

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041729**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.11.28

(51) Int. Cl. **C07D 307/80** (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01)

(21) Номер заявки
201990333

(22) Дата подачи заявки
2017.07.12

(54) СОЕДИНЕНИЕ, КОМПОЗИЦИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРУРИКЕМИИ ИЛИ ПОДАГРЫ

(31) **62/363,473**

(32) **2016.07.18**

(33) **US**

(43) **2019.10.31**

(86) **PCT/US2017/041763**

(87) **WO 2018/017368 2018.01.25**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АРТРОСИ ТЕРАПЕУТИКС, ИНК.
(US)

(56) DE-A1-19624292

LEE, M.-H.H. et al., "A benefit-risk assessment of benzbromarone in the treatment of gout", Drug Safety, 2008, Vol. 31, No. 8, pages 643-665, See abstract; pages 644, 645, 650; figure 1.

US-A1-20140357683

US-A1-20070185195

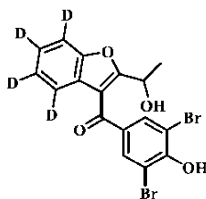
US-A1-20120184587

US-A1-20080305169

(72) Изобретатель:
Янь Шуньци, Йе Ли-Тайн, Опп Роберт
(US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Предмет изобретения предусматривает соединение, представляющее собой



или его фармацевтически приемлемую соль, композицию и применение для лечения гиперурикемии или подагры, при этом обеспечивается снижение сыровоточного уровня мочевой кислоты (sUA), пониженная печёночная токсичность, ассоциированная с CYP2C9 метаболическим путём.

B1**041729****041729****B1**

По заявке на данное изобретение испрашивается приоритет по предварительной заявке США на патент № 62/363,473, поданной 18 июля 2016 г. Эта заявка и все другие материалы, обсуждаемые в ней, включены полностью в данное описание посредством отсылки. Если определение или применение термина во включённой ссылке не соответствует или противоречит определению этого термина, приведённому в данном документе, это определение указанного термина является применимым, а определение этого термина в ссылке неправомерным.

Область техники, к которой относится изобретение

Область техники, к которой относится данное изобретение, включает соединения, композиции и способы лечения или предотвращения симптома, ассоциированного с подагрой или гиперурикемией.

Сведения о предшествующем уровне техники

Описание предшествующего уровня техники включает информацию, которая может быть полезной для понимания настоящего изобретения. Оно не является допущением, что любая информация, содержащаяся в данном документе, представляет собой предшествующий уровень техники или релевантна заявляемому изобретению или что любая публикация, на которую дана ссылка, прямо или косвенно, входит в предшествующий уровень техники.

Гиперурикемия вызывается повышенной выработкой или недостаточным выведением мочевой кислоты и считается причинным (этиологическим) фактором нескольких заболеваний, которые значительно ухудшают качество жизни. Например, гиперурикемия считается причинным фактором подагры - наиболее преобладающей формы воспалительного артрита, характеризующейся сильной болью и болезненностью суставов, вызванной отложением кристаллов уратов.

Урикозурические средства (средства, способствующие выведению мочевой кислоты) и ингибиторы ксантиноксидазы часто прописываются для снижения уровня мочевой кислоты и лечения первопричины подагры. Ингибиторы ксантиноксидазы, такие как аллопуринол или фебуксостат, могут уменьшать образование мочевой кислоты, урикозурические агенты могут ингибировать абсорбцию мочевой кислоты из почки в кровь через ингибитор URAT1 транспортной системы.

Бензобромарон представляет собой урикозурический агент и может быть ингибитором ксантиноксидазы и известен как очень эффективное средство для снижения уровня мочевой кислоты в сыворотке (sUA). Было установлено, что лечение, использующее бензобромарон, может привести к снижению sUA даже после первой дозы и к последующему снижению после многократных доз и что продолжительная терапия может привести к достижению целевых уровней sUA <6 мг/дл. К сожалению, как и многие другие лекарства, бензобромарон ассоциируется с редкими случаями гепатотоксичности и острой печёночной недостаточности. Многие полагают, что токсичность этого лекарства перевешивает его благоприятные свойства, и в 2003 г. бензобромарон стал применяться его разработчиком ограниченно на европейском рынке.

Были сделаны некоторые попытки получить соединения и фармацевтические средства с высокой активностью и пониженной токсичностью, например, в заявке США на патент 2013/0225673 (Wempe et al.) описаны ингибиторы транспорта мочевой кислоты, которые потенциально могут применяться топически. К сожалению, и отчасти из-за того, что механизм повреждения/токсичности был неясен, все или почти все предыдущие попытки страдали от некоторых недостатков. Например, отсутствуют доказательства воспроизводимости и эффективности топического применения таких соединений.

Эти и все другие рассмотренные в данном документе материалы из уровня техники включены полностью посредством отсылки. Если определение или применение термина во включённой ссылке не соответствует или противоречит определению этого термина, приведённому в данном документе, это определение указанного термина, является применимым, а определение этого термина в ссылке неправомерно.

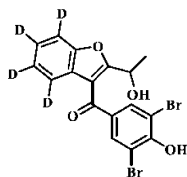
Было сделано много усилий стабилизировать лекарственные средства и снизить образование нежелательных метаболитов. Например, в заявке США на патент 2016/0031879, Katta et al., описаны дейтерированные соединения индолизина для стабилизации лекарств при лечении рассеянного склероза и болезни Альцгеймера. Однако Катта не раскрывает применение этого подхода для модифицированных соединений бензобромарона.

Другие источники, например заявка США на патент 2015/031768, Groves et al., рассмотрели модификацию некоторых соединений, содержащих углерод. Однако описанные модификации были направлены на мечение таких соединений для получения визуализирующих средств для ПЕТ и не предусматривали снижение токсичности.

Таким образом, в данной области всё ещё существует необходимость в очень активном препарате от подагры/гиперурикемии с пониженной токсичностью.

Сущность изобретения

В одном аспекте изобретения предложено соединение, представляющее собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте изобретения предложена композиция для лечения гиперурикемии или подагры, содержащая соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в терапевтически эффективном количестве и фармацевтически приемлемый носитель.

В еще одном аспекте предложено применение соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для лечения гиперурикемии или подагры.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Последние достижения исследований в области печёночного клиренса бензобромарона показали, что значительная часть биопрепревращений бензобромарона опосредована через CYP2C9, а сам бензобромарон является активным ингибитором CYP2C9. Это взаимодействие комплекса ограничило идентификацию причины печёночной токсичности как *in vitro*, так и *in vivo*, хотя считается, что вовлечение в процесс CYP2C9 в общем является причиной печёночной токсичности (особенно у "медленных" метаболизаторов по CYP2C9 с поражением суставов).

Заявитель получил ряд соединений, которые проявляют повышенную стабильность и снижение зависимости от сигнального пути биотрансформации CYP2C9 относительно бензобромарона, но которые сохраняют активность бензобромарона в отношении транспортера URAT1.

Данное изобретение предусматривает соединения, композиции и способ, в которых новое соединение, представленное формулой 1, способно снижать уровень мочевой кислоты в сыворотке (sUA) при лечении подагры.

Заявитель обнаружил, что для этой цели полезны соединения формулы 1, где -X обозначает -OH, -OR, -OC(O)R, -NH₃⁺, -NO₂, -SO₂R, -CN, -SO₃H, -CHO, -COOH, -COCl, -CONH₂, -F, -Cl, -Br или -I, где -R обозначает -H, -C₁-C₁₀-алкил или -C₁-C₁₀-замещённый алкил; где -R₁, -R₂, -R₃, -R₄ и -R₅, каждый независимо, выбраны из -H, -дейтерия, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C₁-C₆-алкила, C₆-C₁₄-арила, замещённого -C₆-C₁₄-арила, C₁-C₁₄-алкокси, -гидроксила, -карбоксила, -C₁-C₆-алкилсульфонила, -трифторметила, -C₁-C₆-алканойлокси, -C₁-C₆-алкилтио, -C₁-C₆-алкилсульфонила, -C₂-C₆-алкоксикарбонила, -C₂-C₆-алканойламино, -O-R₆, -S₂R₆, -SO₂-R₆, -NHSO₂R₆, и -NHCO₂R₆, где -R₆ обозначает фенил или нафтил и необязательно замещён одной-тремя группами, выбранными из -C₁-C₆-алкила, -C₆-C₁₀-арила, -C₁-C₆-алкокси, галогена и -C₄-C₂₀-гидроксигетероарила, и где гетероатомы в -C₄-C₂₀-гидроксигетероариле выбраны из азота или кислорода; и где по меньшей мере один из -R₁, -R₂, -R₃, -R₄ и -R₅ обозначает дейтерий или галоген (например, -F, -Cl, -Br, -I), когда X обозначает галоген, -OH или -OR.

Химически модифицированные соединения бензобромарона (BBR), предусмотренные в данном документе, снижают степень участия CYP2C9 в биотрансформации одного или более родительского(их) соединения(ий), и полагают, что они способны уменьшать токсическое поражение печени, обеспечивая в то же время лечение гиперурикемии и ингибирование URAT1 с помощью BBR (в частности, для "медленных" метаболизаторов по CYP2C9).

При осуществлении некоторых заявленных способов могут быть применены генетические тесты, экспрессия генов, протеомические или другие (например, метаболические и/или (исследования) метаболизаторов) исследования для определения наличия генотипов, которые влияют на метаболизм лекарства, метаболизруемого CYP2C9. Когда, например, выявлено, что пациент является "медленным" метаболизатором по CYP2C9, соединение или композиция по изобретению могут использоваться в отдельности или в комбинации с одной или более другими композициями для уменьшения вероятности развития печёночной недостаточности.

Средний специалист в данной области знаком со многими способами синтеза соединений по изобретению. Например, одна предполагаемая общая схема получения соединения по изобретению приведена ниже на схемах 1 и 2. Структурные элементы (D) и (F) (формула 5 и формула 7 соответственно) могут быть синтезированы из (A) (формула 2) с помощью процедур, показанных на схеме 1. Фенол (A) (формула 2) реагирует с формальдегидом в присутствии MgCl₂ с получением альдегида (B) (формула 3). Последующее взаимодействие (B) (формула 3) с хлорацетоном даёт кетон (C) (формула 4). Фторирование (C) (формула 4) даёт дифторсоединение (D) (формула 5). Альтернативно или дополнительно, восстановление (C) (формула 4) даёт спирт (E) (формула 6), который подвергается фторированию с получением монофторированного продукта (F) (формула 7). Предполагается, что соединение (1) по изобретению (формула 10) может быть получено из исходного соединения (F) (формула 7) или (D) (формула 5) трёхстадийным синтезом, как показано на схеме 2. (F) (формула 7) или (D) (формула 5) можно обработать

анизойлхлоридом с образованием промежуточного продукта (G) (формула 8) с последующим деметилированием с помощью этантиолята натрия (NaSEt) с получением спирта (H) (формула 9) и последующим бромированием Br₂ в уксусной кислоте (например, при комнатной температуре) с образованием соединения (1) по изобретению (формула 10).

Схема 1

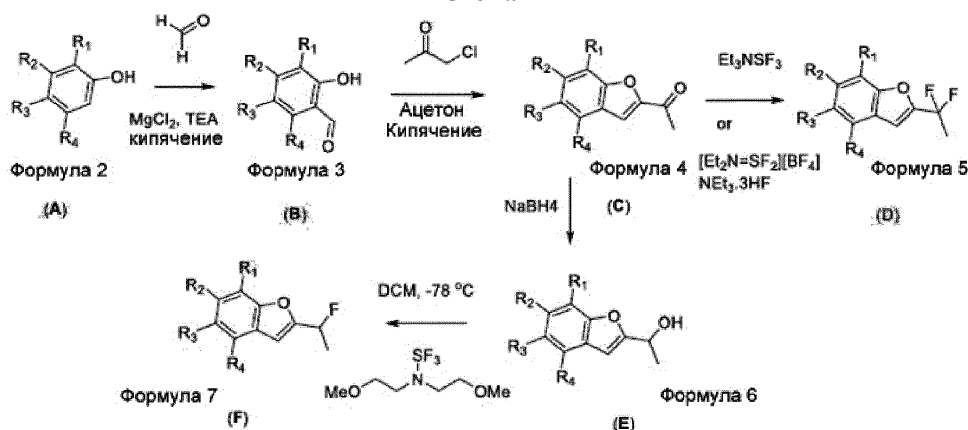
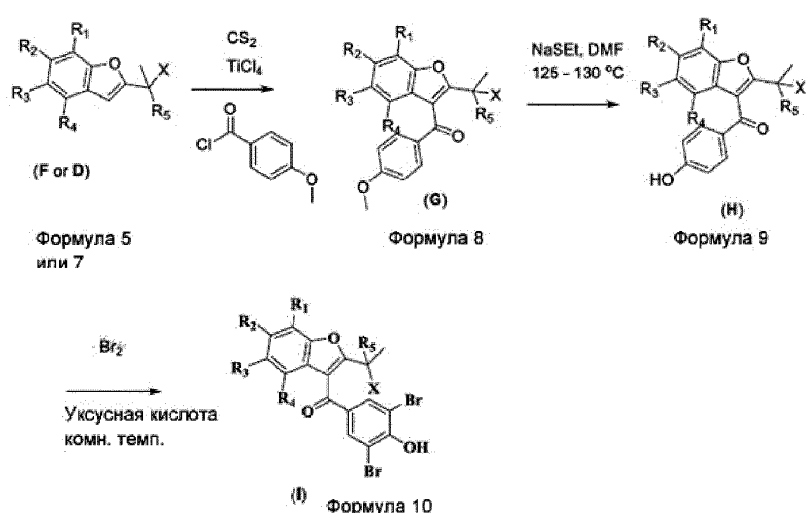
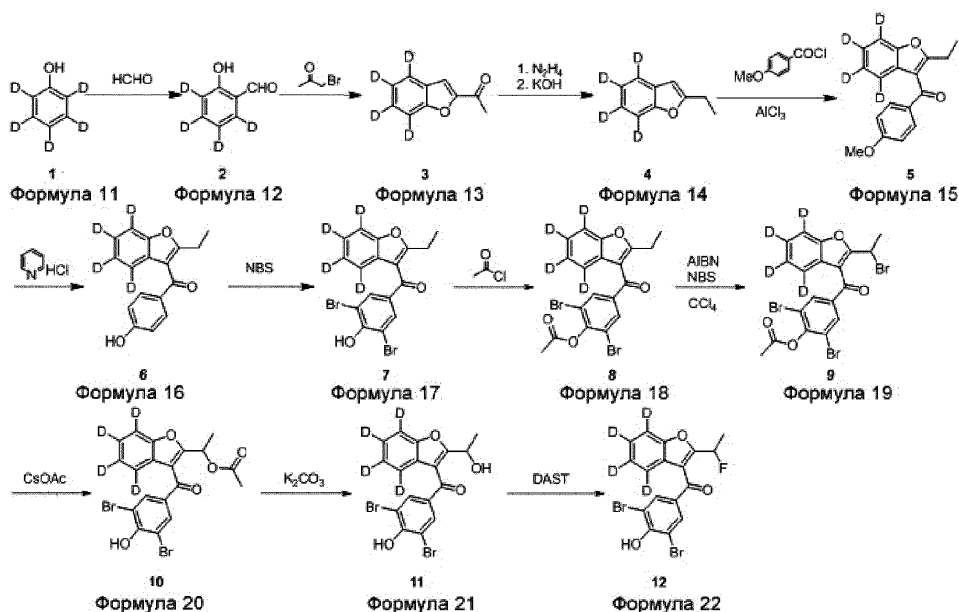


Схема 2



Другой пример, (2,6-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-фторэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-D₄)метанон (формула 22), может быть синтезирован, как показано на схеме 3.

Схема 3



Следует отметить, что, хотя на вышеприведённой схеме -D (-дейтерий) показан как каждый из R₁-

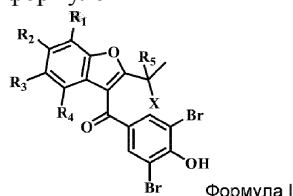
R₄ (схема 3), подразумевается, что -R₁, -R₂, -R₃, -R₄ и -R₅, каждый независимо, могут быть выбраны из -H (-водорода), -дейтерия, -F (-фтора), -Cl, -Br, -I, -CN, -C₁-C₆-алкила, C₆-C₁₄-арила, замещённого -C₆-C₁₄-арила, C₁-C₁₄-алкокси, -гидроксила, -карбоксила, -C₁-C₆-алкилсульфонила, -трифторметила, -C₁-C₆-алканоилокси, -C₁-C₆-алкилтио, -C₁-C₆-алкилсульфонила, -C₂-C₆-алкоксикарбонила, -C₂-C₆-алканоиламино, -O-R₆, -S₂R₆, -SO₂-R₆, -NHSO₂R₆ и -NHCO₂R₆, где -R₆ обозначает фенил или нафтил, необязательно замещённый одной-тремя группами, выбранными из -C₁-C₆-алкила, -C₆-C₁₀-арила, -C₁-C₆-алкокси, галогена и -C₄-C₂₀-гидроксигетероарила, и где гетероатомы в -C₄-C₂₀-гидроксигетероарилах выбраны из группы, состоящей из азота и кислорода.

Следует отметить, что описываемое изобретение обеспечивает многие благоприятные эффекты, включая высокоэффективное лечение состояний, ассоциированных с гиперурикемией и подагрой при уменьшении в то же время вероятности токсического действия на печень по сравнению с подобными эффективными соединениями.

Различные цели, признаки, аспекты и преимущества предмета изобретения станут более очевидными из следующего подробного описания предпочтительных вариантов вместе с приведёнными фигурами, на которых одинаковые цифры обозначают одинаковые компоненты.

Следующее описание содержит примеры вариантов предлагаемого предмета изобретения. Хотя каждый вариант представляет одну комбинацию элементов изобретения, считается, что изобретение включает все возможные комбинации описанных элементов. Так, если один вариант содержит элементы А, В и С и второй вариант - элементы В и D, считается, что данное изобретение включает другие оставшиеся комбинации А, В, С или D, даже это не указано явным образом.

Настоящее изобретение предусматривает соединения, композиции и способы, в которых предлагается новое соединение, представленное формулой I



Следует отметить, что, как показано в формуле I, -X может быть -OH, -OR, -OC(O)R, -NH₃⁺, -NO₂, -SO₂R, -CN, -SO₃H, -CHO, -COOH, -COCl, -CONH₂, -F, -Cl, -Br или -I; -R может быть -H, -C₁-C₁₀-алкилом или -C₁-C₁₀-замещённым алкилом; -R₁, -R₂, -R₃, -R₄ и -R₅ могут быть, каждый независимо, -H, -дейтерием, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C₁-C₆-алкилом, C₆-C₁₄-арилем, замещённым -C₆-C₁₄-арилем, C₁-C₁₄-алкокси, -гидроксилом, -карбоксилем, -C₁-C₆-алкилсульфонилом, -трифторметилом, -C₁-C₆-алканоилокси, -C₁-C₆-алкилтио, -C₁-C₆-алкилсульфонилом, -C₂-C₆-алкоксикарбонилом, -C₂-C₆-алканоиламино, -O-R₆, -S₂R₆, -SO₂-R₆, -NHSO₂R₆ или -NHCO₂R₆; -R₆ может быть фенилом или нафтилом и согласно некоторым вариантам замещённым одной или тремя группами, выбранными из -C₁-C₆-алкила, -C₆-C₁₀-арила, -C₁-C₆-алкокси, галогена и -C₄-C₂₀-гидроксигетероарила, где гетероатомы в -C₄-C₂₀-гидроксигетероарилах могут быть азотом или кислородом.

Согласно некоторым вариантам по меньшей мере один из -R₁, -R₂, -R₃, -R₄ и -R₅ обозначает -дейтерий, когда -X обозначает галоген, -OH и/или фармацевтически приемлемое пролекарство. Согласно некоторым другим предлагаемым вариантам -X обозначает -OH или -F, R₃ обозначает галоген (-F, -Cl, -Br или -I) и -R₁, -R₂, -R₄ и -R₅, каждый независимо, выбраны из -H или дейтерия. Согласно некоторым другим предлагаемым вариантам -R₁, -R₂, -R₃ и -R₄, каждый, обозначают дейтерий, -X обозначает -OH и -R₅ обозначает водород. Согласно некоторым предлагаемым вариантам -R₁, -R₂, -R₃ и -R₄, каждый, обозначают дейтерий, -X обозначает -F и -R₅ обозначает водород. Согласно некоторым предлагаемым вариантам -R₁, -R₂ и -R₄, каждый, обозначают дейтерий, -X обозначает OH, -R₃ обозначает -F и -R₅ обозначает водород. Согласно некоторым предлагаемым вариантам -R₁, -R₂, -R₃, -R₄ и -R₅, каждый независимо, выбраны из водорода и дейтерия и -X обозначает -OH. Согласно некоторым предлагаемым вариантам -R₁, -R₂, -R₃ и -R₄, каждый независимо, выбраны из водорода и дейтерия, -X обозначает -F или -OH и -R₅ обозначает водород, -F или дейтерий. Однако имеется также в виду, что соединения по данному изобретению могут содержать галоген, например фтор в положении I', и содержать водород в каждом из радикалов -R₁, -R₂, -R₃, -R₄, -R₅.

Согласно некоторым предлагаемым вариантам -X обозначает -OH, -R₁, -R₂, -R₃ и -R₄, каждый, обозначают дейтерий и -R₅ обозначает -H. Согласно некоторым предлагаемым вариантам другим примером может служить соединение, где -X обозначает -F, -R₁, -R₂, -R₃ и -R₄, каждый, обозначают дейтерий и -R₅ обозначает -H. К примеру, согласно некоторым предлагаемым вариантам X и -R₃, каждый, обозначают -F и -R₁, -R₂, -R₄ и -R₅, каждый, обозначают -H. Ещё одним примером согласно некоторым предлагаемым вариантам является случай, когда X обозначает -OH, -R₃ обозначает -F, -R₁, -R₂, -R₄ и -R₅, каждый, обозначают -H.

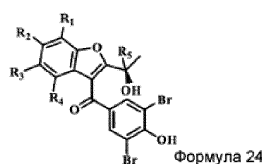
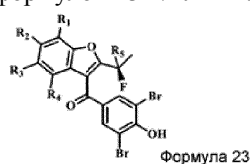
Следует отметить, что согласно некоторым вариантам, например, когда соединение содержит -F в радикале -R₃, -R₁, -R₂, -R₄ и -R₅, каждый, могут быть -H. С точки зрения различных перспектив преду-

сматривается, что некоторые соединения, например соединения, содержащие -F в радикале -R₃, могут не содержать дейтерия.

Согласно некоторым предлагаемым вариантам -X обозначает -F (-фтор). Например, согласно некоторым предлагаемым вариантам некоторые заявленные соединения включают -дейтерий в радикале -R₂, -F в радикале -X, -H в каждом из радикалов -R₁, -R₃ и -R₄ и -H в радикале -R₅. Согласно некоторым предлагаемым вариантам -X обозначает -F, каждый из -R₂ и -R₄ обозначает дейтерий и каждый из -R₁, -R₃ и -R₅ обозначает -H. Согласно некоторым предлагаемым вариантам -X обозначает -F, каждый из -R₂ и -R₃ обозначает -дейтерий и каждый из -R₁, -R₄ и -R₅ обозначает -H. В то же время согласно другим предлагаемым вариантам -X обозначает -F, каждый из -R₁, -R₂, -R₃ и -R₄ обозначает дейтерий и -R₅ обозначает -H. Предусмотрены также соединения, в которых -X обозначает -F, каждый из -R₁, -R₂, -R₃ и -R₄ обозначает -дейтерий и -R₅ обозначает -H.

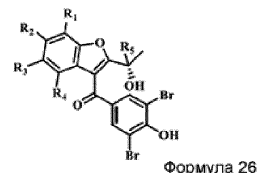
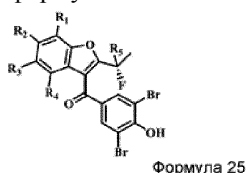
Согласно некоторым предлагаемым вариантам и -X, и -R₅ содержат фтор. Например, в некоторых заявленных соединениях каждый из -X и -R₅ обозначает -F, -R₂ обозначает -дейтерий и каждый из -R₁, -R₃ и -R₄ обозначает -H. Согласно некоторым другим предлагаемым вариантам каждый из -X и -R₅ обозначает -F и каждый из -R₁, -R₂, -R₃ и -R₄ обозначает -дейтерий.

Данное изобретение предусматривает также соединения, композиции и способы, в которых новые соединения, представленные формулой 23 и/или 24:



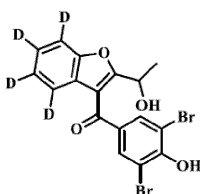
В таких соединениях -R₁, -R₂, -R₃, -R₄ и -R₅, каждый независимо, выбраны из -H, -дейтерия, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C₁-C₆-алкила, C₆-C₁₄-арила, замещённого -C₆-C₁₄-арила, C₁-C₁₄-алкокси, -гидроксила, -карбоксила, -C₁-C₆-алкилсульфонила, -трифторметила, -C₁-C₆-алканоилокси, -C₁-C₆-алкилтио, -C₁-C₆-алкилсульфонила, -C₂-C₆-алкоксикарбонила, -C₂-C₆-алканоиламино, -O-R₆, -S₂R₆, -SO₂-R₆, -NHSO₂R₆ и -NHCO₂R₆, где -R₆ обозначает фенил или нафтил и может быть замещён одной-тремя группами, выбранными из -C₁-C₆-алкила, -C₆-C₁₀-арила, -C₁-C₆-алкокси и галогена и -C₄-C₂₀-гидроксигетероарила, и где гетероатомы в -C₄-C₂₀-гидроксигетероарилах представляют собой азот или кислород.

Настоящее изобретение предусматривает также соединения, композиции и способы, в которых новые соединения представлены формулами 25 и/или 26:

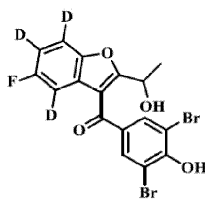


В таких соединениях -R₁, -R₂, -R₃, -R₄ и -R₅, каждый независимо, могут быть выбраны из -H, -дейтерия, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C₁-C₆-алкила, C₆-C₁₄-арила, замещённого -C₆-C₁₄-арила, C₁-C₁₄-алкокси, -гидроксила, -карбоксила, -C₁-C₆-алкилсульфонила, -трифторметила, -C₁-C₆-алканоилокси, -C₁-C₆-алкилтио, -C₁-C₆-алкилсульфонила, -C₂-C₆-алкоксикарбонила, -C₂-C₆-алканоиламино, -O-R₆, -S₂R₆, -SO₂-R₆, -NHSO₂R₆ и -NHCO₂R₆, где -R₆ обозначает фенил или нафтил и необязательно замещён одной или тремя группами, выбранными из -C₁-C₆-алкила, -C₆-C₁₀-арила, -C₁-C₆-алкокси и галогена и -C₄-C₂₀-гидроксигетероарила, и где гетероатом в -C₄-C₂₀-гидроксигетероарилах выбраны из азота или кислорода.

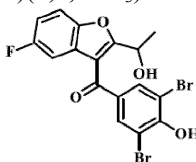
С точки зрения другой перспективы данное изобретение предусматривает, наряду с другими соединениями, следующие соединения (или их соли, хелаты или пролекарства), составы, включающие одно или более из следующих соединений, и способы лечения патологического состояния, ассоциированного с гиперурикемией или подагрой, которые включают введение состава, содержащего терапевтически эффективное количество одного или более следующих соединений:



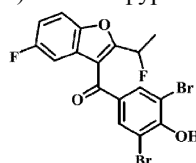
2,6-дибром-4-[2-(1-гидроксиэтил)(4,5,6,7-²H₄)-1-бензофуран-3-карбонил]фенол;

**Формула 28**

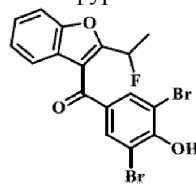
2,6-дибром-4-[5-фтор-2-(1-гидроксиэтил)(4,6,7- $^2\text{H}_3$)-1-бензофуран-3-карбонил]фенол;

**Формула 29**

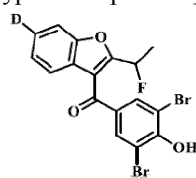
2,6-дибром-4-[5-фтор-2-(1-гидроксиэтил)-1-бензофуран-3-карбонил]фенол;

**Формула 30**

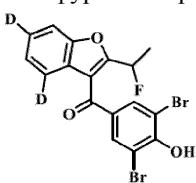
2,6-дибром-4-[5-фтор-2-(1-фторэтил)-1-бензофуран-3-карбонил]фенол;

**Формула 31**

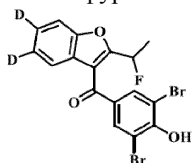
2,6-дибром-4-[2-(1-фторэтил)-1-бензофуран-3-карбонил]фенол;

**Формула 32**

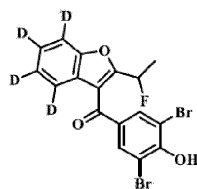
2,6-дибром-4-[2-(1-фторэтил)(6- ^2H)-1-бензофуран-3-карбонил]фенол;

**Формула 33**

2,6-дибром-4-[2-(1-фторэтил)(4,6- $^2\text{H}_2$)-1-бензофуран-3-карбонил]фенол;

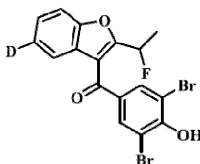
**Формула 34**

2,6-дибром-4-[2-(1-фторэтил)(5,6- $^2\text{H}_2$)-1-бензофуран-3-карбонил]фенол;



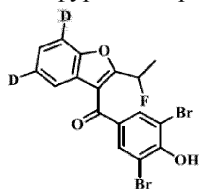
Формула 35

2,6-дибром-4-[2-(1-фторэтил)($^2\text{H}_4$)-1-бензофуран-3-карбонил]фенол;



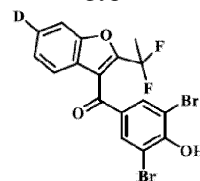
Формула 36

2,6-дибром-4-[2-(1-фторэтил)(5- ^2H)-1-бензофуран-3-карбонил]фенол;



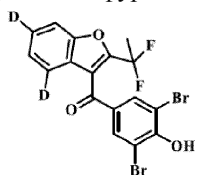
Формула 37

2,6-дибром-4-[2-(1-фторэтил)(5,7- $^2\text{H}_2$)-1-бензофуран-3-карбонил]фенол;



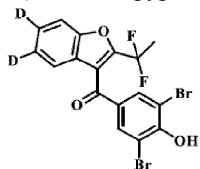
Формула 38

2,6-дибром-4-[2-(1,1-дифторэтил)(6- ^2H)-1-бензофуран-3-карбонил]фенол;



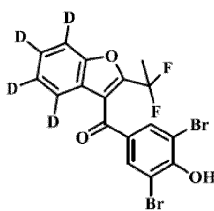
Формула 39

2,6-дибром-4-[2-(1,1-дифторэтил)(4,6- $^2\text{H}_2$)-1-бензофуран-3-карбонил]фенол;

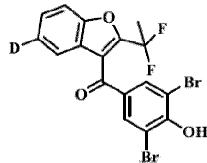


Формула 40

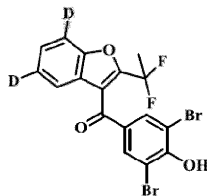
2,6-дибром-4-[2-(1,1-дифторэтил)(5,6- $^2\text{H}_2$)-1-бензофуран-3-карбонил]фенол;

**Формула 41**

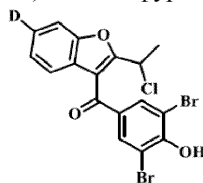
2,6-дибром-4-[2-(1,1-дифторэтил)($^2\text{H}_4$)-1-бензофуран-3-карбонил]фенол;

**Формула 42**

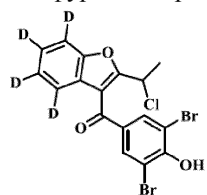
2,6-дибром-4-[2-(1,1-дифторэтил)(5- ^2H)-1-бензофуран-3-карбонил]фенол;

**Формула 43**

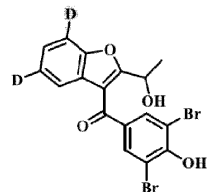
2,6-дибром-4-[2-(1,1-дифторэтил)(5,7- $^2\text{H}_2$)-1-бензофуран-3-карбонил]фенол;

**Формула 44**

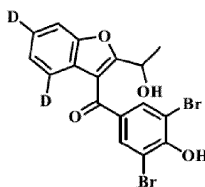
2,6-дибром-4-[2-(1-хлорэтил)(6- ^2H)-1-бензофуран-3-карбонил]фенол;

**Формула 45**

2,6-дибром-4-[2-(1-хлорэтил)($^2\text{H}_4$)-1-бензофуран-3-карбонил]фенол;

**Формула 46**

2,6-дибром-4-[2-(1-гидроксиэтил)(5,6- $^2\text{H}_2$)-1-бензофуран-3-карбонил]фенол;

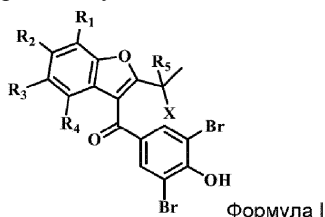


Формула 47

2,6-дибром-4-[2-(1-гидроксиэтил)(4,6-²H₂)-1-бензофуран-3-карбонил]фенол.

Хотя считается, что соединения по изобретению подходят для лечения гиперурикемии или подагры, лечения патологических состояний, ассоциированных с гиперурикемией или подагрой, ингибирования одного или более транспортёров, вовлечённых в почечный транспорт, ответственных за реабсорбцию мочевой кислоты в почечных канальцах, лечения состояния, нарушения или заболевания, опосредованных по меньшей мере одним почечным переносчиком, ответственным за реабсорбцию мочевой кислоты в почечных канальцах, и снижения уровня мочевой кислоты в сыворотке за счёт ингибирования катаболизма пуринов, следует отметить, что соединения по изобретению могут быть использованы любым коммерчески подходящим образом, известным в настоящее время или обнаруженным позже. Следует также отметить, что композиции по изобретению могут быть использованы для лечения или предотвращения любого подходящего патологического состояния, независимо от того, является ли оно известным или обнаруженным позже.

Данное изобретение предусматривает также соединения, композиции и способы, в которых предлагается композиция для лечения патологического состояния, ассоциированного с гиперурикемией или подагрой. Композиция может включать фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула I

В таком соединении и/или составе -X может быть -OH, -OR, -OC(O)R, -NH₃⁺, -NO₂, -SO₂R, -CN, -SO₃H, -CHO, -COOH, -COCl, -CONH₂, -F, -Cl, -Br или -I, где -R может обозначать -H, -C₁-C₁₀-алкил или -C₁-C₁₀-замещённый алкил; где -R₂ может обозначать -дейтерий или -H и -R₁, -R₃, -R₄ и -R₅, каждый независимо, выбраны из -H, -дейтерия, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C₁-C₆-алкила, C₆-C₁₄-арила, замещённого -C₆-C₁₄-арила, C₁-C₁₄-алкокси, -гидроксила, -карбоксила, -C₁-C₆-алкилсульфонила, -трифторметила, -C₁-C₆-алканоилокси, -C₁-C₆-алкилтио, -C₁-C₆-алкилсульфонила, -C₂-C₆-алкоксикарбонила, -C₂-C₆-алканоиламино, -O-R₆, -S₂R₆, -SO₂-R₆, -NHSO₂R₆ и -NHCO₂R₆, где -R₆ может быть фенилом или нафтилом и необязательно замещён одной-тремя группами, выбранными из -C₁-C₆-алкила, -C₆-C₁₀-арила, -C₁-C₆-алкокси и галогена и -C₄-C₂₀-гидроксигетероарила, и где гетероатомы в -C₄-C₂₀-гидроксигетероариле представляют собой азот или кислород; и где соединение формулы I применяется в терапевтически эффективном количестве для лечения патологического состояния, ассоциированного с гиперурикемией.

Согласно некоторым вариантам -R₁, -R₂, -R₃, -R₄ и -R₅ обозначают дейтерий, когда -X обозначает галоген, -OH или один или более радикалов фармацевтически приемлемых пролекарств. Согласно некоторым предлагаемым вариантам -X может быть -OH или -F, R₃ может быть галогеном (например, -F, -Cl, -Br или -I), и -R₁, -R₂, -R₄ и -R₅, каждый независимо, выбраны из -H или дейтерия. Согласно некоторым другим предлагаемым вариантам -R₁, -R₂, -R₃ и -R₄, каждый, обозначают дейтерий, -X обозначает -OH и -R₅ обозначает водород. Согласно некоторым предлагаемым вариантам -R₁, -R₂, -R₃ и -R₄, каждый, обозначают дейтерий, -X обозначает -F и -R₅ обозначает водород. Согласно некоторым предлагаемым вариантам -R₁, -R₂, -R₃, -R₄ и -R₅, каждый независимо, выбраны из водорода и дейтерия, и -X обозначает -OH. Согласно некоторым предлагаемым вариантам -R₁, -R₂, -R₃ и -R₄, каждый независимо, выбраны из водорода и дейтерия, -X обозначает -F или -OH и -R₅ обозначает водород, -F или дейтерий. Однако предусмотрено также, что соединения по изобретению могут включать галоген, например фтор в положении 1', и содержать водород в каждом из радикалов -R₁, -R₂, -R₃, -R₄ и -R₅.

Например, согласно некоторым предлагаемым вариантам -X обозначает -OH, -R₁, -R₂, -R₃ и -R₄, каждый, обозначают дейтерий и -R₅ обозначает -H. По другому примеру согласно некоторым предлагаемым вариантам -X обозначает -F, -R₁, -R₂, -R₃ и -R₄, каждый, обозначают дейтерий и -R₅ обозначает -H. По другому примеру согласно некоторым предлагаемым вариантам -X и -R₃, каждый, обозначают -F и -R₁, -R₂, -R₄, и -R₅, каждый, обозначают -H. Ещё по одному примеру согласно некоторым предлагаемым

вариантам -X обозначает -ОН, -R₃ обозначает -F и -R₁, -R₂, -R₄ и -R₅, каждый, обозначают -Н.

Согласно некоторым предлагаемым вариантам -X обозначает -F (фтор). Например, некоторые заявленные соединения включают дейтерий в -R₂, -F - в -X, -Н - в каждом из -R₁, -R₃ и -R₄ и -Н - в -R₅. В некоторых заявленных соединениях -X обозначает -F, каждый из -R₂ и -R₄ обозначает дейтерий и каждый из -R₁, -R₃ и -R₅ обозначает -Н. В некоторых других заявленных соединениях -X обозначает -F, каждый из -R₂ и -R₃ обозначает дейтерий и каждый из -R₁, -R₄ и -R₅ обозначает -Н. Кроме того, согласно другим предлагаемым вариантам -X обозначает -F, каждый из -R₁, -R₂, -R₃ и -R₄ обозначает дейтерий и -R₅ обозначает -Н. Предусмотрены также соединения, в которых -X обозначает -F, каждый из -R₁, -R₂, -R₃ и -R₄ обозначает дейтерий и -R₅ обозначает -Н.

Согласно некоторым предлагаемым вариантам и -X, и -R₅ фторированы. Например, в некоторых заявленных соединениях каждый из -X и -R₅ обозначает -F, -R₂ обозначает дейтерий и каждый из -R₁, -R₃ и -R₄ обозначает -Н. Согласно некоторым другим предлагаемым вариантам каждый из -X и -R₅ обозначает -F и каждый из -R₁, -R₂, -R₃ и -R₄ обозначает дейтерий.

Согласно некоторым предлагаемым вариантам -X обозначает -Cl (хлор). Например, некоторые заявленные соединения включают дейтерий в -R₂, -Cl - в -X, -Н - в каждом из -R₁, -R₃ и -R₄ и -Н - в -R₅. В некоторых заявленных соединениях -X обозначает -Cl, каждый из -R₂ и -R₄ обозначает дейтерий и каждый из -R₁, -R₃ и -R₅ обозначает -Н. В некоторых других заявленных соединениях -X обозначает -Cl, каждый из -R₂ и -R₃ обозначает дейтерий и каждый из -R₁, -R₄ и -R₅ обозначает -Н. Согласно другим предлагаемым вариантам -X обозначает -Cl, каждый из -R₁, -R₂, -R₃ и -R₄ обозначает дейтерий и -R₅ обозначает -Н. Заявлены также соединения, где -X обозначает -Cl, каждый из -R₁, -R₂, -R₃ и -R₄ обозначает дейтерий и -R₅ обозначает -Н.

Согласно некоторым предлагаемым вариантам и -X, и -R₅ хлорированы. Например, в некоторых заявленных соединениях каждый из -X и -R₅ обозначает -Cl, -R₂ обозначает дейтерий и каждый из -R₁, -R₃ и -R₄ обозначает -Н. Согласно некоторым другим предлагаемым вариантам каждый из -X и -R₅ обозначает -Cl, и каждый из -R₁, -R₂, -R₃ и -R₄ обозначает дейтерий.

Согласно некоторым предлагаемым вариантам и -X, и -R₅ галогенированы. Например, в некоторых заявленных соединениях -X обозначает -Cl, -Br, -I или -F, -R₅ обозначает -Cl, -Br, -I или -F, -R₂ обозначает дейтерий и каждый из -R₁, -R₃ и -R₄ обозначает -Н. Согласно некоторым другим предлагаемым вариантам -X обозначает -Cl, -Br, -I, или -F, -R₅ обозначает -Cl, -Br, -I или -F и каждый из -R₁, -R₂, -R₃ и -R₄ обозначает дейтерий.

Согласно некоторым предлагаемым вариантам патологическое состояние, ассоциированное с гиперурикемией, подлежащее лечению, является по меньшей мере одним из подагры, гипертонии, гипертирозидизма, почечной недостаточности, ожирения и диабета. Согласно некоторым предлагаемым вариантам заявленные композиции могут быть использованы для лечения состояния, не являющегося гиперурикемией, или состояния, ассоциированного с гиперурикемией.

Композиции по изобретению могут вводиться разными путями, включая оральный, парентеральный, путём ингаляции, топически, через слизистую мембрану (например, ректально, через нос, вагинально и т.д.) и/или через имплантированный резервуар, причём термин "парентеральный", используемый в данном документе, включает подкожное, внутривенное, внутримышечное, внутрисуставное, интрасиновиальное, интратекальное, внутривенное, внутриочаговое и внутричерепное введение (обычно путём инъекции или инфузии). Предпочтительно, когда композиции вводят перорально, интраперитонеально или внутривенно.

Фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению могут вводиться перорально в виде любой орально приемлемой лекарственной формы, включая, но без ограничения, капсулы, таблетки, пастилки, эликсиры, суспензии, сиропы, облатки, жевательные резинки, суспензии и/или растворы.

Термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения или фармацевтической композиции, которые вызывают биологическое или медицинское реагирование ткани, системы у животного или человека, которые были выбраны исследователем, ветеринаром, лечащим врачом или другим клиницистом, например, снижение уровня sUA, уменьшение случаев возникновения болезни или её обострения, боли, тофусов и уменьшение уровня смертности.

Что касается количества заявленных соединений в композиции, то следует отметить, что конкретное количество обычно зависит от конкретного состава, вида активного ингредиента и желательной цели. Следовательно, следует отметить, что количество заявленных соединений сильно колеблется. Однако обычно предпочитают, чтобы соединения применялись в минимальном количестве, эффективном для получения терапевтического эффекта или визуализации *in vitro* или *in vivo*.

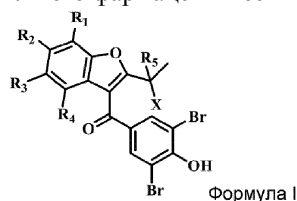
Величина дозы согласно изобретению может быть выбрана среди прочего соответственно в зависимости от одного или более факторов из: пола или веса субъекта, подлежащего лечению, симптомов или серьёзности патологического состояния, пути и частоты введения, и конкретного применяемого соединения. Обычная доза составляет от 0,01 до 500 мг/кг веса в день, более предпочтительно от 0,1 до 100 мг/кг/день или от 0,1 до 50 мг/кг/день. Согласно некоторым предлагаемым вариантам композиция вводится в виде однократной дозы. Согласно некоторым предлагаемым вариантам композиция вводится в виде многократных доз. Введение подходящей дозы может проводиться в течение дня, и она может

вводиться, например, 1-10 раз в день, 1-5 раз в день, 1-4 раза в день или 2-4 раза в день. Согласно другой перспективе доза композиции, вводимая субъекту, подлежащему лечению, может составлять между 10-250 мг/день, между 10-100 мг/день, между 20-75 мг/день, 50-250 мг/день, 100-200 мг/день или любое другое подходящее количество.

Что касается единицы дозирования, обычно предполагается, что соединения вводятся в дозе, эффективной для достижения желательного терапевтического эффекта, или в дозе, эффективной для обеспечения визуализации *in vitro* или *in vivo*.

В зависимости от конкретных применения и структуры предусмотрено, что соединения по изобретению содержатся в композиции в количестве между 1 мкг и 1000 мг, чаще между 10 мкг и 500 мг, наиболее часто между 10 и 250 мг в однократной дозе. Таким образом, концентрации заявленных соединений *in vivo* или *in vitro* может составлять между 0.1 нМ и 100 мкмоль, более типично между 1 нМ и 50 мкмоль и наиболее типично между 10 нМ и 10 мкмоль.

Данное изобретение предусматривает соединения, композиции и способы для лечения патологического состояния, ассоциированного с гиперурикемией, диабетом или подагрой. Заявленные способы могут включать введение эффективного количества композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль:



В таком соединении -X может представлять собой -OH, -OR, -OC(O)R, -NH₃⁺, -NO₂, -SO₂R, -CN, -SO₃H, -CHO, -COOH, -COCl, -CONH₂, -F, -Cl, -Br или -I, где -R может быть -H, -C₁-C₁₀-алкилом или -C₁-C₁₀-замещённым алкилом; где -R₂ обозначает -дейтерий или -H и -R₁, -R₃, -R₄ и -R₅, каждый независимо, выбраны из -H, -дейтерия, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C₁-C₆-алкила, C₆-C₁₄-арила, замещённого -C₆-C₁₄-арила, C₁-C₁₄-алкокси, -гидроксила, -карбоксила, -C₁-C₆-алкилсульфонила, -трифторметила, -C₁-C₆-алканоилокси, -C₁-C₆-алкилтио, -C₁-C₆-алкилсульфонила, -C₂-C₆-алкоксикарбонила, -C₂-C₆-алканоиламино, -O-R₆, -S₂R₆, -SO₂-R₆, -NHSO₂R₅ и -NHCO₂R₆, где -R₆ обозначает фенил или нафтил и необязательно замещён одной-тремя группами, выбранными из -C₁-C₆-алкила, -C₆-C₁₀-арила, -C₁-C₆-алкокси, галогена и -C₄-C₂₀-гидроксигетероарила, и где гетероатомы в -C₄-C₂₀-гидроксигетероариле являются азотом или кислородом.

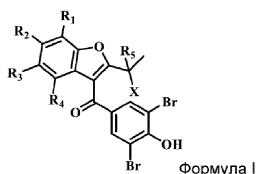
Согласно некоторым предлагаемым вариантам -X обозначает галоген или -OH. Например, некоторые заявленные соединения включают -дейтерий или -H в -R₂, -F, -Cl, -Br, -I или -OH в -X, -H в каждом из -R₁, -R₃ и -R₄, и -R₅. В некоторых заявленных соединениях -X обозначает -F, -Cl, -Br, -I или -OH, каждый из -R₂ и -R₄ обозначает -дейтерий или -H и каждый из -R₁, -R₃ и -R₅ обозначает -H. В некоторых других заявленных соединениях -X обозначает -F, -Cl, -Br, -I или -OH, каждый из -R₂ и -R₃ обозначает -дейтерий или -H и каждый из -R₁, -R₄ и -R₅ обозначает -H. Согласно другим предлагаемым вариантам -X обозначает -F, -Cl, -Br, -I или -OH, каждый из -R₁, -R₂, -R₃ и -R₄ обозначает -дейтерий или -H и -R₅ обозначает -H. В некоторых заявленных соединениях, например, когда -X обозначает -F, -Cl, -Br, -I или -OH, каждый из -R₁, -R₂, -R₃ и -R₄ обозначает -дейтерий или -H и -R₅ обозначает -H.

Согласно некоторым предлагаемым вариантам -X обозначает галоген или -OH. Например, некоторые заявленные соединения включают -дейтерий в -R₂, -F, -Cl, -Br, -I или -OH в -X, -H в каждом из -R₁, -R₃ и -R₄, и -R₅. В некоторых заявленных соединениях -X обозначает -F, -Cl, -Br, -I или -OH, каждый из -R₂ и -R₄ обозначает дейтерий и каждый из -R₁, -R₃ и -R₅ обозначает -H. В некоторых других заявленных соединениях -X обозначает -F, -Cl, -Br, -I или -OH, каждый из -R₂ и -R₃ обозначает -дейтерий и каждый из -R₁, -R₄ и -R₅ обозначает -H. Кроме того, согласно другим предлагаемым вариантам -X обозначает -F, -Cl, -Br, -I или -OH, каждый из -R₁, -R₂, -R₃ и -R₄ обозначает -дейтерий и -R₅ обозначает -H. В некоторых заявленных соединениях например, когда -X обозначает -F, -Cl, -Br, -I или -OH, каждый из -R₁, -R₂, -R₃ и -R₄ обозначает -дейтерий и -R₅ обозначает -H. В некоторых заявленных соединениях -X обозначает -F, -Cl, -Br, -I или -OH, -R₃ обозначает -F, -Cl, -Br, -I или -OH и -R₁, -R₂, -R₄ и -R₅ обозначают -H.

Согласно некоторым предлагаемым вариантам -X и -R₅ галогенированы. Например, в некоторых заявленных соединениях каждый из -X и -R₅ выбран из -F, -Cl, -Br или -I, -R₂ обозначает -дейтерий и каждый из -R₁, -R₃ и -R₄ обозначает -H. Согласно некоторым другим предлагаемым вариантам каждый из -X и -R₅ выбран из -F, -Cl, -Br или -I и каждый из -R₁, -R₂, -R₃ и -R₄ обозначает -дейтерий.

Данное изобретение предусматривает также соединения, композиции и способы для лечения состояния, ассоциированного с гиперурикемией или подагрой, включая комбинацию видов лечения, например, с применением одного или более ингибиторов ксантиноксидазы, таких как аллопуринол, оксипуринол, фебуксостат, топилоксостат, инозитолы и соединение формулы I. Заявленные соединения, композиции и способы могут включать введение эффективного количества композиции, содержащей ингибитор ксантиноксидазы и фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы I или его фар-

мацевтически приемлемую соль:



В таком соединении -X может быть -OH, -OR, -OC(O)R, -NH₃⁺, -NO₂, -SO₂R, -CN, -SO₃H, -CHO, -COOH, -COCl, -CONH₂, -F, -Cl, -Br или -I, где -R может быть -H, -C₁-C₁₀-алкил или -C₁-C₁₀-замещённый алкил; где -R₂ обозначает -дейтерий или -H и -R₁, -R₃, -R₄ и -R₅, каждый независимо, выбраны из -H, -дейтерия, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C₁-C₆-алкила, C₆-C₁₄-арила, замещённого -C₆-C₁₄-арила, C₁-C₁₄-алкокси, -гидроксила, -карбоксила, -C₁-C₆-алкилсульфонилла, -трифторметила, -C₁-C₆-алканоилокси, -C₁-C₆-алкилтио, -C₁-C₆-алкилсульфонилла, -C₂-C₆-алкоксикарбонила, -C₂-C₆-алканоиламино, -O-R₆, -S₂R₆, -SO₂-R₆, -NHSO₂R₆ и -NHCO₂R₆, где -R₆ обозначает фенил или нафтил, и необязательно замещён одно-тремя группами, выбранными из -C₁-C₆-алкила, -C₆-C₁₀-арила, -C₁-C₆-алкокси, галогена и -C₄-C₂₀-гидроксигетероарила, и где гетероатомы в -C₄-C₂₀-гидроксигетероарилах представляют собой азот или кислород.

Согласно некоторым предлагаемым вариантам -X обозначает галоген или -OH. Например, некоторые заявленные соединения включают -дейтерий или -H в -R₂, -F, -Cl, -Br, -I или -OH в -X, -H - в каждом из -R₁, -R₃ и -R₄, и -R₅. В некоторых заявленных соединениях -X обозначает -F, -Cl, -Br, -I или -OH, каждый из -R₂ и -R₄ обозначает -дейтерий или -H и каждый из -R₁, -R₃ и -R₅ обозначает -H. В некоторых других заявленных соединениях -X обозначает -F, -Cl, -Br, -I или -OH, каждый из -R₂ и -R₃ обозначает -дейтерий или -H и каждый из -R₁, -R₄ и -R₅ обозначает -H. Кроме того, согласно другим предлагаемым вариантам -X обозначает -F, -Cl, -Br, -I или -OH, каждый из -R₁, -R₂, -R₃ и -R₄, обозначает -дейтерий или -H и -R₅ обозначает -H. В некоторых заявленных соединениях, например, где -X обозначает -F, -Cl, -Br, -I или -OH, каждый из -R₁, -R₂, -R₃ и -R₄ обозначает -дейтерий или -H и -R₅ обозначает -H.

Предотвращения симптома, ассоциированного с -X, обозначает галоген или -OH. Например, некоторые заявленные соединения включают -дейтерий в -R₂, -F, -Cl, -Br, -I или -OH в -X, -H - в каждом из -R₁, -R₃, -R₄ и -R₅. В некоторых заявленных соединениях -X обозначает -F, -Cl, -Br, -I или -OH, каждый из -R₂ и -R₄ обозначает -дейтерий и каждый из -R₁, -R₃ и -R₅ обозначает -H. В некоторых других заявленных соединениях -X обозначает -F, -Cl, -Br, -I или -OH, каждый из -R₂ и -R₃ обозначает -дейтерий и каждый из -R₁, -R₄ и -R₅ обозначает -H. Кроме того, согласно другим заявленным вариантам -X обозначает -F, -Cl, -Br, -I или -OH, каждый из -R₁, -R₂, -R₃ и -R₄ обозначает -дейтерий и -R₅ обозначает -H. Например, в некоторых заявленных соединениях, когда -X обозначает -F, -Cl, -Br, -I или -OH, каждый из -R₁, -R₂, -R₃ и -R₄ обозначает -дейтерий и -R₅ обозначает -H. В некоторых заявленных соединениях -X обозначает -F, -Cl, -Br, -I или -OH, -R₃ обозначает -F, -Cl, -Br, -I или -OH и -R₁, -R₂, -R₄ и -R₅ обозначают -H.

В некоторых заявленных соединениях и -X, и -R₅ галогенированы. Например, в некоторых заявленных соединениях каждый из -X и -R₅ выбран из -F, -Cl, -Br или -I, -R₂ обозначает -дейтерий и каждый из -R₁, -R₃ и -R₄ обозначает -H. Например, в некоторых других заявленных соединениях каждый из -X и -R₅ выбран из -F, -Cl, -Br или -I и каждый из -R₁, -R₂, -R₃ и -R₄ обозначает -дейтерий.

Согласно некоторым предлагаемым вариантам состояние, подлежащее лечению, является по меньшей мере одним из подагры, гипертонии и диабета.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" соединения, указанного в данном документе, обозначает кислую или основную соль, которая пригодна для использования в контакте с тканями людей или животных без повышенной токсичности или карциногенности, и предпочтительно, без раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения. Такие соли включают соли неорганических и органических кислот и основных остатков, таких как амины, а также щелочные или органические соли, и кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты. Конкретные фармацевтические соли включают, но без ограничения, соли кислот, таких как соляная, фосфорная, бромистоводородная, яблочная, гликолевая, фумаровая, серная, сульфаминовая, сульфанилиновая, муравьиная, толуолсульфоновая, метансульфоновая, бензолсульфоновая, этандисульфоновая, 2-гидроксиэтилсульфоновая, азотная, бензойная, 2-ацетоксибензойная, лимонная, винная, молочная, стеариновая, салициловая, глутаминовая, аскорбиновая, памовая, янтарная, фумаровая, малеиновая, пропионовая, гидроксималеиновая, йодистоводородная, фенилуксусная, алкановая, такая как уксусная кислота, HOOC-(CH₂)_n-COOH, где n обозначает 0-4, и т. п.

Аналогично, фармацевтически приемлемые катионы включают, но без ограничения, катионы натрия, калия, кальция, алюминия, лития и аммония. Специалистам в данной области известны другие фармацевтически приемлемые соли соединений, предложенных в данном документе. Вообще, фармацевтически приемлемая соль кислоты или основания может быть синтезирована из родительского соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, любым общепринятым химическим методом. Вкратце, такие соли могут быть получены по реакции формы свободной кислоты или основания этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в смеси этих двух растворителей; обычно предпочтительно использова-

ние неводной среды, такой как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечень подходящих солей находится на с. 1418 в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985.

Термин "сольват" относится к соединению, образованному при взаимодействии растворителя и соединения. Подходящие сольваты являются фармацевтически приемлемыми сольватами, такими как гидраты, включая моногидраты и гемигидраты.

Настоящее изобретение предусматривает соединения, а также композиции, которые представляют собой составы одного или более активных лекарств и фармацевтически приемлемого носителя. В этом отношении изобретение предусматривает композицию для введения млекопитающему, которая может включать одно или более соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, сложные эфиры, хелаты или пролекарства.

Фармацевтически приемлемые соли соединений по изобретению включают соли, полученные из фармацевтически приемлемых неорганических и органических кислот и оснований. Примеры подходящих кислотных солей включают ацетат, адипинат, альгинат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, цитрат, соль камфорной кислоты, камфорсульфонат, циклопентанпропионат, диглоконат, додецилсульфат, этансульфонат, формат, fumarat, глюкгопептаноат, глицерофосфат, гликолят, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, оксалат, пальмитат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, салицилат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, тозилат и ундеканат. Другие кислоты, такие как щавелевая, хотя и не являются сами фармацевтически приемлемыми, могут быть использованы при получении солей, пригодных как интермедиаты при получении соединений по изобретению и их фармацевтически приемлемых аддитивных солей кислот.

Термин "фармацевтически приемлемый" относится к тому факту, что носитель, разбавитель или эксципиент должны быть совместимыми с другими ингредиентами состава и не вредными для реципиента.

Термины "введение соединения", или "применение соединения", или "введение композиции" относятся к действию доставки соединения по изобретению или фармацевтической композиции субъекту, нуждающемуся в лечении. Когда вводятся два или более соединения, обычно предпочтительным является совместное введение в виде комбинированного состава или параллельное или раздельное введение двух соединений. Наиболее типично, когда последовательное введение осуществляется таким образом, чтобы, когда вводится второе соединение, первое соединение содержалось в организме пациента в измеримых количествах.

Соли, полученные из надлежащих оснований, включают соли щелочных металлов (например, натрия или калия), щелочноземельных металлов (например, магния, кальция), аммониевые соли и соли $N^+(C_{1-4} \text{ алкил})_4$. В настоящем изобретении также предусматривается кватернизация некоторых основных азотсодержащих групп соединений, раскрываемых в настоящем документе. Растворимые или диспергируемые в воде или масле продукты можно получать такой кватернизацией.

Любой асимметрический атом соединений по изобретению может присутствовать в рацемической или в энантимерно обогащенной конфигурации, например (R) или (S) конфигурации. Соответственно, в контексте данного описания соединение по изобретению может находиться в виде одного из возможных изомеров, ротамеров или их смесей, в виде практически чистых изомеров, рацематов или их смесей. Согласно некоторым вариантам согласно изобретательскому замыслу состав может включать рацемическую смесь энантимеров одного или более соединений согласно изобретательскому замыслу. Согласно другим вариантам состав согласно изобретательскому замыслу может включать большую часть (т.е. более чем около 50%) выбранного энантиомера соединения согласно изобретательскому замыслу. Согласно другим вариантам состав согласно изобретательскому замыслу может включать только один энантиомер соединения согласно изобретательскому замыслу. Такие обогащенные энантиомером или содержащие один энантиомер составы могут обеспечить эффективное лечение патологических состояний по настоящему описанию, в отдельных случаях в пониженных дозах и/или с меньшим количеством побочных эффектов по сравнению с составом, включающим рацемическую смесь.

В данном контексте термин "галоген" или "галоид" относится к фтору, хлору, бром или йоду.

Термин "алкил" в данном контексте, самостоятельно или как часть другой группы, относится к одновалентному радикалу, образованному из алкана (углеводорода), содержащего от 1 до 12 углеродных атомов, если не указано иное. Алкильные группы могут быть замещены по любому доступному месту связывания. Алкильная группа, замещенная другой алкильной группой, называется также "разветвленной алкильной группой". Примеры алкильных групп включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, пентил, гексил, изогексил, гептил, диметилпентил, октил, 2,2,4-триметилпентил, нонил, децил, ундецил, додецил и т.п.

Типичные заместители для радикалов, называемых "необязательно замещенными", включают одну или более следующих групп: алкил, арил, галоген (такой как F, Cl, Br, I), галогеналкил (такой как CCl_3 или CF_3), алкокси, алкилтио, гидроксиль, карбокси ($-COOH$), алкилоксикарбонил ($-C(O)R$), алкилкар-

бонилокси (-OCOR), amino (-NH₂), карбамоил (-NHCOOR- или -OCONHR-), мочевино (карбамидо) (-NHCONHR-) или тиол (-SH). Согласно некоторым вариантам настоящего изобретения алкильные группы замещены, например, аминогруппой или гетероциклоалкильной группой, например, такой как морфолин, пиперазин, пиперидин, азетидин, гидроксильной, метокси- или гетероарильной группой, такой как пирролидин.

Термин "циклоалкил" в данном контексте, самостоятельно или как часть другой группы, относится к полностью насыщенным и частично ненасыщенным углеводородным циклам, содержащим от 3 до 9, предпочтительно от 3 до 7 углеродных атомов. Примеры включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил и циклогексил и т.п. В свою очередь циклоалкил может быть замещённым. В частности, замещённый циклоалкил относится к таким циклам, содержащим один, два или три заместителя, выбранные из группы, состоящей из галогена, алкила, замещённого алкила, алкенила, алкинила, нитро, циано, оксо (=O), гидроксильной, алкокси, тиоалкила, -CO₂H, -C(=O)H, CO₂-алкила, -C(=O)алкила, кето, =N-OH, KN-O-алкила, арила, гетероарила, гетероцикло, -NR'R'', -C(=O)NR'R'', -CO₂NR'R'', -C(=O)NR'R'', -NR'CO₂R'', -NR'C(=O)R'', -SO₂NR'R'' и -NR'SO₂R'', где каждый из R' и R'' независимо выбран из водорода, алкила, замещённого алкила и циклоалкила или R' и R'' совместно образуют гетероциклическое или гетероарильное кольцо.

Термин "алкенил" в данном контексте, самостоятельно или как часть другой группы, относится к углеводородному радикалу, линейному, разветвлённому или циклическому, содержащему от 2 до 12 углеродных атомов и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Примеры таких групп включают винил, аллил, 1-пропенил, изопропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 1-гептенил и т.п. Алкенильные группы могут быть также замещены по любому доступному месту связывания. Типичные заместители для алкенильных групп включают группы, перечисленные выше для алкильных групп, и, в частности, включают C₃-C₇-циклоалкильные группы, такие как циклопропил, цикlopентил и циклогексил, которые, в свою очередь, могут быть замещены, например, амино-, оксо-, гидроксильной группой и т.д.

Термин "алкинил" относится к линейным или разветвлённым алкинам, которые содержат одну или более ненасыщенных углеродных связей, одна из которых представляет из себя тройную связь. Алкинильные группы включают C₂-C₈-алкинильные, C₂-C₆-алкинильные и C₂-C₄-алкинильные группы, которые содержат от 2 до 8, от 2 до 6 или от 2 до 4 углеродных атомов соответственно. Примеры алкинильной группы включают этенил, пропенил, изопропенил, бутенил, изобутенил, пентенил и гексенил. Алкинильные группы также могут быть замещены по любому доступному месту связывания. Примеры заместителей для алкинильных групп включают группы, перечисленные выше для алкильных групп, такие как амино, алкиламино и т.п. Числа в нижнем индексе после символа "C" определяют число атомов углерода, которое может содержать конкретная группа.

Термин "алкокси", самостоятельно или как часть другой группы, означает алкильную группу по описанию, приведённому выше, связанную через кислородный мостик (-O-). Предпочтительные алкоксигруппы содержат от 1 до 8 углеродных атомов. Примеры таких групп включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентилокси, изопентилокси, н-гексилокси, циклогексилокси, н-гептилокси, н-октилокси и 2-этилгексилокси.

Термин "алкилтио" относится к алкильной группе по описанию, приведённому выше, связанной через атом серы. Предпочтительными алкокси- и алкилтиогруппами являются такие группы, в которых алкильная группа связана через гетероатом. Предпочтительные алкилтиогруппы содержат от 1 до 8 углеродных атомов. Примеры таких групп включают метилтио, этилтио, н-пропилтио, н-бутилтиол и т.п.

Термин "оксо" в данном контексте относится к кето (C=O) группе. Оксогруппа, которая является заместителем неароматического углеродного атома, приводит к превращению -CH₂- группы в -C(=O)-.

Термин "алкоксикарбонил" в данном контексте, самостоятельно или как часть другой группы, означает алкоксигруппу, связанную через карбонильную группу. Алкоксикарбонильный радикал изображается формулой -C(O)OR, где группа R означает линейную или разветвлённую C₁-C₆-алкильную группу, циклоалкил, арил или гетероарил.

Термин "алкилкарбонил" в данном контексте, самостоятельно или как часть другой группы, означает алкильную группу, связанную через карбонильную группу. Алкоксикарбонильный радикал изображается формулой -C(O)R, где группа R означает линейную или разветвлённую C₁-C₆-алкильную группу, циклоалкил, арил или гетероарил.

Термин "алканоилокси" в данном контексте, самостоятельно или как часть другой группы, означает RCOO-группу, связанную одинарной связью. Радикал алканоилокси изображается формулой RCOO-, где группа R означает линейную или разветвлённую C₁-C₆-алкильную группу, циклоалкил, арил или гетероарил.

Термин "алканоиламино" в данном контексте, самостоятельно или как часть другой группы, означает RCONH- группу, связанную одинарной связью. Радикал алканоиламино изображается формулой RCONH-, где группа R означает линейную или разветвлённую C₁-C₆-алкильную группу, циклоалкил, арил или гетероарил.

Термин "арилалкил" в данном контексте, самостоятельно или как часть другой группы, означает ароматический цикл, связанный через алкильную группу (например, бензил) по описанию, приведённому выше.

Термин "арил" в данном контексте, самостоятельно или как часть другой группы, относится к моноциклическим или бициклическим ароматическим циклам, например, таким как фенил, замещённый фенил и т.п., а также группы, являющиеся конденсированными, например нафтил, фенантренил и т.п. Таким образом, арильная группа содержит по меньшей мере один цикл, включающий по меньшей мере 6 атомов, причём имеется максимально до пяти таких циклов, содержащих максимально до 20 атомов, с чередующимися (резонирующими) двойными связями между соседними углеродными атомами или соответствующими гетероатомами. Арильные группы могут, необязательно, быть замещены одной или более групп, включая, но без ограничения, галоген, такой как I, Br, F или Cl; алкил, такой, как метил, этил, пропил, алкокси, такой как метокси или этокси, гидроксильная, карбоксильная, карбамоил, алкоксикарбонил, нитро, алкенилокси, трифторметил, амино, циклоалкил, арил, гетероарил, циано, алкил $S(O)_m$ ($m=0, 1, 2$) или тиол.

Термин "ароматический" относится к циклической сопряжённой молекулярной структуре, устойчивость которой вследствие делокализации значительно превышает устойчивость локализованной структуры, такой как структура Кекуле.

Термин "амино" в данном контексте, самостоятельно или как часть другой группы, относится к $-NH_2$. Группа "амино", необязательно, может быть замещена одним или двумя заместителями, которые могут быть одинаковыми или различными, такими как алкил, арил, арилалкил, алкенил, алкинил, гетероарил, гетероарилалкил, циклогетероалкил, циклогетероарилалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, галогеналкил, гидроксилалкил, алкоксилалкил, тиоалкил, карбонил или карбоксил. В свою очередь эти заместители могут быть замещены кислотной карбоксильной группой, любым из алкильных или арильных заместителей, представленных в данном описании. Согласно некоторым вариантам аминогруппы являются замещёнными карбоксильной или карбонильной группой с образованием N-ацильных или N-карбамоильных производных.

Термин "алкилсульфонил" относится к группам формулы (SO_2) -алкил, в которых атом серы является местом связывания. Предпочтительно алкилсульфонильные группы включают C_1 - C_6 -алкилсульфонильные группы, которые содержат от 1 до 6 углеродных атомов. Метилсульфонил является примером алкилсульфонильной группы.

Термин "гетероатом" относится к любому атому, отличному от атома углерода, например N, O или S.

Термин "гетероарил" в данном контексте, самостоятельно или как часть другой группы, относится к замещённым или незамещённым ароматическим 5- или 6-членным моноциклическим группам, 9- или 10-членным бициклическим группам и 11-14-членным трициклическим группам, которые содержат по меньшей мере один гетероатом (O, S или N) по меньшей мере в одном цикле. Каждый цикл гетероарильной группы, содержащей гетероатом, может содержать один или два атома кислорода или серы или от одного до четырёх атомов азота при условии, что общее число гетероатомов в каждом цикле составляет четыре или менее, и каждый цикл содержит по меньшей мере один углеродный атом.

Термин "гетероциклический" или "гетероциклоалкил" в данном контексте, самостоятельно или как часть другой группы, относится к циклоалкильной группе (неароматической), в которой один из атомов углерода в цикле заменён на гетероатом, выбранный из O, S или N. "Гетероцикл" содержит от 1 до 3 конденсированных, линейно связанных (соединённых в виде боковых заместителей, пendants) или спирисоединённых колец, по меньшей мере одно из которых является гетероциклическим кольцом (т.е. один или более циклических атомов является гетероатомом, тогда как остальные атомы в цикле являются углеродными атомами). Гетероциклическое кольцо может быть, необязательно, замещённым, это означает, что гетероциклическое кольцо может быть замещённым по способным замещаться положениям в цикле (кольце) одной или более групп, выбранных из алкила (предпочтительно низшего алкила), гетероциклоалкила, гетероарила, алкокси (предпочтительно низшего алкокси), нитро, моноалкиламино (предпочтительно низшего алкиламино), диалкиламино (предпочтительно, алкиламино), циано, галогена, галогеналкила (предпочтительно трифторметила), алканоида, аминокарбонила, моноалкиламинокарбонила, диалкиламинокарбонила, алкиламидо (предпочтительно низшего алкиламидо), алкоксилалкила (предпочтительно низшего алкокси; низшего алкила), алкоксикарбонила (предпочтительно низшего алкоксикарбонила), алкилкарбонилокси (предпочтительно низшего алкилкарбонилокси) и арила (предпочтительно фенила), причём указанный арил, необязательно, замещён галогеном, низшей алкильной и низшей алкоксигруппой. Гетероциклическая группа обычно может связываться через любой циклический атом или через атом заместителя при условии, что результирующее соединение является устойчивым, N-связанные гетероциклические группы связываются через азотный атом компонента.

Обычно гетероциклическое кольцо содержит 1-4 гетероатома; согласно некоторым вариантам каждое гетероциклическое кольцо содержит 1 или 2 гетероатома в цикле. Как правило, каждое гетероциклическое кольцо содержит от 3 до 8 членов (атомов) в цикле (циклы, содержащие до 7 атомов в цикле, описаны в некоторых вариантах), а гетероциклы, включающие конденсированные, линейно связанные или

спиросоединённые кольца, обычно содержат от 9 до 14 циклических членов, которые состоят из углеродных атомов и содержат один, два или три гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы. Примеры "гетероциклических" или "гетероциклоалкильных" групп включают пиперазин, пиперидин, морфолин, тиоморфолин, пирролидин, имидазолидин и тиазолид.

Термин "заместитель" в данном контексте относится к молекулярному фрагменту, который ковалентно связан с атомом в данной молекуле. Например, "циклический заместитель" ("заместитель в цикле") может представлять собой группу, такую как галоген, алкильная группа, галогеналкильная группа или другая группа, обсуждаемая в настоящем документе, которая ковалентно связана с атомом (предпочтительно с атомом углерода или азота), который является циклическим атомом.

Термин "необязательно замещённый" в данном контексте означает, что арил, гетероцикл или другая группа может замещаться по одному или более способных замещаться положений одной или более групп, независимо выбранных из алкила (предпочтительно низшего алкила), алкокси (предпочтительно низшего алкокси), нитро, моноалкиламино (предпочтительно с одним-шестью углеродными атомами), диалкиламино (предпочтительно с одним-шестью углеродными атомами), циано, галогена, галогеналкила (предпочтительно трифторметила), алканоила, аминокарбонила, моноалкиламинокарбонила, диалкиламинокарбонила, алкиламидо (предпочтительно низшего алкиламидо), алкоксиалкила (предпочтительно низшего алкокси и низшего алкила), алкоксикарбонила (предпочтительно низшего алкоксикарбонила), алкилкарбонилокси (предпочтительно низшего алкилкарбонилокси) и арила (предпочтительно фенила), причём указанный арил необязательно замещён галогеном, низшей алкильной и низшей алкоксигруппой. Необязательное замещение также указано фразой "замещённый от 0 до X заместителями", где X означает максимальное число возможных заместителей. Некоторые необязательно замещённые группы замещены от 0 до 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями.

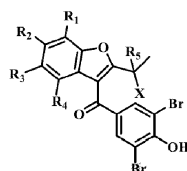
Тире ("-"), стоящее не между двумя буквами или символами, употребляется для того, чтобы указать место присоединения заместителя. Например, $-\text{CONH}_2$ связывается по атому углерода. Изображённый пунктирной линией цикл внутри гетероциклического кольца предназначен для того, чтобы показать сопряжённую систему. Связи между двумя атомами могут представлять собой одинарную связь или двойную связь.

Термин "защищенный" относится к группе в форме, модифицированной с целью предотвратить нежелательные побочные реакции по защищённому сайту. Соответствующие защитные группы для соединений по настоящему изобретению можно узнать из настоящего описания, с учётом уровня специалиста в данной области, и руководствуясь стандартными учебными пособиями, например, Greene, T.W. et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York (1999).

Следует также сказать, что в зависимости от конкретной цели заявляемые соединения можно объединять (*in vivo*, или в фармацевтической композиции, или в схеме приёма) по меньшей мере с одним дополнительным фармацевтически активным агентом, чтобы обеспечить аддитивный или синергидный терапевтический или профилактический эффект. Концентрации дополнительных фармацевтически активных ингредиентов обычно равны концентрациям или предпочтительно ниже концентраций, рекомендованных для индивидуального применения, однако полагают, что повышенные концентрации также пригодны для применения по данному изобретению.

Таким образом, заявляемые фармацевтические композиции прежде всего включают такие композиции, в которых заявляемые соединения (и, необязательно, дополнительные фармацевтически активные ингредиенты) предусматриваются вместе с подходящим носителем, при этом заявляемые соединения предпочтительно присутствуют в концентрации, эффективной для лечения или предупреждения патологического состояния или заболевания, ассоциированного с гиперурикемией.

Предмет изобретения также охватывает соединения, композиции и способы получения фармацевтической композиции для лечения патологического состояния, ассоциированного с гиперурикемией или подагрой. Заявляемые способы могут включать разработку состава для перорального применения, который содержит фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль:

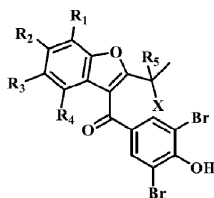


Формула I

В данном соединении или в композиции -X может означать $-\text{OH}$, $-\text{OR}$, $-\text{OC(O)R}$, $-\text{NH}_3^+$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{CHO}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COCl}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ или $-\text{I}$, где -R может означать $-\text{H}$, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -алкил или $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ замещённый алкил; где $-\text{R}_2$ может означать дейтерий или $-\text{H}$ и $-\text{R}_1$, $-\text{R}_3$, $-\text{R}_4$ и $-\text{R}_5$, каждый независимо, выбраны из $-\text{H}$, дейтерия, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -арила, замещённого $-\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -арила, $\text{C}_1\text{-C}_{14}$ -алкокси, -гидроксила, -карбоксила, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилсульфонила, -трифторметила, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ -алканоиокси, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилтио, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилсульфонила, $-\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкоксикарбонила,

$-C_2-C_6$ -алканоиламино, $-O-R_6$, $-S_2R_6$, $-SO_2-R_6$, $-NHSO_2R_6$ и $-NHCO_2R_6$, где $-R_6$ означает фенил или нафтил, и может быть, необязательно, замещён от одной до трёх групп, выбранных из $-C_1-C_6$ -алкила, $-C_6-C_{10}$ -арила, $-C_1-C_6$ -алкокси, галогена и $-C_4-C_{20}$ -гидроксигетероарила, где гетероатомы в $-C_4-C_{20}$ -гидроксигетероариле представляют собой азот или кислород.

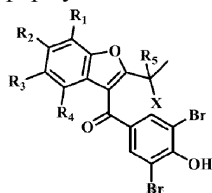
Предмет изобретения также охватывает соединения, композиции и способы получения фармацевтической композиции для лечения патологического состояния, ассоциированного с гиперурикемией или подагрой. Некоторые заявляемые способы могут включать стадию разработки состава для перорального применения, который содержит фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула I

В таких соединениях или композициях $-X$ может означать $-OH$, $-OR$, $-OC(O)R$, $-NH_3^+$, $-NO_2$, $-SO_2R$, $-CN$, $-SO_3H$, $-CHO$, $-COOH$, $-COCl$, $-CONH_2$, $-F$, $-Cl$, $-Br$ или $-I$, где $-R$ может означать $-H$, $-C_1-C_{10}$ -алкил или $-C_1-C_{10}$ -замещённый алкил; где $-R_2$ может означать $-дейтерий$ или $-H$ и $-R_1$, $-R_3$, $-R_4$ и $-R_5$, каждый независимо, выбраны из $-H$, $-дейтерия$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-C_1-C_6$ -алкила, C_6-C_{14} -арила, замещённого $-C_6-C_{14}$ -арила, C_1-C_{14} -алкокси, $-гидроксила$, $-карбоксила$, $-C_1-C_6$ -алкилсульфонила, $-трифторметила$, $-C_1-C_6$ -алканоилокси, $-C_1-C_6$ -алкилтио, $-C_1-C_6$ -алкилсульфонила, $-C_2-C_6$ -алкоксикарбонила, $-C_2-C_6$ -алканоиламино, $-O-R_6$, $-S_2R_6$, $-SO_2-R_6$, $-NHSO_2R_6$ и $-NHCO_2R_6$, где $-R_6$ может означать фенил или нафтил и может быть, необязательно, замещён от одной до трёх групп, выбранных из $-C_1-C_6$ -алкила, $-C_6-C_{10}$ -арила, $-C_1-C_6$ -алкокси и галогена, и $-C_4-C_{20}$ -гидроксигетероарила, где гетероатомы в $-C_4-C_{20}$ -гидроксигетероариле выбраны из азота или кислорода; и где соединение формулы I присутствует в терапевтически эффективном количестве для лечения патологического состояния, ассоциированного с гиперурикемией.

Далее, предмет изобретения также охватывает соединения, композиции и способы ингибирования по меньшей мере одного почечного транспортера, ответственного за реабсорбцию мочевой кислоты в почечных канальцах. Предусматриваемые способы могут включать стадию введения терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли:



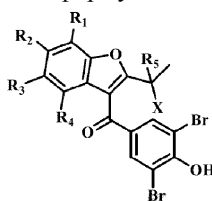
Формула I

где $-X$ означает $-OH$, $-OR$, $-OC(O)R$, $-NH_3^+$, $-NO_2$, $-SO_2R$, $-CN$, $-SO_3H$, $-CHO$, $-COOH$, $-COCl$, $-CONH_2$, $-F$, $-Cl$, $-Br$ или $-I$, где $-R$ означает $-H$, $-C_1-C_{10}$ -алкил или $-C_1-C_{10}$ -замещённый алкил; $-R_2$ означает $-дейтерий$ или $-H$ и $-R_1$, $-R_3$, $-R_4$ и $-R_5$, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из $-H$, $-дейтерия$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-C_1-C_6$ -алкила, C_6-C_{14} -арила, замещённого $-C_6-C_{14}$ -арила, C_1-C_{14} -алкокси, $-гидроксила$, $-карбоксила$, $-C_1-C_6$ -алкилсульфонила, $-трифторметила$, $-C_1-C_6$ -алканоилокси, $-C_1-C_6$ -алкилтио, $-C_1-C_6$ -алкилсульфонила, $-C_2-C_6$ -алкоксикарбонила, $-C_2-C_6$ -алканоиламино, $-O-R_6$, $-S_2R_6$, $-SO_2-R_6$, $-NHSO_2R_6$ и $-NHCO_2R_6$, где $-R_6$ означает фенил или нафтил, необязательно замещённый одной или тремя группами, выбранными из $-C_1-C_6$ -алкила, $-C_6-C_{10}$ -арила, $-C_1-C_6$ -алкокси, галогена и $-C_4-C_{20}$ -гидроксигетероарила, и при этом гетероатомы в $-C_4-C_{20}$ -гидроксигетероариле выбраны из группы, состоящей из азота и кислорода.

Согласно некоторым предлагаемым вариантам опосредование (содействие) реабсорбции мочевой кислоты в почках включает модуляцию по меньшей мере одной активности, выбранной из URAT1 активности, OAT4 активности и SGLT2 активности. Аналогично, заявители предполагают, что комбинированный состав, который включает соединение согласно изобретательскому замыслу и одно или более соединений, которое(ые) модулирует(ют) URAT1 активность, одно или более соединений, которое(ые) модулирует(ют) OAT4 активность, и/или одно или более соединений, которое(ые) модулирует(ют) SGLT2 активность, такой комбинированный состав может найти применение при лечении патологических состояний по настоящему изобретению.

Предмет изобретения также предусматривает соединения, композиции и способы лечения патологического состояния, нарушения или заболевания, опосредуемого по меньшей мере одним почечным транспортером, отвечающим за реабсорбцию мочевой кислоты в почечных канальцах. Заявляемые способы могут включать стадию введения эффективного количества композиции, содержащей фармацевти-

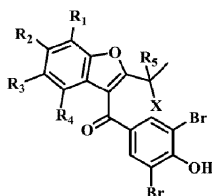
чески приемлемый носитель и соединение формулы I или его фармацевтически приемлемой соли:



Формула I

где -X означает -OH, -OR, -OC(O)R, -NH₃⁺, -NO₂, -SO₂R, -CN, -SO₃H, -CHO, -COOH, -COCl, -CONH₂, -F, -Cl, -Br или -I, где -R означает -H, -C₁-C₁₀-алкил или -C₁-C₁₀-замещённый алкил; -R₂ означает -дейтерий или -H и -R₁, -R₃, -R₄ и -R₅, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из -H, -дейтерия, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C₁-C₆-алкила, C₆-C₁₄-арила, замещённого -C₆-C₁₄-арила, C₁-C₁₄-алкокси, -гидроксила, -карбоксила, -C₁-C₆-алкилсульфонилла, -трифторметила, -C₁-C₆-алканоилокси, -C₁-C₆-алкилтио, -C₁-C₆-алкилсульфонилла, -C₂-C₆-алкоксикарбонила, -C₂-C₆-алканоиламино, -O-R₆, -S₂R₆, -SO₂-R₆, -NHSO₂R₆ и -NHCO₂R₆, где -R₆ означает фенил или нафтил, необязательно замещённый одной или тремя группами, выбранными из -C₁-C₆-алкила, -C₆-C₁₀-арила, -C₁-C₆-алкокси, галогена и -C₄-C₂₀-гидроксигетероарила, и при этом гетероатомы в -C₄-C₂₀-гидроксигетероариле выбраны из группы, состоящей из азота и кислорода.

Предмет изобретения также предусматривает соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула I

В таком соединении -X может означать -OH, -OR, -OC(O)R, -NH₃⁺, -NO₂, -SO₂R, -CN, -SO₃H, -CHO, -COOH, -COCl, -CONH₂, -F, -Cl, -Br или -I, где -R может означать -H, -C₁-C₁₀-алкил или -C₁-C₁₀-замещённый алкил; где -R₂ может означать -дейтерий или -H и -R₁, -R₃, -R₄ и -R₅, каждый независимо, выбраны из -H, -дейтерия, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C₁-C₆-алкила, C₆-C₁₄-арила, замещённого -C₆-C₁₄-арила, C₁-C₁₄-алкокси, -гидроксила, -карбоксила, -C₁-C₆-алкилсульфонилла, -трифторметила, -C₁-C₆-алканоилокси, -C₁-C₆-алкилтио, -C₁-C₆-алкилсульфонилла, -C₂-C₆-алкоксикарбонила, -C₂-C₆-алканоиламино, -O-R₆, -S₂R₆, -SO₂-R₆, -NHSO₂R₆ и -NHCO₂R₆, где -R₆ может означать фенил или нафтил и может быть, необязательно, замещён от одной до трёх групп, выбранных из -C₁-C₆-алкила, -C₆-C₁₀-арила, -C₁-C₆-алкокси, галогена и -C₄-C₂₀-гидроксигетероарила, и где гетероатомы в -C₄-C₂₀-гидроксигетероариле означают азот или кислород.

Предмет изобретения также предусматривает применение соединения, представленного выше, для получения лекарственного средства. Согласно некоторым предлагаемым вариантам данное соединение присутствует в количестве, эффективном для лечения патологического состояния, ассоциированного с гиперурикемией или подагрой. Соединение, представленное выше, можно также применять для лечения патологического состояния, ассоциированного с гиперурикемией. Помимо этого, или в качестве альтернативы, соединение, представленное выше, можно применять для модуляции URAT1 активности у человека. Далее, также рассматривается, что соединение, представленное выше, можно применять для лечения или предупреждения нарушения или заболевания, опосредуемое URAT1 активностью.

Используемые в нижеприведённом документе и в формуле изобретения значения (элементы), выраженные в единственном числе, включают ссылку на множественное число, если контекст чётко не указывает иное. Также используемый в настоящем описании предлог "в" включает "в" и "на", если контекст чётко не диктует иное.

Также предполагается, что используемый в настоящем описании термин "связанный (соединённый) с" включает как непосредственное связывание (соединение) (при котором два элемента, которые связаны друг с другом, находятся в (непосредственном) контакте друг с другом), так и не прямое (косвенное) связывание (при котором между двумя элементами расположен по меньшей мере один дополнительный элемент). Таким образом, термины "присоединённый к" и "соединённый с" применяются в качестве синонимов.

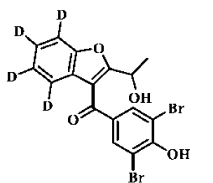
В некоторых вариантах числа, выражающие количества ингредиентов, характеристики, такие как концентрация, условия реакций и т.п., используемые для того, чтобы описать и заявить определённые варианты изобретения, в некоторых случаях следует считать модифицированными с помощью термина "около". Соответственно, согласно некоторым вариантам числовые параметры, представленные в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения, являются приближёнными значениями, которые могут меняться в зависимости от нужных свойств, которые следует стараться получить в конкретном

варианте. Согласно некоторым вариантам числовые параметры следует интерпретировать с учётом числа подтверждённых значащих цифр и с использованием обычных методов округления. Несмотря на то, что числовые интервалы и параметры, отражающие широкий объём настоящего изобретения, являются приближёнными значениями, числовые значения, представленные в конкретных примерах, даются настолько точно, насколько это достижимо на практике. Числовые значения, представленные в некоторых вариантах изобретения, могут содержать определённые погрешности, неизбежно возникающие вследствие стандартного отклонения в процессе соответствующих опытных измерений. Кроме того, и если контекст не диктует иное, следует понимать, что все интервалы, представленные в настоящем документе, включают их конечные (граничные) значения, а неограничивающие интервалы включают только коммерчески (экономически) приемлемые значения. Аналогично, следует считать, что все перечни значений включают промежуточные значения, если контекст не диктует иное.

Из сказанного следует, что, в частности, раскрываются соединения, композиции и способы для лечения гиперурикемии или подагры. Однако специалистам должно быть ясно, что в пределах изобретательского замысла, помимо уже описанных, возможны ещё многие модификации. Следовательно, предмет изобретения не следует ограничивать ничем, кроме сущности изобретения. Кроме того, при толковании изобретения все термины следует интерпретировать наиболее широко, насколько это возможно в соответствии с контекстом. В частности, термины "содержит" и "содержащий" следует толковать, как относящиеся к неисключающим элементам, компонентам или стадиям, указывая на то, что элементы, компоненты или стадии, на которые даётся отсылка, могут присутствовать, или применяться, или объединяться с другими элементами, компонентами или стадиями, которые не даются явным образом в виде отсылок.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представляющее собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Композиция для лечения гиперурикемии или подагры, содержащая соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль в терапевтически эффективном количестве и фармацевтически приемлемый носитель.

3. Применение соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения гиперурикемии или подагры.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2