гемисукцинаты, диметиламиноацетаты и фосфорилоксиметилоксикарбонильные соединения, как описано в Advanced Drug Delivery Reviews 1996, 19, 115.

Пролекарства, производные аминов, включают, но без ограничения, следующие группы и комбинации групп:



а также сульфонамиды и фосфонамиды.

В некоторых случаях сайты на частях любого ароматического кольца восприимчивы к различным метаболическим реакциям, следовательно, введение соответствующих заместителей в структуры ароматических колец может уменьшить, свести к минимуму или устраниить этот метаболический путь.

#### Фармацевтические композиции

В данной заявке описаны также фармацевтические композиции. Согласно некоторым вариантам фармацевтические композиции включают эффективное количество соединения формулы I или его метаболит, фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир, пролекарство, сольват, гидрат или производное. Согласно некоторым вариантам фармацевтические композиции включают эффективное количество соединения формулы I или его метаболит, фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир, пролекарство, сольват, гидрат или производное и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. Согласно некоторым вариантам фармацевтические композиции предназначены для лечения расстройств. Согласно некоторым вариантам фармацевтические композиции предназначены для лечения расстройств у млекопитающих. Согласно некоторым вариантам фармацевтические композиции предназначены для лечения расстройств у человека.

#### Способы введения

Согласно некоторым вариантам соединения и композиции, описанные в данной заявке, вводят или в отдельности, или в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, эксципиентами или разбавителями в виде фармацевтической композиции. Введение соединений и композиций согласно данному изобретению можно осуществлять любым методом, описанным в данной заявке, который обеспечивает доставку соединений в сайт, где происходит их действие. Эти методы включают, но без ограничения, доставку через энтеральные пути (включая оральный, применение трубок для введения пищи в желудок и кишечник, применение ректального суппозитория и ректальной клизмы), парентеральные пути (инъекция или инфузия, включая внутриартериальное, внутрисердечное, интраваскулярное, интравенозное, интракардиальное, интрамедуллярное, внутримышечное, внутрикостное, интраперитонеальное, интракраниальное, внутрисосудистое, внутривенное, интравитреальное, эпидуральное и подкожное введение), ингаляцию, трансдермальное введение, чресслизистое, подъязычное, букиальное и топическое введение (включая накожное, дермальное, с помощью клизмы, глазные капли, ушные капли, интраназальное введение, вагинальное введение), хотя наиболее подходящий путь может зависеть, например, от состояния и расстройства реципиента. Например, соединения, описанные в данной заявке, могут быть введены локально в область, нуждающуюся в лечении, например, путем локальной инфузии во время хирургического вмешательства, топического нанесения кремов и мазей, путем инъекции, с помощью катетера или импланта, изготовленного, например, из пористого, непористого или желеобразного материала, включая мембранны, такие как сиалистичные мембранны, или волокна. Введение можно также осуществлять путем прямой инъекции в больную ткань или больной орган.

Согласно некоторым вариантам составы, пригодные для орального введения, находятся в виде дискретных форм, таких как капсулы, облатки или таблетки, каждая из которых содержит заданное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суппензии в водной жидкости или в неводной жидкости; или в виде эмульсии масло-в-воде, эмульсии вода-в-масле. Согласно некоторым вариантам активный ингредиент находится в виде болюса, лекарственной кашки (электуария) или пасты.

Фармацевтические формы, которые могут быть использованы орально, включают таблетки, твердые капсулы, сделанные из желатина, а также это могут быть мягкие герметичные капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Таблетки могут быть изготовлены прессованием, формированием, необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены путем прессования в подходящем устройстве активного ингредиента в виде свободнотекучей формы, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанной со связующими, инертными разбавителями или смазывающими, поверхностно-активными или диспергирующими агентами. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. Согласно некоторым вариантам таблетки имеют покрытие или насечки и имеют такой состав, чтобы обеспечить

медленное или контролируемое высвобождение из них активного ингредиента. Все составы для орального введения должны содержать дозы, подходящие для такого введения. Твёрдые капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими, такими как крахмалы и/или смазывающими агентами, такими как тальк или стеарат магния, и, необязательно, стабилизаторами. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как нелетучее масло, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. Согласно некоторым вариантам добавляются стабилизаторы. Сердцевина драже может быть снабжена подходящими покрытиями. Для этой цели можно применять концентрированные растворы сахара, которые могут содержать гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, гель карбопол, полиэтиленгликоль и/или двуокись титана, растворы лака и подходящие органические растворители или смеси растворителей. В покрытия таблеток или драже могут быть добавлены красители или пигменты для идентификации или для характеристики различных комбинаций доз активных соединений.

В некоторых случаях фармацевтические препараты имеют такой состав, чтобы можно было осуществлять парентеральное введение путём инъекции, например, инъекции болюса, или путём непрерывной инфузии. Составы для инъекции могут находиться в виде стандартных форм, например, в ампулах или в многодозном контейнере, с добавленным консервантом. Композиции могут быть в виде таких форм, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях и могут содержать вспомогательные добавки, такие как суспенсирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Составы могут находиться в однодозных или многодозных контейнерах, например, в герметичных ампулах и флаконах, и могут храниться в порошковой форме или в лиофилизированном (высушенному при замораживании) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например, физиологического раствора или стерильной апирогенной воды, непосредственно перед применением. Приготовленные для немедленного приёма растворы для инъекции и суспензии могут быть получены из стерильных порошков, гранул и таблеток типа, описанного выше.

Составы для парентерального введения включают водные и неводные (масляные) стерильные растворы активных соединений для инъекции, которые могут содержать антиоксиданты, буферные вещества, бактериостатики и растворённые вещества, которые придают составу изотоничность крови предполагаемого реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспенсирующие агенты и загустители. Подходящие липофильные растворители или носители могут содержать нелетучие масла, такие как кунжутное масло, или эфиры синтетических жирных кислот, такие как этиолеат или триглицериды, или липосомы. Водные суспензии для инъекции могут содержать вещества, которые увеличивают вязкость суспензии, такие как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, сорбит или декстроза. Суспензия может необязательно содержать подходящие стабилизаторы или агенты, которые повышают растворимость соединений с целью приготовления растворов с высокой концентрацией.

Фармацевтические препараты могут также иметь такой состав, который позволяет применять их в виде депо. Такие длительно действующие составы могут быть введены путём имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или путём внутримышечной инъекции. Так, например, соединения могут быть смешаны с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в подходящем масле) или с ионообменными смолами, или в виде едва растворимых производных, например, в виде едва растворимой соли.

Для buccального или подъязычного введения композиции могут иметь форму таблеток, леденцов, пастилок или гелей, полученных обычным путём. Такие композиции могут включать активный ингредиент в ароматизированной основе, такой как сахароза или смола акации или трагакант.

Фармацевтические препараты могут быть получены для ректального введения в виде ректальных композиций, таких как суппозитории или микроклизмы с удержанием, например, содержащие обычные основы для суппозиториев, такие как масло какао, полиэтиленгликоль или другие (непонятно, зачем слово другие, глицериды ранее не упоминались) глицериды.

Фармацевтические препараты могут быть введены топически, то есть путём несистемного введения. Это включает нанесение соединения по настоящему изобретению наружно на эпидермис или в защищённую полость и инстилляцию такого соединения в ухо, глаз и нос, таким образом, чтобы это соединение в незначительном количестве попало в поток крови. В противоположность этому, системное введение относится к оральному, внутривенному, интраперитонеальному и внутримышечному введению.

Фармацевтические препараты, пригодные для топического введения, включают жидкие или полужидкие препараты, пригодные для проникновения через кожу к участку воспаления, такие как гели, линименты, лосьоны, кремы, мази или пасты и капли, которые подходят для введения в глаз, ухо или нос. В случае топического введения активный ингредиент может составлять от 0,001 до 10% вес./вес., например от 1 до 2 вес.% состава. Он может составлять, однако, такое большое количество, как 10% вес./вес., но предпочтительно будет составлять менее чем 5% вес./вес., более предпочтительно от 0,1 до 1% вес./вес. в расчёте на состав.

Фармацевтические препараты, пригодные для введения путём ингаляции, обычно вводятся из порошководувателя, небулайзера или других обычных средств доставки аэрозоля. Упаковки, подвергнутые давлению, могут содержать подходящее распыляющее вещество, такое как дихлорметан, трихлорфтор-

метан, дихлортетрафторэтан, двуокись углерода или другой подходящий газ. В случае находящегося под давлением аэрозоля стандартная доза может быть установлена путём снабжения устройства клапаном для доставки отмеренного количества. Или же в случае введения путём ингаляции или инсуффляции фармацевтические препараты могут быть в виде сухого порошка, например, порошковой смеси соединения и подходящей основы, такой как лактоза или крахмал. Порошковая композиция может быть в виде стандартной дозированной формы, например, капсул, картриджей, желатиновых упаковок или в виде блистеров, из которых порошок может быть введён с помощью ингалятора или инсуффлатора.

Следует иметь в виду, что в дополнение к ингредиентам, упомянутым выше, соединения и композиции, описанные в данной заявке, в зависимости от вида состава могут включать и другие агенты, применяемые в уровне техники, например, составы, подходящие для орального введения, могут включать ароматизирующие вещества.

### Составы

Соединения или композиции, описанные в данной заявке, могут быть доставлены в везикулах, таких как липосома. Соединения или композиции, описанные в данной заявке, могут быть также доставлены в виде системы с контролируемым высвобождением, или же система с контролируемым высвобождением может быть помещена поблизости от терапевтической цели. Согласно одному из вариантов можно применять насос.

Фармацевтические композиции, описанные в данной заявке, могут также содержать активный ингредиент в форме, подходящей для орального введения, например, в виде таблеток, пастилок, леденцов, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твёрдых или мягких капсул, сиропов или эликсиров. Композиции, предназначенные для орального применения, могут быть необязательно приготовлены известным способом, такие композиции могут содержать один или более агентов, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизирующих агентов, красителей и консерваторов с целью получения фармацевтически "элегантного" и съедобного препарата. Таблетки содержат активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми эксципиентами, которые пригодны для изготовления таблеток. Такие эксципиенты могут быть, например, инертными разбавителями, такими как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующими или дезинтегрирующими агентами, такими как микрокристаллическая целлюлоза, натриевая соль кросскармелозы, кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующими, например, крахмалом, желатином, поливинилпирролидоном или смолой акации, и смазывающими агентами, например, стеаратом магния, стеариновой кислотой или тальком. Таблетки могут быть без покрытия или могут содержать покрытие, полученное известными методами, для маскировки вкуса лекарства или отсрочки распада и абсорбции лекарства в желудочно-кишечном тракте и обеспечения при этом пролонгированного действия в течение более длительного времени. Например, можно применять водорастворимый, маскирующий вкус материал, такой как гидроксипропилметилцеллюлоза или гидроксипропилцеллюлоза, или задерживающий высвобождение лекарства материал, такой как этилцеллюлоза. Составы для орального введения могут также быть в виде твёрдых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твёрдым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с растворимым в воде носителем, таким как полиэтиленгликоль или масляная среда, например арахисовое масло, жидкий парафин или оливковое масло.

Водные суспензии содержат активный компонент в смеси с эксципиентами, которые подходят для получения водных суспензий. Такими эксципиентами являются супендирующие агенты, например, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая смола и смола акации; диспергирующие или смачивающие агенты могут представлять собой природный фосфатид, например лецитин, или продукты конденсации окиси этилена с жирными кислотами, например полиоксиэтиленстеарат, или продукты конденсации окиси этилена с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например, с гептадекаэтилен-оксицетанолом, или продукты конденсации окиси этилена с частичными эфирами, производными жирных кислот и гекситола, такими как полиоксиэтиленсорбитолмоноолеат, или продукты конденсации окиси этилена с частичными эфирами, производными жирных кислот и ангидридов гекситола, например с полиэтиленсорбитанмоноолеатом. Водная суспензия может содержать один или более консервантов, например этил- или н-пропил-п-гидроксибензоат, один или более красителей, один или более ароматизирующих агентов и один или более подсластителей, например сахарозу, сахарин или аспартам.

Подходящие фармацевтические носители включают инертные разбавители или наполнители, воду и различные органические растворители.

Если это желательно, фармацевтические композиции могут содержать дополнительные ингредиенты, такие как ароматизирующие вещества, связующие, эксципиенты и т.п. Так, в случае орального применения таблетки, содержащие различные эксципиенты, такие как лимонная кислота, могут применяться вместе с различными дезинтегрантами, такими как крахмал, альгиновая кислота и некоторые комплексные силикаты, и со связующими, такими как сахароза, желатин и смола акации. Кроме того, для осуществления таблетирования часто бывают полезными смазывающие агенты, такие как стеарат магния, на-

трийлаурилсульфат и тальк. Твёрдые композиции подобного типа могут также применяться в мягких и твёрдых заполненных желатиновых капсулах. Предпочтительные материалы поэтому включают лактозу или молочный сахар, и высокомолекулярные полиэтиленгликоли. Когда для орального применения желательными являются суспензии и эликсиры, тогда активное соединение может соединяться с различными подсластителями и ароматизирующими агентами, красителями или пигментами и, если это желательно, с эмульгирующими агентами или суспендирующими агентами вместе с разбавителями, такими как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин и их комбинации.

Масляные суспензии могут быть получены при суспенсировании активного ингредиента в растительном масле, например, в арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например пчелиный воск, твёрдый парафин или цетиловый спирт. Для получения съедобной оральной композиции могут быть добавлены подсластители, такие как упомянутые выше, и ароматизирующие агенты. Эти композиции могут быть стабилизированы путём добавления антиоксиданта, такого как бутилированный гидроксианизол или альфа-токоферол.

Диспергируемые порошки и гранулы, пригодные для приготовления водной суспензии при добавлении воды, предусматривают применение активного ингредиента в смеси с диспергирующим или смазывающим агентом, суспендирующим агентом и одним или более консервантами. Подходящие диспергирующие или смазывающие агенты упомянуты выше в качестве примеров. Могут также содержаться дополнительные эксципиенты, такие как подсластители, ароматизирующие и окрашивающие агенты. Эти композиции могут быть также стабилизированы путём добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

Фармацевтические композиции могут также быть в виде эмульсий масло-в-воде. Масляной фазой может служить растительное масло, например, оливковое масло или арахисовое масло, или минеральное масло, например, жидкий парафин, или их смеси. Подходящими эмульгирующими агентами могут служить природные фосфатиды, например, лецитин из соевых бобов, и сложные или частичные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гекситола, например, сорбитанмоноолеат, и продукты конденсации указанных частичных эфиров с окисью этилена, например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Эмульсии могут также содержать подсластители, ароматизирующие агенты, консерванты и антиоксиданты.

Сиропы и эликсиры могут быть получены с подсластителями, например, глицерином, пропиленгликолем, сорбитом или сахарозой. Такие составы могут также содержатьмягчитель, консерванты, ароматизирующие агенты и красители и антиоксидант.

Фармацевтические композиции могут также быть в виде стерильного водного раствора для инъекций. Среди приемлемых носителей и растворителей можно назвать воду, раствор Рингера и изотоничный раствор хлорида натрия. Стерильный препарат для инъекций может быть в виде стерильной микроэмульсии масло-в-воде, в которой активный ингредиент растворён в масляной фазе. Например, активный ингредиент может быть сначала растворён в смеси соевого масла и лецитина. Затем масляный раствор вводится в смесь воды и глицерина и обрабатывается с получением микроэмульсии. Растворы или микроэмульсии для инъекций могут быть введены в кровь индивидуума путём инъекции локального болюса. Или же может быть предпочтительно вводить раствор или микроэмульсию таким образом, чтобы поддерживать постоянную циркулирующую концентрацию данного соединения. Для того, чтобы поддерживать такую постоянную концентрацию, может быть применено устройство для внутривенной доставки непрерывного действия. Примером такого устройства является внутривенный насос Deltec CADD-PLUS™, модель 5400.

Фармацевтические композиции могут также быть в виде стерильной водной или масляной суспензии для внутримышечного и подкожного введения. Эта суспензия может быть получена согласно известным методам с применением таких подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов, которые были упомянуты выше. Стерильным препаратом для инъекций может быть также стерильный раствор или суспензия в нетоксичном парентерально-приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно применяются стерильные нераздражающие нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое нелетучее масло, включая синтетические моно- и диглицериды. Кроме того, при приготовлении препаратов для инъекции находят применение жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Фармацевтические композиции могут также быть введены в виде суппозиториев для ректального введения лекарства. Эти композиции могут быть приготовлены путём смешения активного ингредиента с подходящим нераздражающим эксципиентом, который является твёрдым при обычной температуре, но становится жидким при ректальной температуре и будет плавиться в заднем проходе с высвобождением лекарства. Такие материалы включают масло какао, обработанный глицерином желатин, гидрированные растительные масла, смеси полиэтиленгликолей различных молекулярных весов и полиэтиленгликолевые эфиры жирных кислот.

В случае топического применения можно использовать кремы, мази, гели, растворы или суспензии

и т.д., содержащие соединение или композицию по изобретению. Настоящее изобретение охватывает также топические формы, представляющие собой жидкости для полоскания полости рта.

Фармацевтические композиции могут вводиться интраназально в виде интраназальной формы с помощью топического применения подходящих интраназальных носителей и устройств для доставки или же трансдермально с использованием трансдермальных пластырей для кожи. При введении путём трансдермальной доставки введение доз должно быть непрерывным, а не периодическим, по схеме лечения.

Составы по изобретению могут быть в виде стандартных лекарственных форм и могут быть получены любым из хорошо известных в области фармации способов. Все такие способы включают стадию смешения соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарства или сольваты ("активного ингредиента") с носителем, который представляет собой один или более вспомогательных ингредиентов. В общем, такие составы готовятся путём однородного и тщательного соединения активного ингредиента с жидкими носителями или мелкодисперсными твёрдыми носителями, или и с теми, и с другими, и затем, если это необходимо, формования полученного продукта с получением желаемой формы.

### Лекарственные формы

Фармацевтическая композиция может быть, например, в виде формы, подходящей для орального введения, а именно таблетки, капсулы, пилюли, порошка, составов с пролонгированным высвобождением, раствора, супензии, в случае парентеральной инъекции она может быть в виде стерильного раствора, супензии или эмульсии, в случае топического применения она может быть в виде мази или крема и в случае ректального введения может быть в виде суппозитория. Фармацевтическая композиция может быть в виде стандартных лекарственных форм, пригодных для одноразового приёма точных доз. Фармацевтическая композиция может включать обычный фармацевтический носитель или эксципиент и соединение согласно данному изобретению в качестве активного ингредиента. Кроме того, она может включать другие медицинские или фармацевтические агенты, носители, вспомогательные вещества и т.д.

Примеры вводимых парентерально форм включают растворы или супензии активных соединений в стерильных водных растворах, например в водном пропиленгликоле или в растворе декстрозы. Такие лекарственные формы могут включать буферные вещества, если это является желательным.

### Дозы

Количество вводимой фармацевтической композиции, прежде всего, будет зависеть от вида мlekопитающего, которое подвергается лечению. В тех случаях, когда фармацевтические композиции вводятся человеку, дневная доза обычно определяется лечащим врачом, причём эта доза зависит от возраста, пола, питания, веса, общего состояния здоровья и реакции отдельного лица, степени сложности симптомов субъекта, точного указания болезни или состояния, подвергающихся лечению, степени серьёзности болезни или состояния, подвергающихся лечению, времени введения, пути введения, характеристик композиции, скорости выделения, вида комбинации лекарств и выбора лечащего врача. Кроме того, путь введения также может зависеть от вида состояния и степени его тяжести. Предпочтительно применять стандартные лекарственные формы композиции. В такой форме препарат разделён на стандартные дозы, содержащие соответствующие количества активного компонента, например количество, которое является эффективным для достижения желаемой цели. Определение соответствующей дозы для конкретного случая находится в компетенции специалиста. Обычно лечение начинают с меньших доз, которые меньше оптимальной дозы соединения. Затем дозу увеличивают понемногу до достижения оптимального для данного случая эффекта. Для удобства, если это желательно, дневная доза может быть разделена и вводится частями в течение дня. Количество и частота введения соединений, описанных в данной заявке, и, если это необходимо, виды других терапевтических агентов и/или лечения регулируются в соответствии с суждениями лечащего клинициста (врача) с учётом факторов, рассмотренных выше. Следовательно, количество вводимой фармацевтической композиции может меняться в широких пределах. Введение можно осуществлять в количестве от примерно 0,001 мг/кг веса субъекта до примерно 100 мг/кг в день (принимается в виде одноразовой или многоразовых доз), более предпочтительно в количестве по меньшей мере примерно 0,1 мг/кг веса в день. Конкретная терапевтическая доза может включать, например, от примерно 0,01 до примерно 7000 мг соединения и предпочтительно включает, например, от примерно 0,05 до примерно 2500 мг. Количество активного соединения в стандартной лекарственной форме препарата может меняться или регулироваться от примерно 0,1 до 1000 мг, предпочтительно от примерно 1 до 300 мг, более предпочтительно от 10 до 200 мг, в соответствии с конкретным назначением. В некоторых случаях величина дозы меньше нижнего предела указанного выше интервала может быть более чем адекватной, в то время как в других случаях можно применять ещё большие дозы, которые не вызывают никакого вредного эффекта, например, при делении таких больших доз на несколько меньших доз для введения в течение дня. Введённое количество будет сильно зависеть от конкретной величины  $IC_{50}$  используемого соединения. В случае комбинированной терапии, когда соединение по изобретению не является единственным лекарственным веществом, можно вводить меньшие количества соединения и всё ещё получать терапевтический или профилактический эффект.

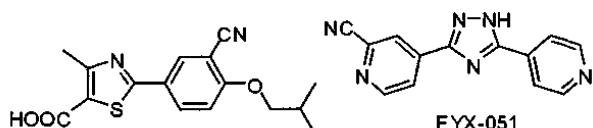
### Комбинированная терапия

Соединения, описанные в данной заявке, или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, полиморфы, сложные эфиры, таутомеры и пролекарства могут вводиться как единственное терапевтическое средство. Соединения, описанные в данной заявке, или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, полиморфы, сложные эфиры, таутомеры и пролекарства могут также вводиться в комбинации с другим (другими) терапевтическим(ми) средством(средствами).

Например, терапевтическая эффективность одного из соединений, описанных в данной заявке, может быть увеличена за счёт введения вспомогательного вещества (то есть, само по себе это вспомогательное вещество может оказывать только минимальное терапевтическое воздействие, но в комбинации с другим терапевтическим агентом общее терапевтическое действие на пациента увеличивается). Или, например, положительный эффект, получаемый субъектом, может возрасти при введении одного из соединений, описанных в данной заявке, вместе с другим терапевтическим агентом (которое также вводится по определённому терапевтическому режиму). Например, при лечении подагры, включающем введение одного из соединений, описанных в данной заявке, может возникнуть больший терапевтический эффект также за счёт введения субъекту другого терапевтического агента для лечения подагры. Или, например, если одним из побочных эффектов, появляющимся у пациента при приёме одного из соединений, описанных в данной заявке, является тошнота, можно вводить также агент против тошноты в комбинации с указанным соединением. Далее дополнительная терапия или терапии могут включать, но без ограничения, физиотерапию, психотерапию, радиационную терапию, применение компрессов на поражённом участке, отдых, изменённое питание и т.п. Независимо от вида состояния или болезни, подвергающихся лечению, общий положительный результат, полученный у пациента, может быть аддитивным от двух видов терапии или терапевтических агентов или же может быть достигнут синергический результат.

В тех случаях, когда соединения, описанные в данной заявке, вводятся в комбинации с другими терапевтическими агентами, соединения по изобретению не обязательно должны вводиться в той же фармацевтической композиции, что и другие терапевтические агенты, и могут быть из-за различия физических и химических характеристик вводиться другим путём. Например, соединения/композиции могут вводиться перорально для получения и поддержания нужных уровней в крови, в то время как другой терапевтический агент может вводиться внутривенно. При этом соединения, описанные в данной заявке, могут вводиться совместно (например, одновременно, по существу одновременно или в соответствии с тем же протоколом лечения), последовательно или могут вводиться отдельно от других терапевтических агентов. Начальное введение может быть осуществлено согласно установленным протоколам, известным в уровне техники, а затем с учётом наблюдаемого эффекта дозы, метод введения и момент введения могут быть изменены опытным специалистом в данной области.

Конкретный выбор соединения и другого терапевтического агента будет зависеть от диагноза лечащего врача и его суждений о состоянии субъекта и протокола лечения. Согласно некоторым вариантам дополнительным агентом являются ингибитор URAT 1, ингибитор ксантин-оксидазы, ксантины-дегидрогеназа, ингибитор ксантин-оксредуктазы, ингибитор пурин-нуклеозид-фосфорилазы (PNP), ингибитор транспортёра мочевой кислоты, ингибитор транспортёра глюкозы (GLUT), ингибитор GLUT-9, семейство 2 переносчиков растворённых веществ (облегчённый транспортёр глюкозы), ингибитор члена 9 (SLC2A9), ингибитор транспортёра органических анионов (OAT), ингибитор OAT-4 или их комбинации. В некоторых случаях URAT представляет собой ионообменник, который способствует транспортировке уратов. В некоторых случаях URAT I способствует транспортировке урата в проксимальном канальце. В некоторых случаях URAT I обменивает урат в проксимальном канальце на лактат и никотинат. В некоторых случаях ксантин-оксидаза окисляет гипоксантин до ксантина и затем до мочевой кислоты. Согласно некоторым вариантам ксантины-дегидрогеназа катализирует конверсию ксантина,  $\text{NAD}^+$  и  $\text{H}_2\text{O}$  в урат,  $\text{NADH}$ , и  $\text{H}^+$ . Согласно некоторым вариантам дополнительный агент представляет собой аллопуринол, фебуксостат, (2-(3-циано-4-изобутокси芬)-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, сульфинпиразон, бензбромарон, ацетаминофен, стероиды, нестероидные противовоспалительные лекарства (NSAID), адренокортикотропный гормон (АСТН), колхицин, глюокортикоид, адроген, ингибитор Cox-2, агонист PPAR, напроксен, севеламер, сибутмайн, троглитазон, проглитаzon, другой агент, снижающий содержание мочевой кислоты, лозартан, фибриновую кислоту, бензиодарон, салицилат, анлодипин, витамин С или их комбинации.



фебуксостат

### Болезни

В данной заявке описаны способы лечения болезни у субъекта, страдающего от указанной болезни, включающие введение указанному субъекту эффективного количества композиции, содержащей соединение, описанное в данной заявке, или его фармацевтически приемлемые соли, сольваты, полиморфы, сложные эфиры, таутомеры и пролекарства. Описаны также способы профилактики или задержки начала болезни у субъекта, рискующего заболеть этой болезнью, включающие введение указанному субъекту эффективного количества композиции, содержащей соединение, описанное в данной заявке, или его фармацевтически приемлемые соли, сольваты, полиморфы, сложные эфиры, таутомеры и пролекарства, которое достаточно для профилактики или задержки начала болезни.

Кроме того, в данной заявке описаны способы профилактики или лечения любой болезни или любого расстройства, при которых играют роль аберрантные уровни мочевой кислоты, включая, но без ограничения, гиперурикемию, подагру, подагрический артрит, воспалительный артрит, болезнь почек, нефролитиаз (камни в почках), воспаление суставов, отложение кристаллов уратов в суставах, уролитиаз (образование камней в мочевом тракте), отложение кристаллов уратов в почечной паренхиме, синдром Леша-Нихана, синдром Келли-Зигмиллера, приступ подагры, подагрическое отложение солей, почечную недостаточность или их комбинацию, у человека и других млекопитающих. Способы, описанные в данной заявке, распространяются на такое применение соединений и применение этих соединений для изготовления лекарственных веществ для лечения таких болезней или расстройств. Кроме того, способы, описанные в данной заявке, распространяются на введение человеку эффективного количества соединения, описанного в данной заявке, для лечения любой такой болезни или расстройства.

Субъекты, которых можно лечить соединениями, описанными в данной заявке, или их фармацевтически приемлемыми солями, сольватами, полиморфами, сложными эфирами, таутомерами и пролекарствами, в соответствии со способами по изобретению включают, например, субъектов, у которых был поставлен диагноз подагры, подагрического артрита, воспалительного артрита, болезни почек, нефролитиаза (камни в почках), воспаления суставов, отложения кристаллов уратов в суставах, уролитиаза (образование камней в мочевом тракте), отложения кристаллов уратов в почечной паренхиме, синдрома Леша-Нихана, синдрома Келли-Зигмиллера, приступа подагры, подагрического отложения солей, почечной недостаточности или их комбинации.

Согласно некоторым вариантам субъекту, у которого выявлены аберрантные уровни мочевой кислоты, вводится такое количество по меньшей мере одного соединения, описанного в данной заявке, которое является достаточным для модулирования аберрантного уровня мочевой кислоты в крови (например, до приемлемого с медицинской точки зрения). Согласно некоторым вариантам субъект, который подвергается лечению соединениями, описанными в данной заявке, считается имеющим аберрантные уровни мочевой кислоты в крови, если эти величины превышают показатели, находящиеся в интервале, приемлемом с медицинской точки зрения (то есть наблюдается гиперурикемия). Согласно некоторым вариантам субъект, который подвергается лечению соединениями, описанными в данной заявке, считается имеющим аберрантные уровни мочевой кислоты, если эти величины превышают 360 мкмоль/л (6 мг/дл) для женщины или 400 мкмоль/л (6,8 мг/дл) для мужчины. Согласно некоторым вариантам субъект, который подвергается лечению соединениями, описанными в данной заявке, считается имеющим аберрантные уровни мочевой кислоты в крови, если эти величины превышают показатели, находящиеся в интервале, приемлемом с медицинской точки зрения (то есть наблюдается гиперурикозурия). Согласно некоторым вариантам субъект, который подвергается лечению соединениями, описанными в данной заявке, считается имеющим аберрантные уровни мочевой кислоты, если эти величины превышают 800 мг/день (для мужчины) и более 750 мг/день (для женщины). Согласно некоторым вариантам субъект, подвергающийся лечению соединениями, описанными в данной заявке, (1) характеризуется аберрантным уровнем мочевой кислоты и (2) страдает от сердечно-сосудистой болезни. Согласно некоторым вариантам субъект, подвергающийся лечению соединениями, описанными в данной заявке, (1) характеризуется аберрантным уровнем мочевой кислоты и (2) страдает от аневризмы; стенокардии; атеросклероза; инсульта; сердечно-сосудистого заболевания; сердечной недостаточности; болезни коронарных артерий; и/или инфаркта миокарда. Согласно некоторым вариантам субъект, подвергающийся лечению соединениями, описанными в данной заявке, (1) характеризуется аберрантным уровнем мочевой кислоты и (2) имеет (a) уровень С-реактивного белка (CRP), превышающий примерно 3,0 мг/л; (b) уровень гомоцистеина, превышающий примерно 15,9 ммоль/л; (c) уровень липопротеинов низкой плотности (LDL), превышающий примерно 160 мг/дл; (d) уровень липопротеинов высокой плотности (HDL) менее примерно 40 мг/дл; и/или (e) уровень креатинина в сыворотке, превышающий примерно 1,5 мг/дл.

Согласно некоторым вариантам субъект, подвергающийся лечению соединениями, описанными в данной заявке, (1) характеризуется аберрантным уровнем мочевой кислоты и (2) страдает от диабета. Согласно некоторым вариантам субъект, подвергающийся лечению соединениями, описанными в данной заявке, (1) характеризуется аберрантным уровнем мочевой кислоты и (2) страдает от диабета I типа. Согласно некоторым вариантам субъект, подвергающийся лечению соединениями, описанными в данной заявке, (1) характеризуется аберрантным уровнем мочевой кислоты и (2) страдает от диабета II типа. Согласно некоторым вариантам субъект, подвергающийся лечению соединениями, описанными в данной

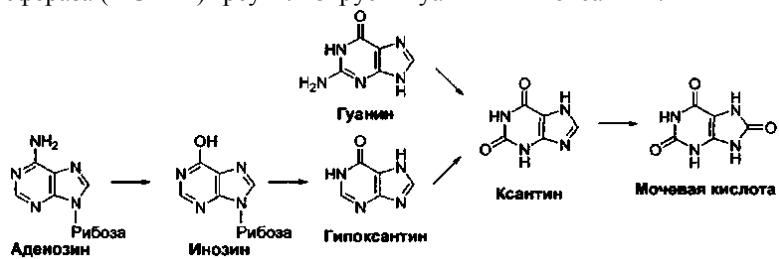
заявке, (1) характеризуется аберрантным уровнем мочевой кислоты и (2) страдает от потери бета-клеток островков Лангерганса в поджелудочной железе. Согласно некоторым вариантам субъект, подвергающийся лечению соединениями, описанными в данной заявке, (1) характеризуется аберрантным уровнем мочевой кислоты и (2) страдает от резистентности к инсулину и/или сниженной чувствительности к инсулину. Согласно некоторым вариантам субъект, подвергающийся лечению соединениями, описанными в данной заявке, (1) характеризуется аберрантным уровнем мочевой кислоты и (2) имеет (а) содержание глюкозы в плазме крови натощак  $\geq 126$  мг/дл; (б) содержание глюкозы в плазме крови  $\geq 200$  мг/дл через 2 ч после теста на переносимость глюкозы; и/или (с) симптомы гипергликемии и причинные (casual) уровни глюкозы в плазме  $\geq 200$  мг/дл (11,1 ммол/л).

Согласно некоторым вариантам субъект, подвергающийся лечению соединениями, описанными в данной заявке, (1) характеризуется аберрантным уровнем мочевой кислоты и (2) страдает от метаболического синдрома. Согласно некоторым вариантам субъект, подвергающийся лечению соединениями, описанными в данной заявке, (1) характеризуется аберрантным уровнем мочевой кислоты и (2) страдает от (а) сахарного диабета, ухудшенной переносимости глюкозы, нарушения уровня глюкозы натощак и/или от резистентности к инсулину, (б) от по меньшей мере двух из (i) кровяного давления  $\geq 140/90$  мм Hg; (ii) дислипидемии: триглицериды (TG):  $\geq 1,695$  ммол/л и содержания холестерина, связанного с ЛПП высокой плотности (HDL-C)  $\leq 0,9$  ммол/л (у мужчин),  $\leq 1,0$  ммол/л (у женщин); (ш) центрального ожирения: отношение талия:бёдра  $> 0,90$  (у мужчин);  $> 0,85$  (у женщин), и/или индекса массы тела  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>; и (iv) микроальбуминерии: показатель скорости экскреции альбумина из мочи  $\geq 20$  мг/мин или отношение альбумин:креатинин  $\geq 30$  мг/г. Согласно некоторым вариантам субъект, подвергающийся лечению соединениями, описанными в данной заявке, (1) характеризуется аберрантным уровнем мочевой кислоты и (2) страдает от резистентности к инсулину (а именно, максимально 25 %-ное содержание инсулина натощак у недиабетиков) (b) по меньше мере от двух из (i) центрального ожирения: окружность талии  $\geq 94$  см (у мужчин),  $\geq 80$  см (у женщин); (ii) дислипидемии: TG  $\geq 2,0$  ммол/л и/или HDL-C  $< 1,0$  ммол/л или они лечились от дислипидемии; (iii) гипертонии: кровяное давление  $\geq 140/90$  мм Hg или принимаются средства от давления; и (iv) уровень глюкозы в плазме натощак  $\geq 6,1$  ммол/л. Согласно некоторым вариантам субъект, подвергающийся лечению соединениями, описанными в данной заявке, (1) характеризуется аберрантным уровнем мочевой кислоты и (2) имеет по меньшей мере три показателя из (a) увеличенной окружности талии: мужчины  $\geq 40$  дюймов и  $\geq 35$  дюймов (женщины); (b) повышенного уровня триглицеридов:  $\geq 150$  мг/дл; (c) пониженного уровня HDL:  $< 40$  мг/дл (мужчины) и  $< 50$  мг/дл (женщины); (d) повышенного кровяного давления:  $\geq 130/85$  мм Hg или приёма средств от давления; и (e) повышенного уровня глюкозы натощак:  $\geq 100$  мг/дл (5,6 ммол/л) или принимают средства от гипергликемии.

Согласно некоторым вариантам субъект, подвергающийся лечению соединениями, описанными в данной заявке, (1) характеризуется аберрантным уровнем мочевой кислоты и (2) страдает от болезни почек или от почечной недостаточности. Согласно некоторым вариантам субъект, подвергающийся лечению соединениями, описанными в данной заявке, (1) характеризуется аберрантным уровнем мочевой кислоты и (2) имеет олигурию (пониженное образование мочи). Согласно некоторым вариантам субъект, подвергающийся лечению соединениями, описанными в данной заявке, (1) характеризуется аберрантным уровнем мочевой кислоты и (2) у него образуется менее, чем 400 мл мочи в день (взрослые), у него образуется менее, чем 0,5 мл/кг/ч мочи (дети), у него образуется менее чем 1 мл/кг/ч мочи (младенцы).

### Мочевая кислота

В некоторых случаях пурины (аденин, гуанин), образовавшиеся из пищевых продуктов в результате тканевого метаболизма (клеточные нуклеотиды подвергаются непрерывному метаболизму), катализируются у людей с образованием конечного продукта их окисления, мочевой кислоты. В некоторых случаях гуанин окисляется до ксантина, который в свою очередь затем окисляется до мочевой кислоты под действием ксантин-оксидазы; аденоzin превращается в инозин, который впоследствии окисляется до гипоксантина. В некоторых случаях ксантин-оксидаза окисляет гипоксантина до ксантина и затем до мочевой кислоты. В некоторых случаях, как часть обратимого процесса, фермент гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансфераза (HGPRT) "реутилизирует" гуанин и гипоксантина.



В некоторых случаях кетоформа мочевой кислоты находится в равновесии с енольной формой, которая теряет протон при физиологическом pH с образованием урата. В некоторых случаях (например, в условиях, имеющихся в сыворотке, (pH 7,40, 37°C)), около 98% мочевой кислоты ионизируется в виде

соли мононатрийурата. В некоторых случаях урат является сильным восстановителем и активным антиоксидантом. У людей около половины антиокислительной способности плазмы вызвано мочевой кислотой.



В некоторых случаях большая часть мочевой кислоты растворяется в крови и попадает в почки, где она выделяется путём гломерулярной фильтрации канальцевой секреции. В некоторых случаях значительная фракция мочевой кислоты реабсорбируется почечными канальцами. Одна из отличительных характеристик транспортной системы мочевой кислоты заключается в том, что, хотя основной функцией почечных канальцев является реабсорбция мочевой кислоты, молекула её и секретируется, и реабсорбируется во время прохода через нефронт. В некоторых случаях реабсорбция доминирует в S1 и S3 сегментах проксимального канальца и секреция преобладает в S2 сегменте. В некоторых случаях перенос в двух направлениях приводит к тому, что лекарства, которые ингибируют транспорт мочевой кислоты, снижают, а не повышают экскрецию мочевой кислоты, ухудшая их терапевтическое полезное действие. В некоторых случаях нормальные величины уровня мочевой кислоты у взрослых людей (5,1 +/- 0,93 мг/дл) близки к предельным величинам растворимости урата (~7 мг/дл при 37°C), что приводит к появлению чувствительного физиологического баланса уратов. В некоторых случаях нормальный интервал содержания мочевой кислоты у женщин примерно на 1 мг/дл ниже, чем у мужчин.

### Гиперурикемия

В некоторых случаях гиперурикемия характеризуется уровнем мочевой кислоты в крови, превышающим нормальную величину и поддерживающимся в течение длительного промежутка времени. В некоторых случаях повышенный уровень уратов в крови может быть обусловлен увеличенным продуцированием мочевой кислоты (~10-20%) и/или пониженной почечной экскрецией мочевой кислоты (~80-90%). В некоторых случаях причины гиперурикемии могут включать

ожирение/увеличение веса;

чрезмерное употребление алкоголя;

избыточное поглощение пурина с пищей (пищи, такой как моллюски и ракообразные, икра рыб, гребешки, чечевица, бобы и красное мясо, особенно, мозги, почки, рубец, печень);

некоторые лекарственные препараты, включая низкодозный аспирин, диуретики, ниацин, циклоспорин, пиразинамид, этамбутол, некоторые лекарства от высокого давления и некоторые противораковые химиотерапевтики, иммуносупрессивные и цитотоксичные агенты;

особые болезненные состояния, в частности, те, которые связаны с высокой скоростью оборота клеток (такие как злокачественные образования, лейкоз, лимфома или псориаз), и также включающие высокое кровяное давление, нарушение уровня гемоглобина, гемолитическую анемию, анемию серповидных клеток, различные нефропатии, миелопролиферативные и лимфопролиферативные расстройства, гиперпаратироидизм, заболевания почек, состояния, связанные с резистентностью к инсулину и сахарным диабетом, и состояния, связанные с пересадкой органов и неизбежно заболевания сердца;

унаследованную энзимопатию;

аномальную функцию почек (например, повышенный оборот АТФ, снижение гломерулярной фильтрации уратов);

действие свинца (свинцовое отравление или "сатурнизм").

В некоторых случаях гиперурикемия может быть бессимптомной, хотя и связанной со следующими состояниями:

подагрой;

подагрическим артритом;

камнями из мочевой кислоты в мочевом тракте (уролитиаз);

осаждением мочевой кислоты в мягких тканях (тофи);

осаждением мочевой кислоты в почках (уратная нефропатия);

ухудшенной работой почек, возможно приводящей к хронической и острой почечной недостаточности.

Подагра.

Распространённость.

Случаи появления подагры в последние два десятилетия увеличились, и в Соединенных штатах Америки подагра поражает до 2,7% населения в возрасте 20 лет и старше, что составляет 5,1 млн взрослых американцев. Подагра встречается у мужчин чаще, чем у женщин (3,8% или 3,4 млн мужчин и 1,6% или 1,7 млн женщин), обычно поражая мужчин в возрасте от 40 до 50 лет (хотя приступы подагры могут возникать после наступления половой зрелости, что выражается в увеличения содержания мочевой кислоты). Наблюдалось увеличение распространённости подагры от 2,9 до 5,2 случаев на 1000 человек в промежуток времени 1990-1999, при этом большинство случаев возникало у людей старше 65 лет. При-

ступы подагры у женщин наиболее распространены после менопаузы. В некоторых случаях подагра является одной из наиболее распространённых форм артрита, что составляет примерно 5% от всех случаев артрита. В некоторых случаях почечная недостаточность и уролитиаз возникают у 10-18% субъектов с подагрой и являются распространёнными причинами заболеваемости и смертности.

#### Основные причины.

В большинстве случаев подагра ассоциируется с гиперурикемией. В некоторых случаях субъекты, страдающие от подагры, характеризуются экскрецией мочевой кислоты, которая на примерно 40 % меньше, чем у людей, не болеющих подагрой, для любой данной концентрации уратов в плазме. В некоторых случаях уровень уратов растёт до достижения точки насыщения. В некоторых случаях возникает осаждение кристаллов уратов, когда достигается эта точка насыщения. В некоторых случаях эти отвердевшие, кристаллизованные отложения (тофи) образуются в суставах и в коже, вызывая воспаление суставов (артрит). В некоторых случаях осаждения появляются в суставной жидкости (синовиальной жидкости) и/или в суставной оболочке (синовиальной оболочке). Наиболее распространёнными участками для таких отложений являются большой палец ноги, ступня, локти и ладони (реже встречаются участки на ушах и глазах). В некоторых случаях кожа вокруг поражённого сустава становится красной и блестящей, поражённый участок становится чувствительным и болезненным при прикосновении. В некоторых случаях частота приступов подагры увеличивается. В некоторых случаях приступы острой подагры, не подвергшиеся лечению, приводят к постоянному повреждению суставов и инвалидности. В некоторых случаях отложение уратов в тканях приводит к: острому воспалительному артриту, хроническому артриту, отложению кристаллов уратов в почечной паренхиме и уролитиазу. В некоторых случаях возникновение подагрического артрита возрастает у субъектов в 5 раз при уровне уратов в сыворотке 7-8,9 мг/дл и до 50 раз у субъектов при уровне уратов в сыворотке  $> 9$  мг/дл (530 мкмоль/л). В некоторых случаях у субъектов с подагрой развивается почечная недостаточность и конечная стадия болезни почек (а именно, "подагрическая нефропатия"). В некоторых случаях подагрическая нефропатия характеризуется хронической интерстициальной нефропатией, которая промотируется медуллярным отложением мононатрий-урата. В некоторых случаях подагра включает болезненные приступы острого моноартикулярного воспалительного артрита, отложение уратных кристаллов в суставах, отложение уратных кристаллов в почечной паренхиме, уролитиаз (образование камней в мочевом тракте) и нефролитиаз (образование камней в почках). В некоторых случаях у людей, больных раком, в частности лейкозом, и у людей с заболеванием крови (например, полицитемией, миелоидной метаплазией и т.п.) возникает вторичная подагра.

#### Симптомы.

В некоторых случаях приступы подагры развиваются очень быстро, часто первый приступ начинается ночью. В некоторых случаях симптомы включают внезапную сильную боль в суставах и очень сильную чувствительность в области суставов, распухание суставов и появление блестящей красной кожи вокруг сустава. В некоторых случаях приступы бывают нечасто и продолжаются 5-10 дней, причём между приступами отсутствуют симптомы. В некоторых случаях приступы становятся более частыми и могут продолжаться гораздо дольше, особенно, если состояние не контролируется. В некоторых случаях приступы приводят к повреждению поражённого(ых) сустава(ов), вызывая скованность, распухание, ограниченную подвижность и/или боль от слабой до умеренной.

#### Лечение.

В некоторых случаях подагру лечат путём снижения образования мочевой кислоты. В некоторых случаях подагру лечат путём увеличения экскреции мочевой кислоты. В некоторых случаях подагру лечат при помощи URAT 1, ксантил-оксидазы, ксантил-дегидрогеназы, ксантил-оксредуктазы, ингибитора пурин-нуклеозид-фосфорилазы (PNP), ингибитора транспортёра мочевой кислоты (URAT), ингибитора транспортёра глюкозы (GLUT), ингибитора GLUT-9, семейства 2 переносчиков растворённых веществ (облегчённый транспортёр глюкозы), ингибитора члена 9 (SLC2A9), ингибитора транспортёра органических анионов (OAT), ингибитора OAT-4 или их комбинации. В общем, целями лечения подагры являются: i) уменьшение боли, распухания и продолжительности острого приступа и ii) профилактика будущих приступов и повреждения суставов. В некоторых случаях приступы подагры лечат успешно, используя комбинированное лечение. В некоторых случаях подагра представляет собой одну из самых излечимых форм артрита.

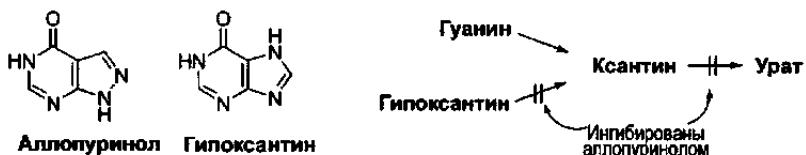
#### i) Лечение приступа подагры.

В некоторых случаях боль и распухание сустава, связанные с острым приступом подагры, можно лечить такими лекарственными препаратами как ацетаминофен, стероиды, нестероидные противовоспалительные средства (NSAIDs), адренокортикотропный гормон (АСТН) или колхицин. В некоторых случаях соответствующий препарат контролирует течение приступа в течение 12-24 ч, и лечение прекращают через несколько дней. В некоторых случаях лекарственное вещество применяется в сочетании с отдыхом, увеличенным потреблением жидкости, обёртываниями со льдом, приподнятием и/или защитой поражённого участка(ов). В некоторых случаях указанные методы лечения не предотвращают рецидивы приступов и не влияют на протекание аномального метаболизма мочевой кислоты.

ii) Профилактика предстоящих приступов.

В некоторых случаях снижение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови ниже предела насыщения является целью профилактики будущих приступов подагры. В некоторых случаях это достигается путём уменьшения продуцирования мочевой кислоты (например, применением аллопуринола), или увеличением степени экскреции мочевой кислоты при помощи урикоурических агентов (например, пробенецида, сульфинпиразона, бензбромарона).

В некоторых случаях аллопуринол ингибирует образование мочевой кислоты, приводя к снижению уровней мочевой кислоты как в сыворотке, так и в моче, и он становится полностью эффективным через 2-3 мес.



В некоторых случаях аллопуринол является структурным аналогом гипоксантина (отличаясь только положением атомов углерода и азота в положениях 7 и 8), который ингибирует действие ксантинооксидазы, фермента, который отвечает за конверсию гипоксантина в ксантина и ксантина в мочевую кислоту. В некоторых случаях он метаболизируется с образованием соответствующего аналога ксантина, аллоксантина (оксипуринола), который также представляет собой ингибитор ксантинооксидазы. В некоторых случаях аллоксантин, хотя и являясь более активным при ингибировании ксантинооксидазы, является менее фармацевтически приемлемым из-за его низкой оральной биодоступности. В некоторых случаях, как сообщалось, аллопуринол вызывает протекание летальных реакций вследствие гиперчувствительности, подавления деятельности костного мозга, гепатита и васкулита. В некоторых случаях возникновение побочных эффектов наблюдается у 20% субъектов, принимавших это лекарство. После появления аллопуринола лечение нарушения метаболизма мочевой кислоты в последующие два десятилетия не развилось в значительной степени.

В некоторых случаях урикоурические агенты (например, пробенецид, сульфинпиразон, бензбромарон) повышают степень экскреции мочевой кислоты. В некоторых случаях пробенецид вызывает увеличение секреции мочевой кислоты почечными канальцами и при постоянном применении мобилизует запасы уратов в организме. В некоторых случаях у 25-50% субъектов, принимавших пробенецид, не достигается уменьшения уровня мочевой кислоты в сыворотке < 6 мг/дл. В некоторых случаях нечувствительность к пробенециду появляется из-за непереносимости лекарства, сопутствующего приёма салицилата и повреждения почек. В некоторых случаях у одной трети субъектов развивается непереносимость пробенецида. В некоторых случаях введение урикоурических агентов также приводит к образованию камней в мочевом пузыре, непроходимости желудочно-кишечного тракта, к желтухе и анемии.

Свинцовое отравление или "сатурнизм".

В некоторых случаях избыточное действие свинца (свинцовое отравление или сатурнизм) приводит к развитию "свинцовой подагры", вызванной действием свинца, гиперурикемии вследствие ингибирования свинцом транспорта уратов в канальцах, что вызывает пониженную экскрецию мочевой кислоты из почек. В некоторых случаях более 50% субъектов, болеющих свинцовой нефропатией, страдают от подагры. В некоторых случаях острые приступы свинцовой подагры возникают в колене чаще, чем в большом пальце ноги. В некоторых случаях заболевание почек является более частым и более серьёзным при свинцовой подагре, чем при первичной подагре. В некоторых случаях лечение заключается в исключении дальнейшего действия свинца на субъекта, в применении хелатирующих агентов для удаления свинца и контролировании острого подагрического артрита и гиперурикемии. В некоторых случаях свинцовая подагра характеризуется менее частыми приступами, чем первичная подагра. В некоторых случаях подагра, вызванная действием свинца, возникает у женщин перед наступлением менопаузы, что не характерно для подагры, не связанной с действием свинца.

Синдром Леша-Нихана.

В некоторых случаях синдром Леша-Нихана (LNS или синдром Нихана) поражает около одного субъекта на 100000 живорождённых детей. В некоторых случаях LNS вызывается генетическим дефицитом фермента гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы (HPGRT). В некоторых случаях LNS представляет собой рецессивную болезнь по X-связанному типу. В некоторых случаях LNS имеется у младенцев-мальчиков при рождении. В некоторых случаях это расстройство приводит к развитию сильной подагры, слабому мышечному контролю и умеренному умственному отставанию, что проявляется в первый год жизни младенца. В некоторых случаях это нарушение приводит также к самокалечению (например, кусанию губ и пальцев, мотанию головой), которое начинается во время второго года жизни. В некоторых случаях это нарушение также приводит к распуханию суставов как при подагре и к серьёзным проблемам с почками. В некоторых случаях это расстройство вызывает неврологические симптомы, включая грибасничанье, непроизвольные корчи и повторяющиеся движения рук и ног, которые похожи на движения, наблюдаемые в случае болезни Хантингтона. Прогноз для субъектов с LNS является небла-

гоприятным. В некоторых случаях ожидаемая продолжительность жизни у субъектов, не проходящих курс лечения, составляет менее чем примерно 5 лет. В некоторых случаях ожидаемая продолжительность жизни у субъектов, подвергающихся лечению, может составить более примерно 40 лет.

Гиперурикемия и другие болезни.

В некоторых случаях гиперурикемию обнаруживают у субъектов с сердечно-сосудистыми болезнями (CVD) и/или заболеваниями почек. В некоторых случаях гиперурикемию обнаруживают у субъектов с предгипертоническим состоянием, гипертонией, повышенной проксимальной реабсорбией натрия, микроальбуминурией, протеинурией, почечной болезнью, ожирением, гипертриглицеридемией, низким уровнем липопротеинов высокой плотности, гиперинсулинемией, гиперлентинемией, гипоадипонектинемией, заболеванием периферических, сонной и коронарных артерий, атеросклерозом, конгестивной сердечной недостаточностью, с инсультом, с синдромом лизиса опухоли, эндотелиальной дисфункцией, окислительным стрессом, с повышенным уровнем ренина, повышенным уровнем эндотелина и/или повышенным содержанием С-реактивного белка. В некоторых случаях гиперурикемию обнаруживают у субъектов с ожирением (например, центральным ожирением), с высоким кровяным давлением, гиперлипидемией и/или с ухудшенной переносимостью глюкозы натощак. В некоторых случаях гиперурикемию обнаруживают у субъектов с метаболическим синдромом. В некоторых случаях подагрический артрит является показателем повышенного риска возникновения острого инфаркта миокарда. В некоторых случаях введение соединений, описанных в данной заявке, субъекту полезно для уменьшения вероятности клинического события, связанного с болезнью или состоянием, связанными с гиперурикемией, включая, но без ограничения, предгипертоническое состояние, гипертонию, повышенную проксимальную реабсорбцию натрия, микроальбуминурию, протеинурию, почечную болезнь, ожирение, гипертриглицеридемию, низкий уровень липопротеинов высокой плотности, гиперинсулинемию, гиперлентинемию, гипоадипонектинемию, заболевание периферических, сонной и коронарных артерий, атеросклероз, конгестивную сердечную недостаточность, инсульт, синдром лизиса опухоли, эндотелиальную дисфункцию, окислительный стресс, повышенный уровень ренина, повышенный уровень эндотелина и/или повышенное содержание С-реактивного белка.

Один из вариантов изобретения предусматривает способ лечения или профилактики состояния, характеризующегося аномальными уровнями мочевой кислоты в тканях или в органах субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I). Другой вариант изобретения предусматривает способ, когда таким состоянием является подагра, повторяющийся приступ подагры, подагрический артрит, гиперурикемия, гипертония, сердечно-сосудистая болезнь, ишемическая болезнь сердца, синдром Леша-Нихана, синдром Келли-Зигмиллера, заболевание почек, камни в почках, почечная недостаточность, воспаление суставов, артрит, уролитиаз, свинцовая подагра, гиперпаратироидизм, псориаз, саркоидоз, дефицит гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (HPRT) или их комбинация. Другой вариант предусматривает способ, когда таким состоянием является подагра.

Ещё один вариант настоящего изобретения предусматривает способ, включающий также введение второго агента, эффективного для лечения подагры. Ещё один вариант предусматривает способ, когда второй агент представляет собой ингибитор URAT 1, ингибитор ксантина-оксидазы, ксантин-дегидрогеназу, ингибитор ксантина-оксредуктазы или их комбинацию. Ещё один вариант предусматривает способ, когда второй агент представляет собой аллопуринол, фебуксостат, FYX-051 или их комбинацию.

Согласно некоторым вариантам данного изобретения соединения, описанные в данной заявке, вводят субъекту, страдающему от болезни или состояния, требующих лечения при помощи соединения, которое является диуретиком. Согласно некоторым вариантам соединения, описанные в данной заявке, вводят субъекту, страдающему от болезни или состояния, требующих лечения при помощи соединения, которое является диуретиком, при этом диуретик вызывает удержание урата в почках. Согласно некоторым вариантам болезнью или состоянием является конгестивная сердечная недостаточность или первичная артериальная гипертензия.

Согласно некоторым вариантам изобретения введение соединений, описанных в данной заявке, субъекту является полезным для улучшения подвижности и качества жизни.

Согласно некоторым вариантам введение соединений, описанных в данной заявке, субъекту является полезным для лечения или уменьшения появления побочных эффектов при лечении рака.

Согласно некоторым вариантам введение соединений, описанных в данной заявке, субъекту является полезным для снижения токсичности цис-платина для почек.

Наборы.

Соединения, композиции и способы, описанные в данной заявке, предусматривают наборы для лечения расстройств, таких как были указаны выше. Эти наборы включают соединение, соединения или композиции, описанные в данной заявке, находящиеся в контейнере и, необязательно, инструкции по применению набора в соответствии с различными способами и подходами, описанными в них. Такие наборы могут также включать информацию, такую как ссылки на научную литературу, листки-вкладыши, результаты клинических испытаний и/или краткие выводы и т.п., которая показывает активность и/или преимущества композиции, и/или которая описывает дозирование, введение, побочные эф-

фекты, взаимодействие разных лекарств или другие сведения, являющиеся полезными для специалиста, обеспечивающего медицинское обслуживание. Такая информация может быть основана на результатах различных исследований, например, исследований с экспериментальными животными, включая *in vivo* модели, и исследований, основанных на проведении клинических испытаний на людях. Наборы, описанные в данной заявке, продаются и/или распространяются среди специалистов, осуществляющих медицинское обслуживание, включая врачей, медицинских сестёр, фармацевтов, специалистов формуллярной службы и т.п. Согласно некоторым вариантам наборы могут также продаваться непосредственно потребителям.

Соединения, описанные в данной заявке, можно применять для диагностирования в качестве реагентов. Например, соединения, описанные в данной заявке, в отдельности или в комбинации с другими соединениями могут быть использованы в качестве инструментов при проведении дифференциальных и/или комбинаторных анализов для выявления паттернов экспрессии генов, экспрессированных в клетках и тканях. Например, паттерны экспрессии в клетках или тканях, обработанных одним или более соединениями, сравнивают с контрольными клетками или тканями, не обработанными соединениями, и полученные паттерны анализируют на различные уровни экспрессии генов, касающихся, например, ассоциации с болезнью, сигнального пути, клеточной локализации, уровня экспрессии, размера, структуры или функции исследуемых генов. Эти анализы можно проводить на стимулированных или нестимулированных клетках и в присутствии, или в отсутствие других соединений, которые влияют на паттерны экспрессии.

Помимо того, что соединения, описанные в данной заявке, полезны для лечения людей, эти соединения и составы согласно данному изобретению полезны также в ветеринарии для лечения домашних животных, экзотических животных и сельскохозяйственных животных, включая млекопитающих, грызунов и т.п. Наиболее предпочтительные животные включают лошадей, собак и кошек.

Примеры и способы получения, описанные ниже, иллюстрируют соединения согласно данному изобретению и способы получения таких соединений. Следует понимать, что объём данного изобретения не ограничивается никоим образом следующими ниже примерами способами их получения. В следующих примерах молекулы с одним хиральным центром существуют в виде рацемической смеси, если не указано иное. Молекулы с двумя или более хиральными центрами, если иное не оговорено, существуют в виде рацемической смеси диастереомеров. Единичные энантиомеры/диастереомеры могут быть получены методами, хорошо известными специалистам.

## Примеры

### I. Химический синтез

Пример 1: Получение соединений формулы (I-A)

Соединения формулы (I-A) могут быть получены согласно общим схемам, показанным ниже.

Схема I-A-a:

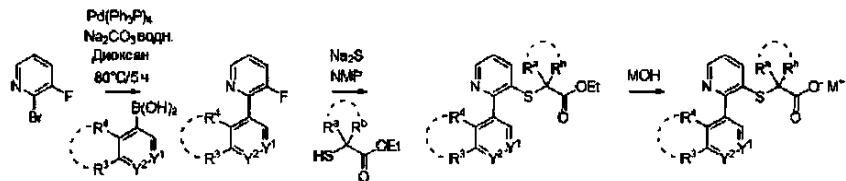
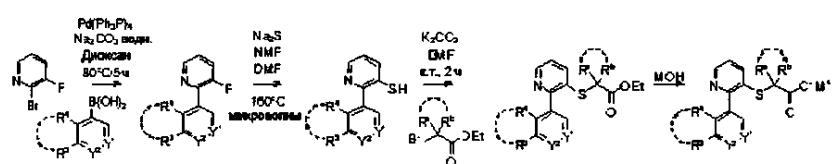
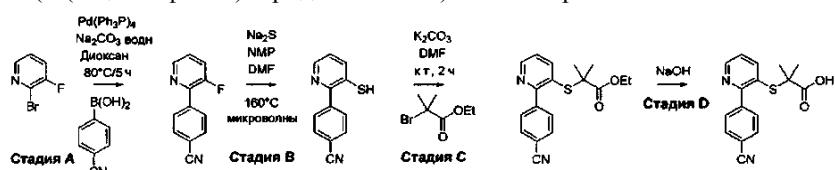


Схема I-A-b:



Пример 1А: 2-(3-(4-цианофенил)пиридин-3-илтио)-2-метилпропановая кислота



Стадия А: 4-(3-фторпиридин-2-ил)бензонитрил

Смесь 2-бром-3-фторпиридина (1,05 г, 6,0 ммоль), 4-цианофенилбороновой кислоты (0,882 г, 6,0 ммоль),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,138 г, 0,12 ммоль) и водного раствора карбоната натрия (2М, 6 мл), в диоксане (6 мл) дегазировали в течение 15 мин. Смесь герметизировали, нагревали до температуры 80°C в течение 12 ч, промывали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над сульфатом магния, концентрировали и очищали методом хроматографии с получением 4-(3-фторпиридин-2-ил)бензонитрила (1,16 г, 89%).

## Стадия В: 4-(3-меркаптопиридин-2-ил)бензонитрил

Смесь 4-(3-фторпиридин-2-ил)бензонитрила (0,198 г, 1,0 ммоль),  $\text{Na}_2\text{S}$  (0,39 г, 5 ммоль), N-метилморфолина (0,5 мл) и DMF (2 мл) нагревали в течение 30 мин до температуры 160°C при облучении микроволнами. После завершения реакции смесь промывали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над сульфатом магния, концентрировали и очищали методом хроматографии с получением 4-(3-меркаптопиридин-2-ил)бензонитрила (0,18 г, 85%).

## Стадия С: Этил-2-(2-(4-цианофенил)пиридин-3-илтио)-2-метилпропаноат

Смесь 4-(3-меркаптопиридин-2-ил)бензонитрила (0,18 г, 0,85 ммоль), этил-2-бром-2-метилпропаноата (0,195 г, 1 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,138 г, 1,0 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь промывали водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой высушивали над сульфатом магния, концентрировали и очищали методом хроматографии с получением этил-2-(2-(4-цианофенил)пиридин-3-илтио)-2-метилпропаноата (0,137 г, 49%).

## Стадия D: 2-(2-(4-цианофенил)пиридин-3-илтио)-2-метилпропановая кислота

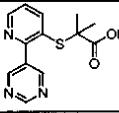
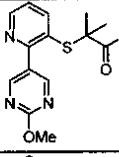
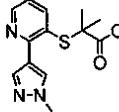
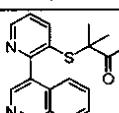
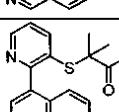
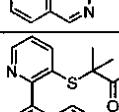
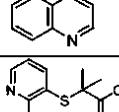
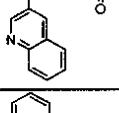
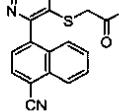
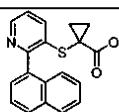
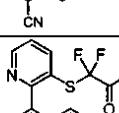
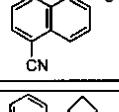
Смесь этил-2-(2-(4-цианофенил)пиридин-3-илтио)-2-метилпропаноата (0,137 г, 0,42 ммоль), водного раствора гидроокиси натрия (1М, 1 мл) и метанола (2 мл) перемешивали при температуре 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали для удаления метанола, подкисляли и отфильтровывали с получением 2-(2-(4-цианофенил)пиридин-3-илтио)-2-метилпропановой кислоты в виде порошка белого цвета (0,121 г, 96 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25°C) 12.72 (bs, COOH), 8.71 ((d,  $J = 3.2$  Гц, 1H), 8.04 (d,  $J = 6.4$  Гц, 1H), 7.93 (d,  $J = 8.4$  Гц, 2H), 7.77 (d,  $J = 8.4$  Гц, 2H), 8.04 (dd,  $J = 6.4, 3.2$  Гц, 1H), 1,22 (s, 6H).  $m/z$  (M+1) 298,99

## Примеры 1В-1V.

Соединения, показанные ниже в таблице, получали согласно методике, описанной в примере 1A.

Пример	Структура
1B	
1C	
1D	
1E	
1F	
1G	
1H	
1I	
1J	
1K	

1L	
1M	
1N	
1O	
1P	
1Q	
1R	
1S	
1T	
1U	
1V	
1W	

Пример 2. Получение соединений формулы (I-B)

Соединения формулы (I-B) могут быть получены в соответствии с общими схемами, показанными ниже:

Схема I-B-а:

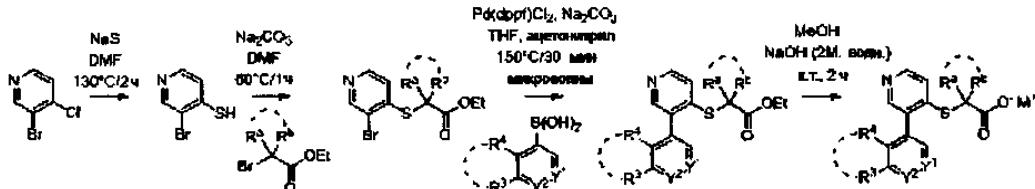


Схема I-B-б:

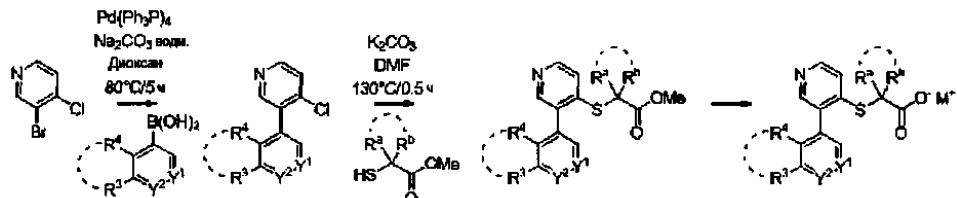
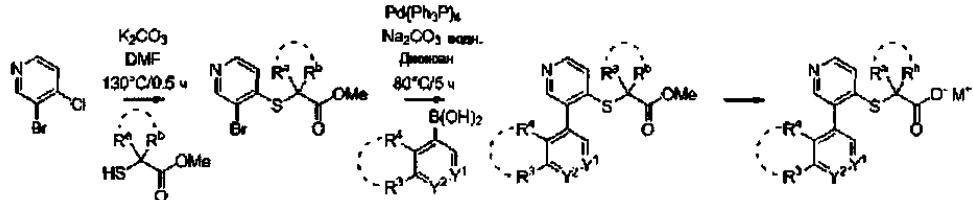
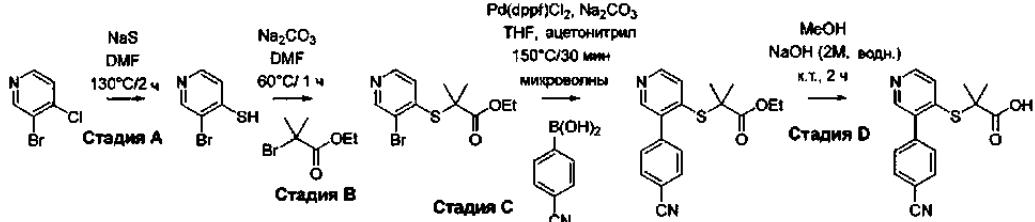


Схема I-B-с:



Пример 2А: 2-(3-(4-цианофенил)пиридин-4-илтио)-2-метилпропановая кислота



Стадия А: 3-бромпиридин-4-тиол

Смесь 3-бром-4-хлорпиридина (10,0 г, 52 ммоль) и сульфида натрия (12,2 г, 156 ммоль) в DMF (100 мл) перемешивали при температуре 130°C в течение 2 ч. Пока реакционная смесь охлаждалась на ледяной бане, добавляли по каплям при энергичном перемешивании водный раствор HCl (6N, 45 мл). Полученную пасту жёлтого цвета концентрировали в роторном испарителе на водяной бане (80°C) досуха. Полученное твёрдое вещество жёлтого цвета экстрагировали метанолом (4×50 мл) и соединённые экстракты концентрировали с получением твёрдого продукта жёлтого цвета (9,5 г, 96%).

Стадия В: Этил-2-(3-бромпиридин-4-илтио)-2-метилпропаноат

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 DMF (50 мл) перемешивали при температуре 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 промывочные растворы экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Соединённые органические слои сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали методом хроматографии с нормальной фазой (градиент 0-25 % этилацетата в гексане) с получением этил-2-(3-бромпиридин-4-илтио)-2-метилпропаноата в виде масла бледно-жёлтого цвета (6,6 г, 88%).

Стадия С: Этил-2-(3-(4-цианофенил)пиридин-4-илтио)-2-метилпропаноат

К смеси 4-цианофенилбороновой кислоты (49 мг, 0,33 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (9 мг, 5 мол.%) добавляли раствор только что очищенного этил-2-(3-бромпиридин-4-илтио)-2-метилпропаноата, полученного на стадии В (67 мг, 0,22 ммоль), в THF (1 мл), ацетонитрил (0,5 мл) и карбонат натрия (1M водн., 0,5 мл). Полученную смесь дегазировали путём барботажа азота в течение 1 мин и затем нагревали до температуры 150°C в течение 30 мин при облучении микроволнами. Смесь помещали в картридж (5 г) с верхней загрузкой фирмы ISCO и элюировали с градиентом 0-100 % этилацетата в гексане в колонке фирмы ISCO (12 г) с получением этил-2-(3-(4-цианофенил)пиридин-4-илтио)-2-метилпропаноата (0,049 г, 70%).

Стадия D: 2-(3-(4-цианофенил)пиридин-4-илтио)-2-метилпропановая кислота

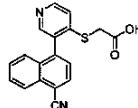
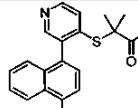
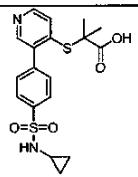
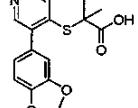
К этил-2-(3-(4-цианофенил)пиридин-4-илтио)-2-метилпропаноату (стадия С, 49 мг, 0,1 ммоль) добавляли метанол (0,8 мл) и гидроокись натрия (2 M, водн., 0,8 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Объём продукта уменьшали (до ~0,8 мл) в роторном испарителе. К остатку добавляли HCl (6 N водн. раствор) при перемешивании до достижения pH, равного 6.

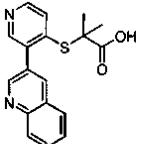
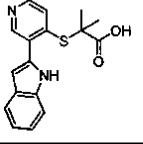
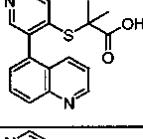
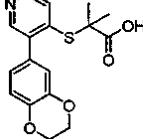
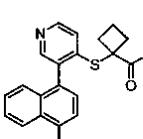
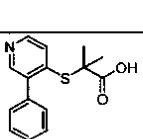
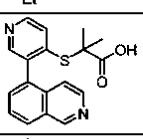
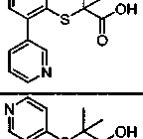
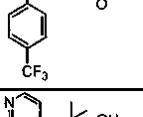
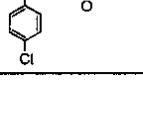
что приводило к образованию белого осадка, который выделяли путём фильтрования. Твёрдый продукт промывали водой ( $6 \times 1$  мл), сушили на воздухе в течение 1 ч и затем под вакуумом ( $P_2O_5$ ) в течение ночи с получением порошка белого цвета (28 мг, 64%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1.46 (s, 6H) 7.44 (d, J=5.39 Гц, 1H) 7.60-7.70 (m, 2H) 7.98 (d, J=8.29 Гц, 2H) 8.44 (s, 1H) 8.56 (d, J=5.18 Гц, 1H) 13.14 (br. s., 1H). MS(m/z), M+1,299.

## Примеры 2В-2JJJ

Соединения, показанные в таблице ниже, были получены в соответствии с процедурой, описанной в примере 2А.

Пример	Структура	<sup>1</sup> Н ЯМР д, м. д. (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	MS (m/z) M+1
2B		<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 25 °C) 8.77 (d, <i>J</i> = 3.6 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> = 7.2, 7.2 Гц, 1H), 7.68-7.80 (m, 3H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H), 4.10 (s, 2H).	321.07
2C		<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 25 °C) 13.22 (bs, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.34-8.39 (m, 2H), 8.02 (dd, <i>J</i> = 7.2, 7.2 Гц, 1H), 7.74-7.79 (m, 2H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 7.6, 7.6 Гц, 1H), 7.44-7.53 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.54 (s, 3H).	349.14
2D		0.37 - 0.49 (m, 2 H) 0.49 - 0.60 (m, 2 H) 1.50 (s, 6 H) 2.12 - 2.27 (m, 1 H) 7.50 (d, <i>J</i> =5.39 Гц, 1 H) 7.68 (d, <i>J</i> =8.09 Гц, 2 H) 7.93 (d, <i>J</i> =8.29 Гц, 2 H) 8.08 (br. s., 1 H) 8.51 (s, 1 H) 8.60 (d, <i>J</i> =5.39 Гц, 1 H)	393
2E		1.58 (s, 6 H) 4.32 (s, 3 H) 6.82 - 6.87 (m, 1 H) 6.89 (d, <i>J</i> =2.07 Гц, 1 H) 6.91 - 6.96 (m, 1 H) 7.38 - 7.41 (m, 1 H) 7.41 - 7.42 (m, 1 H) 7.54 (d, <i>J</i> =5.39 Гц, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.31 (d, <i>J</i> =5.39 Гц, 1 H)	318

2F		1.46 (s, 6 H) 7.51 (d, $J=5.39$ Гц, 1 H) 7.66 - 7.77 (m, 1 H) 7.87 (ddd, $J=8.34$ , 6.89, 1.55 Гц, 1 H) 8.11 (t, $J=8.60$ Гц, 2 H) 8.46 (d, $J=2.07$ Гц, 1 H) 8.55 - 8.65 (m, 2 H) 8.94 (d, $J=2.28$ Гц, 1 H) 13.16 (s, 1 H)	325
2G		1.56 (s, 6 H) 7.21 (dd, $J=8.81$ , 2.38 Гц, 1 H) 7.31 (d, $J=2.49$ Гц, 1 H) 7.48 (dd, $J=8.40$ , 1.76 Гц, 1 H) 7.60 (d, $J=5.39$ Гц, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 7.85 (t, $J=8.29$ Гц, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 8.38 (d, $J=5.39$ Гц, 1 H)	313
2H		1.40 (d, $J=8.50$ Гц, 6 H) 7.49 - 7.55 (m, 2 H) 7.58 (d, $J=5.39$ Гц, 1 H) 7.72 (d, $J=7.88$ Гц, 1 H) 7.88 (dd, $J=8.50$ , 7.26 Гц, 1 H) 8.14 (d, $J=8.50$ Гц, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 8.58 (d, $J=5.39$ Гц, 1 H) 8.97 (dd, $J=4.15$ , 1.66 Гц, 1 H)	325
2I		1.58 (s, 6 H) 4.29 - 4.35 (m, 3 H) 6.81 - 6.87 (m, 1 H) 6.89 (d, $J=2.07$ Гц, 1 H) 6.91 - 6.97 (m, 1 H) 7.54 (d, $J=5.39$ Гц, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.31 (d, $J=5.39$ Гц, 1 H)	332
2J		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 25 °C) 13.30 (bs, 1H), 8.74 (d, $J=6.0$ Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.37 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 8.28 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.92 (dd, $J=7.6$ , 7.6 Гц, 1H), 7.71-7.77 (m, 2H), 7.60 (d, $J=7.6$ , Гц, 1H), 7.45 (d, $J=6.0$ Гц, 1H), 2.78-2.92 (m, 2H), 2.14-2.22 (m, 2H), 1.92-2.04 (m, 2H).	360.93
2K		1.31 (t, $J=7.57$ Гц, 3 H) 1.57 (s, 6 H) 2.74 (q, $J=7.53$ Гц, 2 H) 7.28 - 7.36 (m, 4 H) 7.57 (d, $J=5.18$ Гц, 1 H) 8.25 (br. s., 1 H) 8.34 (d, $J=4.35$ Гц, 1 H)	301
2L		1.44 - 1.56 (m, 6 H) 7.35 - 7.39 (m, 1 H) 7.73 - 7.79 (m, 2 H) 7.79 - 7.86 (m, 1 H) 8.25 (d, $J=7.05$ Гц, 2 H) 8.42 (d, $J=6.01$ Гц, 1 H) 8.45 - 8.50 (m, 1 H) 9.35 (s, 1 H)	325
2M		1.58 (s, 6 H) 7.58 (dd, $J=7.57$ , 5.08 Гц, 1 H) 7.68 (d, $J=5.60$ Гц, 1 H) 7.98 (dt, $J=7.88$ , 1.87 Гц, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.36 (d, $J=5.39$ Гц, 1 H) 8.56 - 8.65 (m, 2 H)	275
2N		1.58 (s, 6 H) 7.60 - 7.70 (m, 3 H) 7.79 (d, $J=8.09$ Гц, 2 H) 8.22 (s, 1 H) 8.35 (d, $J=5.60$ Гц, 6 H)	342
2O		1.42 (s, 6 H) 7.42 (d, $J=8.50$ Гц, 2 H) 7.54 (d, $J=8.50$ Гц, 2 H) 7.77 (d, $J=5.39$ Гц, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.31 (d, $J=5.39$ Гц, 1 H)	308

2P		1.57 (s, 6 H) 7.36 - 7.44 (m, 2 H) 7.45 - 7.54 (m, 2 H) 7.60 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 8.37 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)	308
2Q		1.57 (s, 6 H) 2.56 (s, 3 H) 7.30 - 7.40 (m, 4 H) 7.59 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.33 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)	320
2R		1.56 (s, 6 H) 7.35 - 7.44 (m, 2 H) 7.44 - 7.52 (m, 3 H) 7.56 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 8.39 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H)	274
2S		1.58 (s, 6 H) 7.37 (dd, $J=8.29, 2.07$ Hz, 1 H) 7.57 - 7.67 (m, 3 H) 8.27 (s, 1 H) 8.38 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H)	342
2T		1.56 (s, 6 H) 4.00 (s, 3 H) 6.93 (dd, $J=8.50, 0.62$ Hz, 1 H) 7.58 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H) 7.77 (dd, $J=8.71, 2.49$ Hz, 1 H) 8.13 - 8.19 (m, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 8.43 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H)	305
2U		1.51 (d, $J=8.71$ Hz, 6 H) 7.48 (d, $J=7.67$ Hz, 1 H) 7.68 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) 7.78 - 7.83 (m, 2 H) 8.22 - 8.30 (m, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 8.57 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 9.38 (s, 1 H)	325
2V		1.57 (s, 6 H) 3.94 - 4.00 (m, 3 H) 7.20 (dd, $J=9.02, 2.59$ Hz, 1 H) 7.32 (d, $J=2.49$ Hz, 1 H) 7.51 (dd, $J=8.40, 1.76$ Hz, 1 H) 7.65 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) 7.78 - 7.91 (m, 3 H) 8.28 (s, 1 H) 8.32 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H)	354
2W		1.59 (s, 6 H) 7.24 (ddd, $J=6.27, 4.20, 1.97$ Hz, 1 H) 7.32 - 7.46 (m, 2 H) 7.62 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.32 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H)	310
2X		1.46 - 1.57 (m, 6 H) 7.31 (dd, $J=10.37, 7.88$ Hz, 1 H) 7.35 - 7.46 (m, 2 H) 7.49 - 7.58 (m, 1 H) 7.59 - 7.68 (m, 1 H) 7.74 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) 8.14 - 8.25 (m, 2 H) 8.43 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)	342
2Y		1.51 (t, $J=6.95$ Hz, 3 H) 1.56 (s, 6 H) 4.22 (q, $J=6.98$ Hz, 2 H) 7.21 (dd, $J=8.81, 2.38$ Hz, 1 H) 7.31 (d, $J=2.49$ Hz, 1 H) 7.48 (dd, $J=8.40, 1.76$ Hz, 1 H) 7.60 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 7.85 (t, $J=8.29$ Hz, 2 H) 8.34 - 8.42	368

		(m, 2 H)	
2Z		1.58 (s, 6 H) 7.52 - 7.61 (m, 3 H) 7.68 (d, $J=5.60$ Гц, 1 H) 7.88 - 7.99 (m, 4 H) 8.27 (s, 1 H) 8.32 (d, $J=5.60$ Гц, 1 H)	324
2AA		1.51 (d, $J=15.76$ Гц, 6 H) 7.30 (d, $J=7.46$ Гц, 1 H) 7.40 (d, $J=8.29$ Гц, 1 H) 7.54 (td, $J=7.62, 1.14$ Гц, 1 H) 7.64 - 7.72 (m, 2 H) 7.94 (d, $J=7.67$ Гц, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 8.35 (d, $J=8.50$ Гц, 1 H) 8.50 (d, $J=5.60$ Гц, 1 H)	402, 404
2BB		1.50 (d, $J=17.41$ Гц, 6 H) 2.78 (s, 3 H) 7.27 (d, $J=7.26$ Гц, 1 H) 7.32 - 7.40 (m, 1 H) 7.40 - 7.48 (m, 2 H) 7.58 (t, $J=7.15$ Гц, 1 H) 7.67 (d, $J=5.60$ Гц, 1 H) 8.13 (d, $J=8.29$ Гц, 1 H) 8.25 (s, 1 H) 8.45 (d, $J=5.60$ Гц, 1 H)	338
2CC		1.57 (s, 6 H) 7.57 - 7.67 (m, 3 H) 7.97 - 8.06 (m, 2 H) 8.28 (s, 1 H) 8.39 (d, $J=5.39$ Гц, 1 H)	353
2DD		1.41 - 1.52 (m, 6 H) 7.30 - 7.46 (m, 3 H) 7.45 - 7.60 (m, 2 H) 7.70 (d, $J=5.60$ Гц, 1 H) 7.95 (t, $J=7.57$ Гц, 2 H) 8.20 (s, 1 H) 8.40 (d, $J=5.60$ Гц, 1 H)	324
2EE		1.69 (s, 6 H) 7.70 - 7.78 (m, 1 H) 7.79 - 7.87 (m, 2 H) 7.91 (d, $J=2.07$ Гц, 1 H) 8.52 (s, 1 H) 8.59 (d, $J=6.22$ Гц, 1 H)	376
2FF		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 25 °C) 8.81 (d, $J=3.6$ Гц, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.33 (d, $J=7.6$ Гц, 1 H), 8.20 (d, $J=7.6$ Гц, 1 H), 7.85-7.98 (m, 2 H), 7.79 (dd, $J=7.2, 7.2$ Гц, 1 H), 7.67 (d, $J=7.2$ Гц, 1 H), 7.48 (d, $J=7.2$ Гц, 1 H).	356.88
2GG		1.48 (s, 6 H) 7.30 - 7.37 (m, 2 H) 7.39 (d, $J=5.18$ Гц, 1 H) 7.42 - 7.49 (m, 2 H) 8.38 (s, 1 H) 8.50 (d, $J=5.39$ Гц, 1 H)	292
2HH		1.49 (s, 6 H) 3.18 (s, 3 H) 7.57 (d, $J=5.39$ Гц, 1 H) 8.60 (s, 1 H) 8.64 (d, $J=5.60$ Гц, 1 H) 8.72 (s, 2 H)	306

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

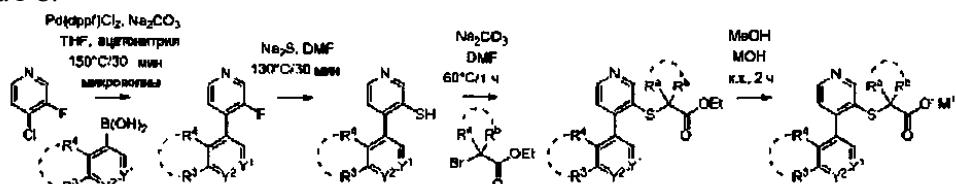
		$\Gamma_{\text{D}}, 1 \text{ H}$	
2UU		1.47 (s, 6 H) 7.37 (d, $J=8.50$ Гц, 2 H) 7.43 (d, $J=5.39$ Гц, 1 H) 7.70 (d, $J=8.50$ Гц, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 8.49 (d, $J=5.39$ Гц, 1 H)	352
2VV		1.49 (s, 6 H) 7.31 (dd, $J=7.88, 1.45$ Гц, 1 H) 7.35 - 7.41 (m, 1 H) 7.43 (d, $J=5.39$ Гц, 1 H) 7.71 - 7.79 (m, 2 H)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

2FFF		1.46 (s, 6 H) 7.47 (d, $J=5.18$ Гц, 1 H) 7.63 (dd, $J=7.98, 1.55$ Гц, 1 H) 7.87 (d, $J=1.45$ Гц, 1 H) 8.11 (d, $J=8.09$ Гц, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 8.59 (d, $J=5.18$ Гц, 1 H)	333
2GGG		1.48 (s, 6 H) 7.21 - 7.26 (m, 2 H) 7.35 - 7.41 (m, 2 H) 7.76 (d, $J=5.39$ Гц, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.28 (d, $J=5.39$ Гц, 1 H)	306
2HHH		1.43 (s, 6 H) 7.48 - 7.54 (m, 2 H) 7.75 - 7.81 (m, 1 H) 7.88 (dd, $J=7.88, 1.24$ Гц, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 8.57 (d, $J=5.18$ Гц, 1 H)	336
2III		1.42 (s, 6 H) 7.58 (d, $J=5.39$ Гц, 1 H) 7.64 (t, $J=7.57$ Гц, 1 H) 7.85 (dd, $J=7.88, 1.24$ Гц, 1 H) 8.00 - 8.07 (m, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.57 (d, $J=4.98$ Гц, 1 H)	317
2JJJ		1.44 (s, 6 H) 7.44 - 7.53 (m, 2 H) 7.64 (s, 1 H) 7.75 - 7.86 (m, 2 H) 8.18 (br. s., 1 H) 8.44 (s, 1 H) 8.58 (d, $J=5.39$ Гц, 1 H)	335

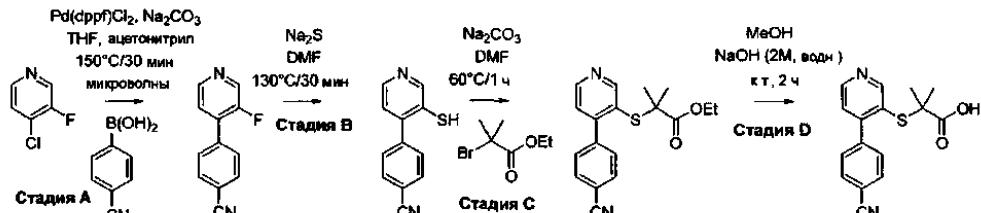
Пример 3. Получение соединений формулы (I-C)

Соединения формулы (I-C) могут быть получены согласно общей схеме, приведённой ниже.

Схема I-C:



Пример 3А: 2-(4-(4-цианофенил)пиридин-3-илтио)-2-метилпропановая кислота



Стадия А: 4-(3-фторпиридин-4-ил)бензонитрил

4-цианофенилбороновую кислоту (1,77 г, 12 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (400 мг, 5 мол.%) помещали в микроволновое поле в реакционном сосуде объёмом 20 мл. Добавляли раствор 4-хлор-3-фторпиридинина (1,31 г, 10 ммоль) в THF (6 мл), ацетонитрил (6 мл) и водный раствор карбоната натрия (2М, 0,8 мл). Полученную суспензию дегазировали путём барботажа азота в течение 1 мин. Затем смесь нагревали до температуры 150°C в течение 30 мин при облучении микроволнами. Смесь наносили на картридж с верхней загрузкой (5 g) фирмы ISCO и элюировали градиентом 0-80% этилацетата в гексане в колонке фирмы ISCO (40 г) с получением этил-2-(4-(4-цианофенил)пиридин-3-илтио)-2-метилпропаноата (должно быть: 4-(3-фторпиридин-4-ил)бензонитрила) в виде порошка белого цвета (1,08 г, 54%).

Стадия В: 4-(3-меркаптопиридин-4-ил)бензонитрил

Смесь 4-(3-фторпиридин-4-ил)бензонитрила (1,08 г, 5,4 ммоль) и сульфида натрия (0,84 г, 10,8 ммоль) в DMF (20 мл) перемешивали при температуре 130°C в течение 0,5 ч. Пока реакционная смесь охлаждалась на ледяной бане, при энергичном перемешивании по каплям добавляли водный раствор HCl (6N, 2,5 мл). Полученную жёлтую пасту концентрировали в роторном испарителе на водяной бане (80°C) досуха. Полученный твёрдый продукт жёлтого цвета экстрагировали метанолом (4×20 мл). Соединённые экстракты концентрировали досуха с получением твёрдого продукта жёлтого цвета (1,1 г, 96%).

Стадия С: Этил-2-(4-(4-цианофенил)пиридин-3-илтио)-2-метилпропаноат

Смесь 4-(3-меркаптопиридин-4-ил)бензонитрила (1,1 г, 5,2 ммоль), этил-2-бромизобутират (2,0 г, 10,4 ммоль) и карбоната натрия (1,6 г, 15,5 ммоль) в DMF (20 мл) перемешивали при температуре 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между водой (20 мл) и этилацетатом (20 мл). Органический слой промывали водой (2×20 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл). Водные промывочные растворы снова экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Соединённые органические экстрак-

ты сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали методом хроматографии с нормальной фазой, используя градиент 0-25% этилацетата в гексане с получением этил-2-(3-бромпиридин-4-илтио)-2-метилпропаноата (должно быть этил-2-(4-(4-цианофенил)пиридин-3-илтио)-2-метилпропаноата) в виде бледно-жёлтого масла (0,25 г, 15%).

Стадия D: 2-(4-(4-цианофенил)пиридин-3-илтио)-2-метилпропановая кислота

Метанол (1мл) и водный раствор гидроокиси натрия (2M, 1 мл) добавляли к этил-2-(4-(4-цианофенил)пиридин-3-илтио)-2-метилпропаноату (0,25 г, 0,77 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Объём полученного продукта уменьшали (до ~ 1 мл) в роторном испарителе и полученный остаток обрабатывали водным раствором HCl (6 N) при перемешивании до достижения величины pH равной 6, получая белый осадок, который отделяли путём фильтрования. Твёрдый продукт промывали водой (6 × 1 мл), сушили на воздухе в течение 1 ч и затем под вакуумом над  $P_2O_5$  в течение ночи с получением порошка белого цвета (0,072 г, 32%).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1.17 (s, 6H) 7.50 (d,  $J$ =4.98 Гц, 1H) 7.67 (d,  $J$ =8.29 Гц, 2H) 7.97 (d,  $J$ =8.29 Гц, 2H) 8.69 (d,  $J$ =4.98 Гц, 1H) 8.73 (s, 1H) 12.65 (br, 1H). MS( $m/z$ ), M+1,299.

Примеры 3B-3Z.

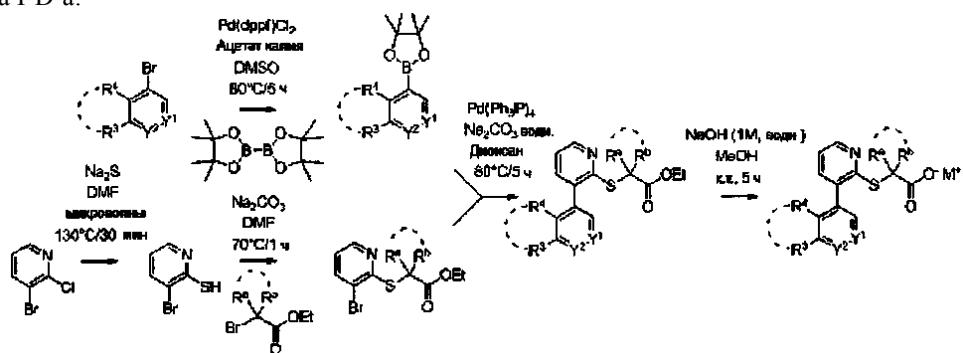
Соединения, приведённые ниже в таблице, были получены в соответствии со способом, описанным в примере 3A.

Пример	Структура
3B	
3C	
3D	
3E	
3F	
3G	
3H	

3I	
3J	
3K	
3L	
3M	
3O	
3P	
3Q	
3R	
3S	
3T	

#### Пример 4. Получение соединений формулы (I-D)

Соединения формулы (I-D) можно получать согласно общим схемам, показанным ниже. Схема I-D-a:



### Схема I-D-b:

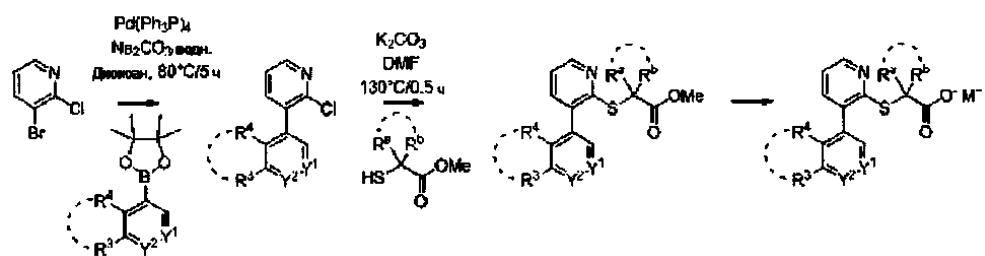
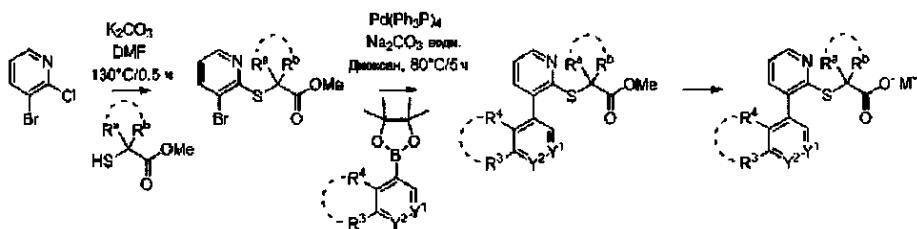
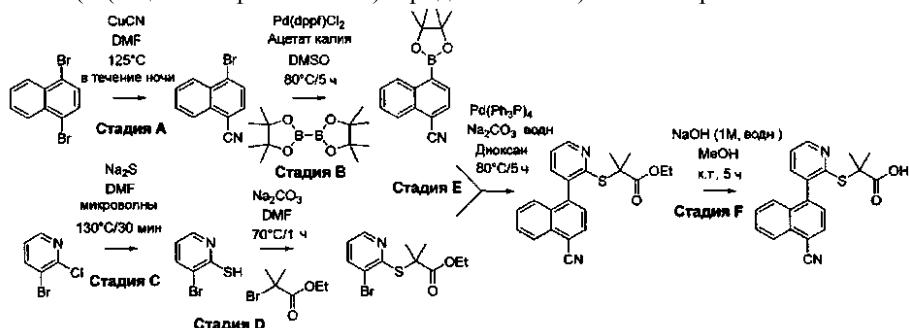


Схема I-D-с:



Пример 4A: 2-(3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-2-илтио)-2-метилпропановая кислота



#### Стадия А: 4-бром-1-нафтонитрил

Смесь 1,4-дигромнафталина (24,06 г, 84 ммоль) и цианид меди (6,02 г, 67 ммоль) в DMF (85 мл) нагревали до температуры 125°C в течение ночи. Смесь концентрировали частично для удаления DMF и полученный остаток промывали водным раствором гидроокиси аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали и очищали методом хроматографии с получением 4-бром-1-нафтонитрила (5,13 г, 26%).

#### Стадия В: 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-нафтонитрил

Смесь 4-бром-1-нафтонитрила (4,58 г, 19,7 ммоль), бис(пинакол)диборона (5,00 г, 19,7 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,49 г, 0,6 ммоль) и ацетата калия (5,78 г, 59,1 ммоль) в DMSO нагревали до температуры 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь промывали HCl водн., 1М, экстрагировали этилацетатом и очищали методом хроматографии с получением 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-нафтонитрила (2,00 г, 36%).

#### Стадия С: 3-бромпиридин-2-тиол

Смесь 3-бром-2-хлорпиридина (0,769 г, 4 ммоль) и сульфида натрия (0,336 г, 6 ммоль) в DMF (3 мл) нагревали при облучении микроволнами при температуре 130°C в течение 0,5 ч. Добавляли воду (50 мл) и этилацетат (20 мл) и разделяли слои. Водный слой подкисляли до величины pH равной 6, что приводило к образованию осадка, который выделяли фильтрованием и сушили под вакуумом с получением продукта в виде твёрдого вещества жёлтого цвета (0,42 г, 55%).

#### Стадия D: Этил-2-(3-бромпиридин-2-илтио)-2-метилпропаноат

Смесь 3-бромпиридин-2-тиола (189 мг, 1 ммоль), этил-2-бромизобутират (390 мг, 2 ммоль) и карбоната натрия (159 мг, 1,5 ммоль) в DMF (2 мл) нагревали до температуры 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали HCl водн., 1М и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали методом хроматографии с получением этил-2-(3-бромпиридин-2-илтио)-2-метилпропаноата (0,271 г, 89%).

#### Стадия Е: Этил-2-(3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-2-илтио)-2-метилпропаноат

Смесь этил-2-(3-бромпиридин-2-илтио)-2-метилпропионата (271 мг, 0,89 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-нафтонитрила (248 мг, 0,89 ммоль), палладия тетракистрифенилфосфина (51 мг, 0,044 ммоль) и водного раствора карбоната натрия (2М, 1,5 мл, 3 ммоль) в дихлорэтане (3 мл) дегазировали и нагревали до температуры 80°C в течение 5 ч. Смесь промывали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили при помощи Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали методом хроматографии с получением этил-2-(3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-2-илтио)-2-метилпропаноата (0,121 г, 36%).

#### Стадия F: 2-(3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-2-илтио)-2-метилпропановая кислота

Этил-2-(3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-2-илтио)-2-метилпропаноат (121 мг, 0,32 ммоль) в смеси водного раствора гидроокиси натрия (1М, 2 мл) и метанола (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Метанол частично удаляли и полученный остаток подкисляли, что вызывало осаждение продукта 2-(3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-2-илтио)-2-метилпропановой кислоты. Полученный твёрдый продукт выделяли путём фильтрации и сушили под вакуумом (0,065 г, 0,187 ммоль, 60%).

<sup>1</sup>Н ЯМР(400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 12.47 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 8.29 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.88 (dd, J = 7.6, 7.6 Гц, 1H), 7.72 (dd, J = 7.6, 7.6 Гц, 1H), 7.66 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 7.62

(d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 7.50 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 7.35 (dd,  $J = 4.8, 7.6$  Гц, 1H), 1.49 (s, 6H). MS (m/z), M+1, 349.08.

Примеры 4B, 4C.

Соединения, приведённые в таблице ниже, получали в соответствии с методикой, описанной в примере 4A.

Пример	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) д. м.д. (м.д.)	MS (m/z), M+1
4B		8.64 (d, $J = 3.6$ Гц, 1H), 8.41 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 8.04 (d, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.81 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Гц, 1H), 7.72 (d, $J = 5.6$ Гц, 1H), 7.65 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Гц, 1H), 7.45-7.53 (m, 3H), 3.74 (d, $J = 14.4$ Гц, 1H), 3.66 (d, $J = 14.4$ Гц, 1H)	321.07
4C		12.80 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 4.8$ Гц, 1H), 8.31 (d, $J = 7.2$ Гц, 1H), 8.26 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.88 (dd, $J = 7.6, 7.6$ Гц, 1H), 7.71 (dd, $J = 7.6, 7.6$ Гц, 1H), 7.64 (d, $J = 7.2$ Гц, 2H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.33 (dd, $J = 4.8, 7.6$ Гц, 1H), 2.65-2.75 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 2H), 1.90-2.01 (m, 2H)	360.93

Примеры 4D-4Z.

Соединения, приведённые в таблице ниже, получали в соответствии с методикой, описанной в примере 4A.

Пример	Структура
4D	
4E	
4F	
4G	
4H	
4I	

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

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

Пример 5. Получение соединений формулы (I-E)

Соединения формулы (I-E) могут быть получены согласно общим схемам, приведённым ниже.

Схема I-E-a:

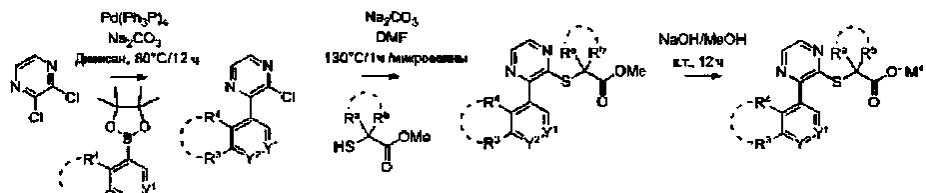
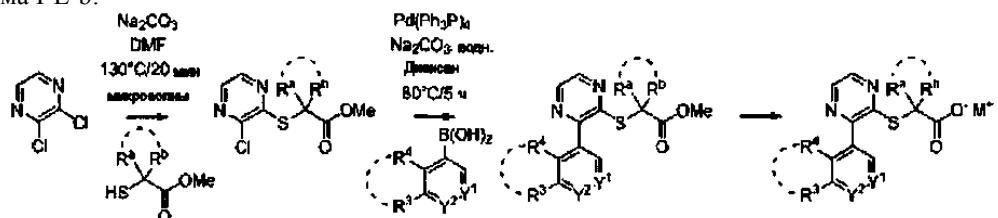
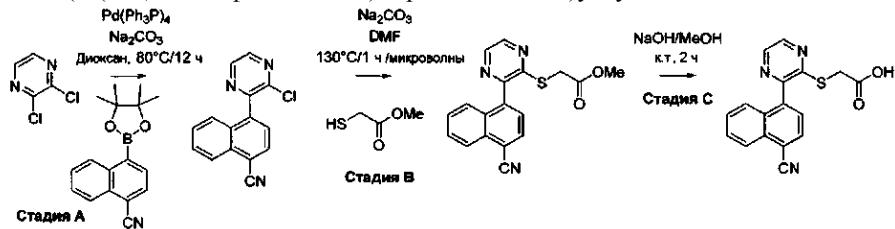


Схема I-E-b:



Пример 5А. 2-(3-(4-Цианонафтиалин-1-ил)пиразин-2-илтио)уксусная кислота



Стадия А: 4-(3-хлорпиразин-2-ил)-1-нафтонитрил

Смесь 2,3-дихлорпиразина (2,98 г, 2 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-нафтонитрила (0,558 ммоль, 2 ммоль), тетракис-трифенилфосфина палладия (0,069 г, 0,06 ммоль) и водного раствора карбоната натрия (2М, 3 мл, 6 ммоль) в диоксане (7 мл) нагревали до температуры 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, промывали водой, экстрагировали этилацетатом и очищали методом хроматографии с получением 4-(3-хлорпиразин-2-ил)-1-нафтонитрила (0,36 г, 68%).

Стадия В: Метил-2-(3-(4-цианонафтиалин-1-ил)пиразин-2-илтио)ацетат

Смесь 4-(3-хлорпиразин-2-ил)-1-нафтонитрила (0,16 г, 0,6 ммоль), метилтиогликолята (0,127 г, 1,2 ммоль) и карбоната натрия (0,082 г, 0,78 ммоль) в DMF (1мл) нагревали при облучении микроволнами до температуры 130°C в течение 1 ч. Смесь промывали водой, экстрагировали этилацетатом и очищали методом хроматографии с получением метил-2-(3-(4-цианонафтиалин-1-ил)пиразин-2-илтио)ацетата (0,127 г, 63%).

Стадия С: 2-(3-(4-цианонафтиалин-1-ил)пиразин-2-илтио)уксусная кислота

Смесь метил-2-(3-(4-цианонафтиалин-1-ил)пиразин-2-илтио)ацетата (0,125 г, 0,37 ммоль), водного раствора гидроокиси натрия (1М, 0,5 мл) и метанола (1мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Метанол удаляли и промывали смесь водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали досуха. Твёрдый остаток перекристаллизовывали из этилацетата и гексанов с получением 2-(3-(4-цианонафтиалин-1-ил)пиразин-2-илтио)уксусной кислоты (0,102 г, 86%).

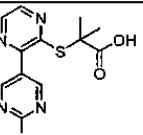
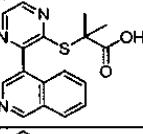
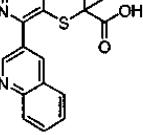
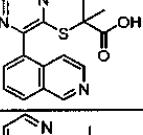
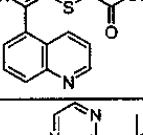
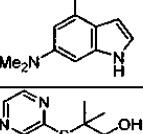
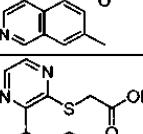
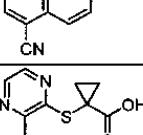
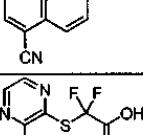
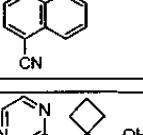
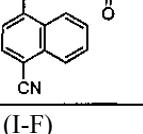
<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 25°C) 12.60 (bs, OH), 8.70 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.60 (d, J= 2.4 Гц, 1H), 8.36 (d, J=7.6 Гц, 1H), 8.29 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.90 (dd, J=7.6, 7.6 Гц, 1H), 7.80 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.71 (dd, J=7.6, 7.6 Гц, 1H), 7.56 (d, J=8.4 Гц, 1H), 3.95 (s, 2H). MS (m/z), M+1 = 322.08

Примеры 5В-5Z.

Соединения, показанные ниже в таблице, получали в соответствии с методикой, описанной в примере 5А.

Пример	Структура
5A	
5B	
5C	
5D	

5E	
5F	
5G	
5H	
5I	
5J	
5K	
5L	
5M	
5N	

5O	
5Q	
5R	
5S	
5T	
5U	
5V	
5W	
5X	
5Y	
5Z	

Пример 6. Получение соединений формулы (I-F)

Соединения формулы (I-F) могут быть получены согласно общим схемам, приведённым ниже.

Схема I-F-a:

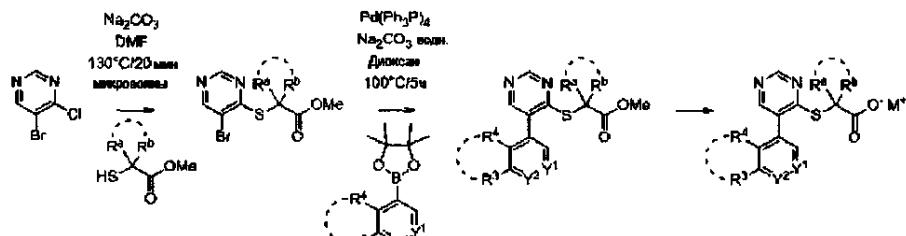
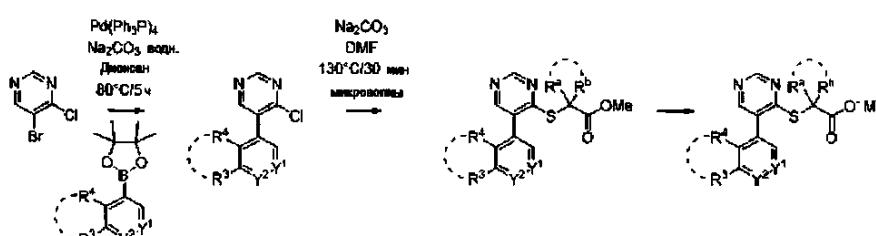
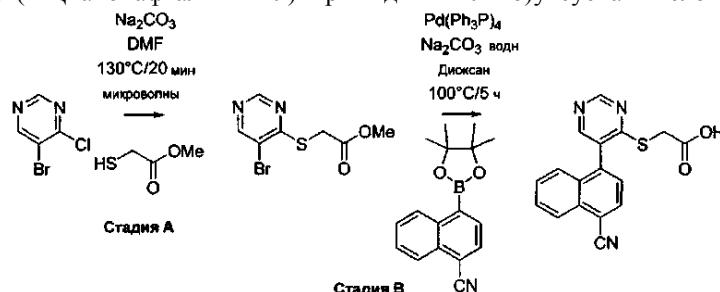


Схема I-F-b:



Пример 6A. 2-(5-(4-Цианонафталин-1-ил)пиридин-4-илтио)уксусная кислота



Стадия А: Метил-2-(5-бромпиридин-4-илтио)ацетат

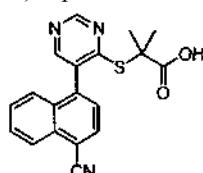
Смесь 4-хлор-5-бромпиридина (0,193 г, 1,0 ммоль), метил-2-меркаптоацетата (0,116 г, 1,1 ммоль) и карбоната натрия (0,159 г, 1,5 ммоль) в DMF (0,7 мл) нагревали до температуры 150°C при действии микроволнового облучения в течение 20 мин. Смесь промывали водой, экстрагировали этилацетатом и очищали методом хроматографии с получением метил-2-(5-бромпиридин-4-илтио)ацетата (0,22 г, 84%).

Стадия В: 2-(5-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-илтио)уксусная кислота

Смесь метил-2-(5-бромпиридин-4-илтио)ацетата (220 мг, 0,84 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-нафтонитрила (237 мг, 0,85 ммоль), тетракис-трифенилфосфина палладия (46 мг, 0,04 ммоль) и водного раствора карбоната натрия (2М, 1,5 мл, 3 ммоль) в диоксане (3 мл) нагревали до температуры 100°C в течение 5 ч. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и добавляли водный раствор гидроокиси натрия (1 М, 30 мл). Смесь промывали этилацетатом (2×20 мл) и водный слой подкисляли до pH 4, что приводило к образованию осадка, который выделяли путём фильтрования и сушили под вакуумом с получением 2-(5-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-илтио)уксусной кислоты (143 мг, 53%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.80 (bs, OH), 9.15 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.35 (d, J= 7.2 Гц, 1H), 8.29 (d, J= 8.4 Гц, 1H), 7.91 (dd, J= 7.6, 7.6 Гц, 1H), 7.75 (dd, J= 7.6, 7.6 Гц, 1H), 7.71 (d, J= 7.6, Гц, 1H), 7.61 (d, J= 8.4 Гц, 1H), 3.99 (s, 2H). MS (m/z), M+1, 322.08

Пример 6B. 2-(5-(4-Цианонафталин-1-ил)пиридин-4-илтио)-2-метилпропановая кислота



2-(5-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-илтио)-2-метилпропановую кислоту получали в соответствии со способом, описанным в примере 6A, применяя метил-2-меркапто-2-метилпропаноат вместо метил-2-меркаптоацетата на стадии А.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.70 (bs, OH), 9.07 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.33 (d, J=7.6 Гц, 1H), 8.27 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.91 (dd, J=7.6, 7.6 Гц, 1H), 7.75 (dd, J=7.6, 7.6 Гц, 1H), 7.71 (d, J=7.6, Гц, 1H), 7.56 (d, J=8.0 Гц, 1H), 3.99 (s, 2H). MS (m/z), M+1, 350.08.

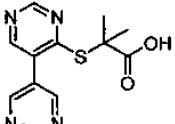
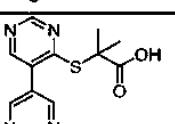
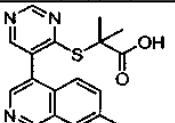
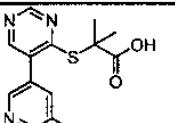
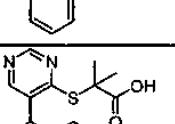
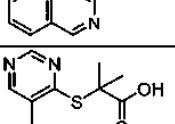
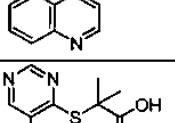
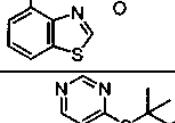
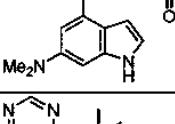
Примеры 6C-6F.

Пример	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) и м.д. (м.д.)	MS (m/z) M+1
6C		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> , 25 °C) 8.94 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 2H), 1.75 (s, 6H).	299.94
6D		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> , 25 °C) 11.4 (bs, COOH), 8.94 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 2H), 2.96-3.10 (m, 2H), 2.11-2.30 (m, 6H).	311.95
6E		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 25 °C) 12.58 (bs, COOH), 8.89 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.44-7.50 (m, 4H), 5.32 (t, <i>J</i> = 6.0 Гц, OH), 4.59 (d, <i>J</i> = 6.0 Гц, 2H), 1.62 (s, 6H).	305.00
6F		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 25 °C) 12.7 (bs, COOH), 8.86 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.5 (s, 4H), 5.34 (t, <i>J</i> = 6.0 Гц, OH), 4.60 (d, <i>J</i> = 6.0 Гц, 2H), 2.74-3.85 (m, 2H), 2.06-2.30 (m, 6H).	317.01

Примеры 6G-6Z.

Соединения, представленные в таблице ниже, получали в соответствии с методикой, описанной в примере 6A.

Пример	Структура
6G	
6H	
6I	
6G	
6K	
6L	
6M	
6N	
6O	

6P	
6Q	
6R	
6T	
6U	
6V	
6W	
6X	
6Y	
6Z	

6AA	
6AA	
6BB	
6CC	
6DD	

Пример 7. Получение соединений формулы (I-G)

Соединения формулы (I-G) могут быть получены согласно общим схемам, показанным ниже.

Схема I-G-a:

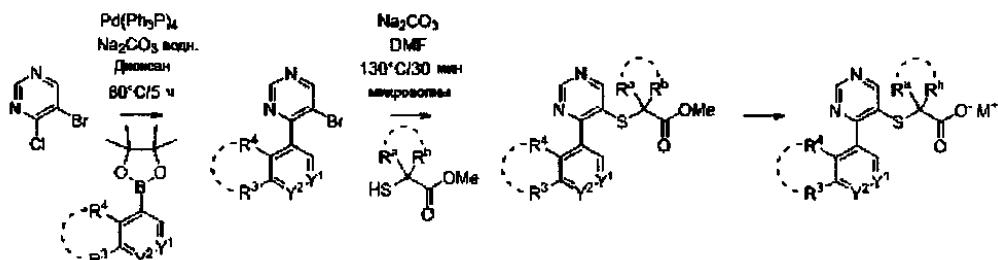
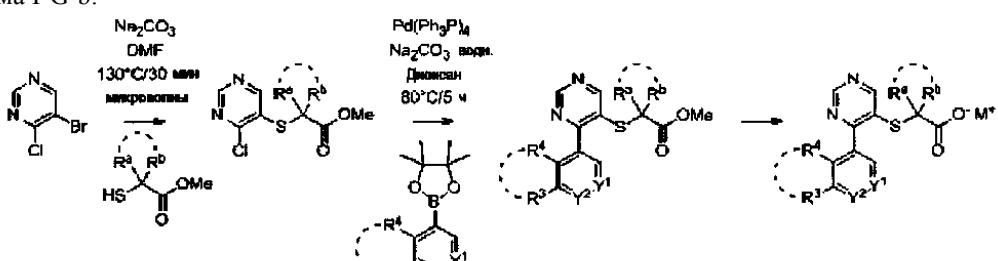
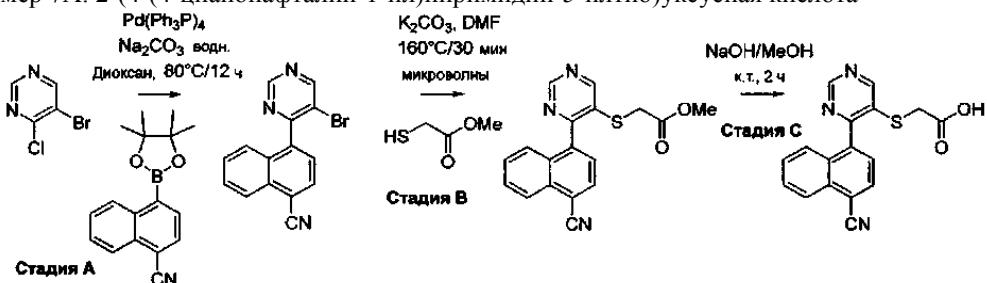


Схема I-G-b:



Пример 7А: 2-(4-(4-цианонафтилин-1-ил)пиримидин-5-илтио)уксусная кислота



Стадия А: 4-(5-бромпиримидин-4-ил)-1-нафтонитрил

Смесь 4-хлор-5-бромпиридина (193 мг, 1 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-нафтонитрила (279 мг, 1 ммоль), тетракис- трифенилфосфина палладия (0,023 г, 0,02 ммоль) и водного раствора карбоната натрия (2М, 1,5 мл, 3 ммоль) в дioxane (3 мл) нагревали до температуры 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, промывали водой, экстрагировали этилацетатом и очищали методом хроматографии с получением 4-(5-бромпиримидин-4-ил)-1-

нафтонитрила (214 мг, 69%).

Стадия В: Метил-2-(4-(4-цианонафталин-1-ил)пиримидин-5-илтио)ацетат

Смесь 4-(5-бромпиримидин-4-ил)-1-нафтонитрила (45 мг, 0,14 ммоль), метилтиогликолята (74 мг, 0,7 ммоль) и карбоната калия (27 мг, 0,2 ммоль) в DMF (0,6 мл) нагревали до температуры 160°C при облучении микроволнами в течение 0,5 ч. Смесь промывали водой, экстрагировали этилацетатом и очищали методом хроматографии с получением метил-2-(4-(4-цианонафталин-1-ил)пиримидин-5-илтио)ацетата (22 мг, 47%).

Стадия С: 2-(4-(4-цианонафталин-1-ил)пиримидин-5-илтио)уксусная кислота

Смесь метил-2-(4-(4-цианонафталин-1-ил)пиримидин-5-илтио)ацетата (22 мг, 0,065 ммоль), водного раствора гидроокиси натрия (1М, 0,5 мл) и метанола (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Метанол удаляли и добавляли водный раствор гидроокиси натрия (1М, 1 мл) и этилацетат (3 мл). Водный слой удаляли, подкисляли и экстрагировали этилацетатом. Второй органический слой концентрировали досуха с получением 2-(4-(4-цианонафталин-1-ил)пиримидин-5-илтио)уксусной кислоты (19 мг, 91%).

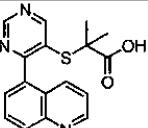
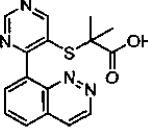
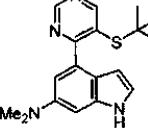
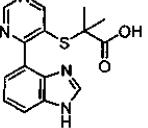
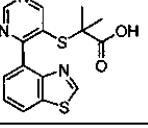
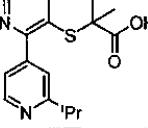
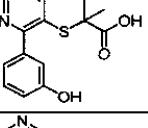
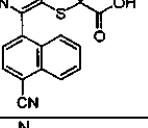
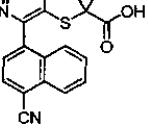
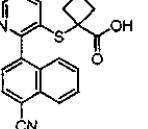
<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) 9.26 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.71 (bs, 1H), 8.39 (d, J= 8.0 Гц, 1H), 8.50 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.79 (dd, J =7.2, 7.2 Гц, 1H), 7.55-7.66 (m, 2H), 7.61 (d, J=8.4 Гц, 1H), 3.99 (s, 2H). MS (m/z), M+1 = 322.08

Примеры 7В-7Z.

Соединения, показанные в таблице ниже, получали в соответствии с методикой, описанной в примере 7А.

Пример	Структура
7B	
7C	
7D	
7E	
7F	
7G	
7H	

7I	
7J	
7K	
7L	
7N	
7O	
7P	

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

## II. Биологические свойства

### Пример 8. Оценка свойств на модели с URAT1

Клетки почек человеческого эмбриона HEK293 (ATCC# CRL-1573) выращивали в тканевой культуральной среде EMEM, как описано в ATCC, в атмосфере 5 % CO<sub>2</sub> и 95% воздуха. Трансфекции клеток HEK293 проводили конструктом модели с URAT1, используя реагент трансфекции L2000 (Invitrogen), как описано производителем. Через 24 ч трансфицированные клетки распределяли в 10 см планшетах для тканевых культур и выращивали в течение 1 дня, после чего среду заменяли свежей средой для роста, содержащей G418 (Gibco) при конечной концентрации 0,5 мг/мл. Через примерно 8 дней отбирали колонии, резистентные к лекарству, и затем определяли активность транспорта <sup>14</sup>C-мочевой кислоты. Клетки HEK293/URAT1-модель помещали в 96-луночные планшеты, покрытые поли-D-лизином, с плотностью 125000 клеток в лунке.

Клетки выращивали в течение ночи (20-26 ч) при температуре 37°C в инкубаторе. Давали планш-

там нагреться до комнатной температуры и вымывали среду один раз 250 мкл буфера для промывки (125 мМ глюконата Na, 10 мМ Нерес, pH 7,3). Испытуемое соединение или носитель добавляли в буфер для анализа с  $^{14}\text{C}$ -мочевой кислотой до получения конечной концентрации равной 125 мкМ мочевой кислоты со специфической активностью 54 мКюри/ммоль. Буфер для анализа содержал 125 мМ глюконата натрия, 4,8 мМ глюконата калия, 1,2 мМ фосфата калия одноосновного, 1,2 мМ сульфата магния, 1,3 мМ глюконата кальция, 5,6 мМ глюкозы, 25 мМ НЕРС, pH 7,3. Планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем промывали 3 раза 50 мкл буфера для промывки и 3 раза 250 мкл буфера для промывки. Затем добавляли сцинтилляционную жидкость Microscint 20, и планшеты инкубировали в течение ночи при комнатной температуре для уравновешивания. Затем планшеты считывали на планшет-ридере TopCount Plate Reader и получали величину  $\text{EC}_{50}$ . (См. Enomoto et al., Nature, 2002, 417, 447-451 and Anzai et al., J. Biol. Chem., 2004, 279, 45942-45950.)

Соединения, описанные в данной заявке, испытывали в соответствии с протоколом, описанным выше, на модели с URAT-1; полученные результаты приведены ниже в таблице, где

А отражает величину  $\text{EC}_{50}$  в интервале от  $\leq 10$  мкМ до  $> 0,5$  мкМ;

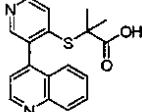
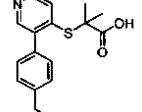
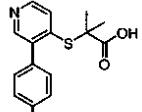
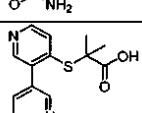
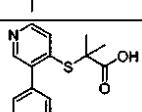
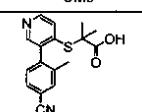
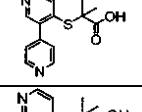
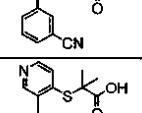
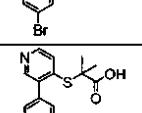
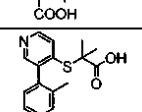
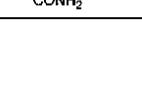
В отражает величину  $\text{EC}_{50}$  в интервале от  $\leq 0,5$  мкМ до  $> 0,05$  мкМ и

С отражает величину  $\text{EC}_{50}$  в интервале от  $\leq 0,05$  М до  $> 0,001$  М.

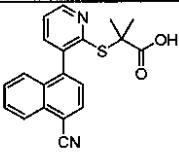
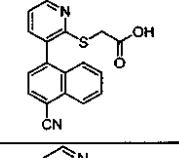
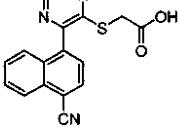
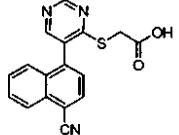
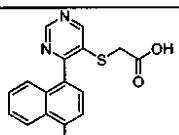
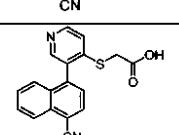
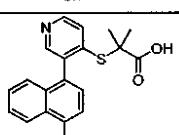
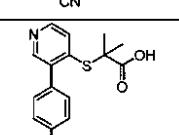
Пример	Структура	URAT1 EC <sub>50</sub> , ранжирование по активности
1A		B
2A		C
4C		B
6B		A
2H		B
2I		A
2J		C
2K		B

2M		A
2N		B
2O		C
2P		C
2Q		B
2R		A
2S		B
2T		B
2U		B
2V		A

2X		C
2Y		A
2BB		B
2CC		B
2DD		B
2EE		B
2FF		A
2GG		B
2HH		A

2II		B
2JJ		C
2KK		B
2LL		A
2MM		B
2NN		C
2PP		C
2TT		B
2UU		C
2VV		A
2WW		B

2XX		B
2YY		A
2ZZ		B
2AAA		C
2 BBB		B
2CCC		B
2DDD		B
2EEE		B
2FFF		C
3A		A

4A		B
4B		A
5A		A
6A		A
7A		A
2B		A
2C		C
2D		B

2E		A
2F		B
2G		A
2L		A
2W		B
2Z		A
2AA		B
2OO		A
2QQ		A
2RR		A

2SS		A
2GGG		B
2HHH		A
2III		C
2JJJ		B

Примеры и варианты, описанные в данной заявке, служат только для целей иллюстрации и многочисленные модификации и изменения, предлагаемые специалистами в данной области, соответствуют духу и содержанию данной заявки и объему формулы изобретения.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

#### 1. Соединение формулы



или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Способ снижения уровня мочевой кислоты в сыворотке у человека, включающий введение человеку эффективного количества соединения по п.1.

3. Способ лечения гиперурикемии у человека, включающий введение человеку эффективного количества соединения по п.1.

4. Способ лечения гиперурикемии у человека, болеющего подагрой, включающий введение человеку эффективного количества соединения по п.1.

5. Способ лечения подагры у человека, включающий введение человеку эффективного количества соединения по п.1.

6. Способ предотвращения или лечения состояния, характеризующегося аномальными уровнями мочевой кислоты в тканях и органах у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по п.1.

7. Способ по п.6, в котором указанным состоянием является подагра, повторяющийся приступ подагры, подагрический артрит, гиперурикемия, гипертензия, сердечно-сосудистое заболевание, ишемическая болезнь сердца, синдром Леша-Нихана, синдром Келли-Зигмиллера, заболевание почек, камни в почках, почечная недостаточность, воспаление суставов, артрит, уролитиаз, отравление свинцом, гиперпаратироидизм, псориаз, саркоидоз, дефицит гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (HPRT) или их комбинация.

8. Фармацевтическая композиция для лечения и профилактики состояний, которые характеризуются аномальным уровнем мочевой кислоты в ткани или органе, содержащая соединение по п.1, и фармацевтически приемлемый носитель.

9. Фармацевтическая композиция по п.8, где состояние представляет собой подагру, повторяющийся приступ подагры, подагрический артрит, гиперурикемию, гипертонию, сердечно-сосудистое заболевание, ишемическую болезнь сердца, синдром Леша-Нихана, синдром Келли-Зигмиллера, заболевание почек, камни в почках, почечную недостаточность, воспаление суставов, артрит, уролитиаз, отравление свинцом, гиперпаратироидизм, псориаз, саркоидоз, дефицит гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (HPRT) или их комбинацию.

10. Соединение по п.1 формулы



11. Способ снижения уровня мочевой кислоты в сыворотке у человека, включающий введение человеку эффективного количества соединения по п.10.
12. Способ лечения гиперурикемии у человека, включающий введение человеку эффективного количества соединения по п.10.
13. Способ лечения гиперурикемии у человека, болеющего подагрой, включающий введение человеку эффективного количества соединения по п.10.
14. Способ лечения подагры у человека, включающий введение человеку эффективного количества соединения по п.10.
15. Способ предотвращения или лечения состояния, характеризующегося аномальными уровнями мочевой кислоты в тканях и органах у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по п.10.
16. Способ по п.15, в котором указанным состоянием является подагра, повторяющийся приступ подагры, подагрический артрит, гиперурикемия, гипертензия, сердечно-сосудистое заболевание, ишемическая болезнь сердца, синдром Леша-Нихана, синдром Келли-Зигмиллера, заболевание почек, камни в почках, почечная недостаточность, воспаление суставов, артрит, уролитиаз, отравление свинцом, гиперпаратироидизм, псориаз, саркоидоз, дефицит гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (HPRT) или их комбинация.
17. Фармацевтическая композиция для лечения и профилактики состояний, которое характеризуется аномальным уровнем мочевой кислоты в ткани или органе, содержащая соединение по п.10, и фармацевтически приемлемый носитель.
18. Фармацевтическая композиция по п.17, где состояние представляет собой подагру, повторяющийся приступ подагры, подагрический артрит, гиперурикемию, гипертонию, сердечно-сосудистое заболевание, ишемическую болезнь сердца, синдром Леша-Нихана, синдром Келли-Зигмиллера, заболевание почек, камни в почках, почечную недостаточность, воспаление суставов, артрит, уролитиаз, отравление свинцом, гиперпаратироидизм, псориаз, саркоидоз, дефицит гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (HPRT) или их комбинацию.

