

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202193092 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.04.20

(51) Int. Cl. A61K 31/433 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.05.13

(54) СОЕДИНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОДАГРЫ ИЛИ ГИПЕРУРИКЕМИИ

(31) 62/847,519

(32) 2019.05.14

(33) US

(86) PCT/US2020/032725

(87) WO 2020/232156 2020.11.19

(71) Заявитель:
АРТРОСИ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:

Янь Шуьнци, Йех Литайн, Янь
Жунцзы, Шэнь Цзэньцун (US)

(74) Представитель:

Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Прищепный С.В.,
Джермакян Р.В., Парамонова К.В.,
Христофоров А.А., Угрюмов В.М.,
Костюшенкова М.Ю. (RU)

(57) В настоящем документе описан (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7-d₃)метанон или его фармацевтически приемлемая соль или сольват и способы лечения или предотвращения подагры или гиперурикемии, включающие введение соединения.

A1

202193092

202193092

A1

СОЕДИНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОДАГРЫ ИЛИ ГИПЕРУРИКЕМИИ

Описание

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА

[0001] По данной заявке испрашивается приоритет по Предварительной Заявке США № 62/847,519, поданной 14 мая 2019 г., которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

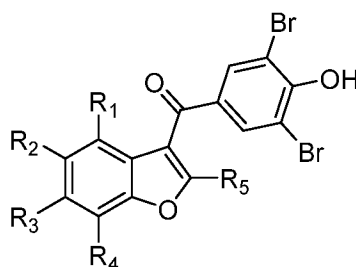
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Гиперурикемия вызывается чрезмерным производством или недостаточным выделением мочевой кислоты и считается причинным фактором ряда заболеваний, которые значительно ухудшают качество жизни. Например, гиперурикемия считается причинным фактором подагры - наиболее распространенной формы воспалительного артрита, характеризующейся сильной болью и болезненностью в суставах, вызванной накоплением кристаллов уратов. Идентификация лекарственного средства от подагры/гиперурикемии, эффективного для снижения уровня мочевой кислоты в сыворотке (sUA) с пониженной токсичностью, представляет собой неудовлетворенную медицинскую потребность, которая окажет благотворное влияние на пациентов.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] В одном аспекте описанное в настоящем документе представляет собой соединение, которое представляет собой (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7-*d*₃)метанон или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0004] В другом аспекте описанное в настоящем документе представляет собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (I);

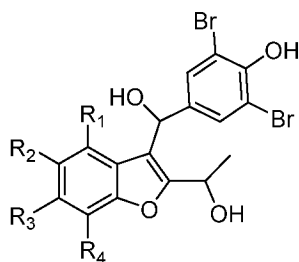
в которой:

R_1 , R_2 , R_3 и R_4 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, гидроксигруппы и метоксигруппы; где по меньшей мере один из R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляет собой дейтерий; и

R_5 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{OH})$ или $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2(\text{OH})$.

[0005] В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где по меньшей мере два из R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляют собой дейтерий. В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где по меньшей мере три из R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляют собой дейтерий. В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляют собой дейтерий. В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R_5 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_3$. В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R_5 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{OH})$. В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R_5 представляет собой $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2(\text{OH})$.

[0006] В другом аспекте описанное в настоящем документе представляет собой соединение Формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват:



Формула (II);

в которой:

R_1 , R_2 , R_3 и R_4 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, гидроксигруппы и метоксигруппы; где по меньшей мере один из R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляет собой дейтерий;

[0007] В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где по меньшей мере два из R₁, R₂, R₃ и R₄ представляют собой дейтерий. В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где по меньшей мере три из R₁, R₂, R₃ и R₄ представляют собой дейтерий. В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где по меньшей мере один из R₁, R₂, R₃ и R₄ представляет собой гидроксильную группу.

[0008] В другом аспекте описанное в настоящем документе представляет собой способ лечения или предотвращения гиперурикемии или подагры у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7-

*d*₃)метанона или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, описанных в настоящем документе. В другом аспекте описанное в настоящем документе представляет собой способ лечения или предотвращения гиперурикемии или подагры у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или (II), описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах выполнения изобретения предложен способ лечения или предотвращения гиперурикемии у нуждающегося в этом индивидуума. В некоторых вариантах выполнения изобретения предложен способ лечения гиперурикемии у нуждающегося в этом индивидуума. В некоторых вариантах выполнения изобретения предложен способ предотвращения гиперурикемии у нуждающегося в этом индивидуума. В некоторых вариантах выполнения изобретения предложен способ предотвращения подагры у нуждающегося в этом индивидуума. В некоторых вариантах выполнения изобретения предложен способ лечения подагры у нуждающегося в этом индивидуума. В некоторых вариантах выполнения изобретения предложен способ предотвращения подагры у нуждающегося в этом индивидуума. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7-*d*₃)метанона или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата составляет от около 3 мг до около 1500 мг. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7-*d*₃)метанона или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата составляет от около 3 мг до около 600 мг. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество

(3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанона или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата составляет от около 5 мг до около 300 мг. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанона или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата составляет от около 10 мг до около 200 мг. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанона или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата составляет от около 10 мг до около 100 мг. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанона или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата вводят перорально. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанона или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата принимают с пищей. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанона или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата принимают без еды. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанона или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата вводят индивидууму один раз в день. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанона или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата вводят индивидууму два раза в день. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанона или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата вводят с по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим агентом. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанона или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата вводят с ингибитором ксантиноксидазы. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанона или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата вводят с ингибитором ксантиноксидазы,

выбранным из аллопуринола, оксипуринола, фебуксостата, топироксостата и инозитола. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанона или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата вводят с ингибитором натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (SGLT2). В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанона или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата вводят с ингибитором SGLT2, выбранным из канаглифлозина, дапаглифлозина, эмпаглифлозина, эмпаглифлозина/линаглиптина, эмпаглифлозина/метформина и дапаглифлозина/метформина. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанона или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата вводят с ингибитором ксантиноксидазы и ингибитором SGLT2. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанона или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата вводят с ингибитором ксантиноксидазы и ингибитором SGLT2, где ингибитор ксантиноксидазы выбран из аллопуринола, оксипуринола, фебуксостата, топироксостата и инозитола, а ингибитор SGLT2 выбран из канаглифлозина, дапаглифлозина, эмпаглифлозина, эмпаглифлозина/линаглиптина, эмпаглифлозина/метформина и дапаглифлозина/метформина.

[0009] В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанон или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один неактивный ингредиент, выбранный из фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и эксципиентов.

[0010] В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую соединение Формулы (I) или (II), описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один неактивный ингредиент, выбранный из фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и эксципиентов.

[0011] В другом аспекте представлена фармацевтическая композиция для лечения или предотвращения гиперурикемии или подагры, где фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанона или его фармацевтически приемлемой

соли или сольвата и по меньшей мере один неактивный ингредиент, выбранный из фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и эксципиентов. В другом аспекте представлена фармацевтическая композиция для лечения или профилактики гиперурикемии или подагры, где фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество соединения Формулы (I) или (II), описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и по меньшей мере один неактивный ингредиент, выбранный из фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и эксципиентов. В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой фармацевтическую композицию для лечения или предотвращения гиперурикемии у нуждающегося в этом индивидуума. В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой фармацевтическую композицию для лечения гиперурикемии у нуждающегося в этом индивидуума. В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой фармацевтическую композицию для предотвращения гиперурикемии у нуждающегося в этом индивидуума. В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой фармацевтическую композицию для предотвращения подагры у нуждающегося в этом индивидуума. В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой фармацевтическую композицию для лечения или предотвращения подагры у нуждающегося в этом индивидуума. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7-*d*₃)метанона, соединения Формулы (I), или соединения Формулы (II), или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата составляет от около 3 мг до около 1500 мг. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7-*d*₃)метанона, соединения Формулы (I), или соединения Формулы (II), или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата составляет от около 3 мг до около 600 мг. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7-*d*₃)метанона, соединения Формулы (I), или соединения Формулы (II), или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата составляет от около 5 мг до около 300 мг. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7-*d*₃)метанона, соединения Формулы (I), или соединения Формулы (II), или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата

составляет от около 10 мг до около 200 мг. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанона, соединения Формулы (I), или соединения Формулы (II), или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата составляет от около 10 мг до около 100 мг. В некоторых вариантах выполнения изобретения фармацевтическую композицию (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанона, соединения Формулы (I), или соединения Формулы (II), или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата составляют для перорального, внутривенного, внутримышечного или подкожного введения. В некоторых вариантах выполнения изобретения фармацевтическую композицию (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанона, соединения Формулы (I), или соединения Формулы (II), или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата составляют для перорального введения. В некоторых вариантах выполнения изобретения фармацевтическую композицию (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанона, соединения Формулы (I), или соединения Формулы (II), или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата принимают с едой. В некоторых вариантах выполнения изобретения фармацевтическую композицию (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанона, соединения Формулы (I), или соединения Формулы (II), или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата принимают без еды. В некоторых вариантах выполнения изобретения фармацевтическую композицию (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанона, соединения Формулы (I), или соединения Формулы (II), или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата вводят индивидууму один раз в день. В некоторых вариантах выполнения изобретения фармацевтическую композицию (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанона, соединения Формулы (I), или соединения Формулы (II), или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата вводят индивидууму два раза в день. В некоторых вариантах выполнения изобретения фармацевтическая композиция (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанона, соединения Формулы (I), или соединения Формулы (II), или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата содержит по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент. В некоторых вариантах выполнения изобретения фармацевтическая композиция (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанона,

соединения Формулы (I), или соединения Формулы (II), или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата дополнительно содержит ингибитор ксантиноксидазы. В некоторых вариантах выполнения изобретения фармацевтическая композиция (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7-*d*₃)метанона, соединения Формулы (I), или соединения Формулы (II), или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата содержит ингибитор ксантиноксидазы, выбранный из аллопуринола, оксипуринола, фебуксостата, топироксостата и инозитола. В некоторых вариантах выполнения изобретения фармацевтическая композиция (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7-*d*₃)метанона, соединения Формулы (I), или соединения Формулы (II), или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата дополнительно содержит ингибитор SGLT2. В некоторых вариантах выполнения изобретения фармацевтическая композиция (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7-*d*₃)метанона, соединения Формулы (I), или соединения Формулы (II), или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата дополнительно содержит ингибитор SGLT2, выбранный из канаглифлозина, дапаглифлозина, эмпаглифлозина, эмпаглифлозина/линаглиптина, эмпаглифлозина/метформина и дапаглифлозина/метформина. В некоторых вариантах выполнения изобретения фармацевтическая композиция (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7-*d*₃)метанона, соединения Формулы (I), или соединения Формулы (II), или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата дополнительно содержит ингибитор ксантиноксидазы и ингибитор SGLT2. В некоторых вариантах выполнения изобретения фармацевтическая композиция (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7-*d*₃)метанона, соединения Формулы (I), или соединения Формулы (II), или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата дополнительно содержит ингибитор ксантиноксидазы и ингибитор SGLT2, где ингибитор ксантиноксидазы выбран из аллопуринола, оксипуринола, фебуксостата, топироксостата и инозитола, а ингибитор SGLT2 выбран из канаглифлозина, дапаглифлозина, эмпаглифлозина, эмпаглифлозина/линаглиптина, эмпаглифлозина/метформина и дапаглифлозина/метформина.

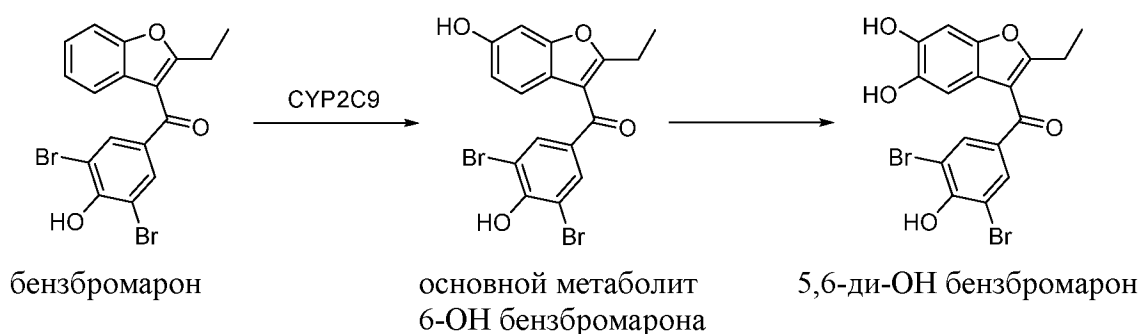
ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[0012] Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в настоящем описании, включены в настоящий документ посредством ссылки в степени, применимой и относящейся к той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или

патентная заявка были специально и индивидуально указаны для включения посредством ссылки.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0013] Бензбромарон представляет собой урикозурическое средство, эффективное для снижения уровня мочевой кислоты в сыворотке sUA и лечения подагры. Было обнаружено, что терапия с использованием бензбромарона может приводить к снижению sUA даже после однократного приема и продолжать снижать после нескольких доз, и что хроническая терапия может довести sUA до целевых уровней <6 мг/дл. Однако у некоторых пациентов бензбромарон вызывает гепатотоксичность. У значительной части этих пациентов развилась острая печеночная недостаточность, что привело к смерти или экстренной трансплантации печени. В результате бензбромарон никогда не был одобрен для использования в Соединенных Штатах. Кроме того, гепатотоксичность бензбромарона привела к его отмене в Европе в 2003 году. Бензбромарон превращается в реактивные метаболиты под действием CYP2C9. Бензбромарон метаболизируется до 5,6-дигидроксибензбромарона через 6-ОН бензбромарона под действием CYP2C9 с последующим окислением 5,6-дигидроксибензбромарона до реактивного орто-хинонового производного. Считается, что механизм гепатотоксичности бензбромарона является результатом его метаболизма в печени под действием CYP2C9 и возможного влияния 6-ОН бензбромарона и его дальнейших метаболитов на функцию митохондрий (Iwamura et al., Drug Metabolism and Disposition, 2011, 39, 838-846; Uchida et al., Drug Metab. Pharmacokinet., 2010, 25, 605-610).

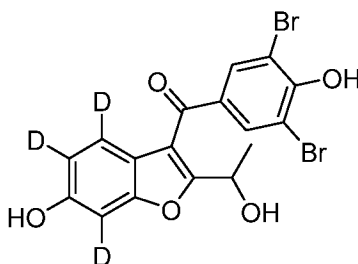


[0014] В настоящем документе описан (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанон (Соединение 1), активный метаболит (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)метанона.

Соединение 1

[0015] В одном варианте выполнения изобретение представляет собой (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанон.

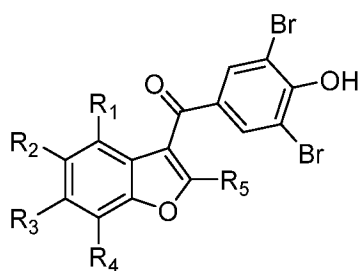
«Соединение 1» или «(3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанон» относится к соединению со следующей структурой:



[0016] В некоторых вариантах выполнения изобретения Соединение 1 претерпевает метаболизм фазы II. В некоторых вариантах выполнения изобретения Соединение 1 глюкуронидировано. В некоторых вариантах выполнения изобретения Соединение 1 образует сульфатный конъюгат.

Соединения Формулы (I)

[0017] В некоторых вариантах выполнения изобретения описанное в настоящем документе представляет собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват:



Формула (I);

в которой:

R_1 , R_2 , R_3 и R_4 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, гидроксигруппы и метоксигруппы; где по меньшей мере один из R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляет собой дейтерий; и

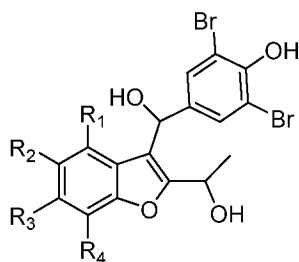
R_5 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{OH})$ или $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2(\text{OH})$.

[0018] В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где каждый из R_1 , R_2 , R_3 и R_4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и дейтерия. В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где каждый из R_1 , R_2 , R_3 и R_4 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, гидроксигруппы и метоксигруппы. В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где каждый из R_1 , R_2 , R_3 и R_4 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и гидроксигруппы. В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где по меньшей мере два из R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляют собой дейтерий. В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где по меньшей мере три из R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляют собой дейтерий. В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляют собой дейтерий. В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R_5 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_3$. В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R_5 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{OH})$. В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R_5 представляет собой $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2(\text{OH})$.

[0019] В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) претерпевает метаболизм фазы II. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) глюкуронидировано. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) образует сульфатный конъюгат.

Соединения Формулы (II)

[0020] В некоторых вариантах выполнения изобретения описанное в настоящем документе представляет собой соединение Формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват:



Формула (II);

в которой:

R₁, R₂, R₃ и R₄ каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, гидроксид и метокси; где по меньшей мере один из R₁, R₂, R₃ и R₄ представляет собой дейтерий.

[0021] В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где каждый из R₁, R₂, R₃ и R₄ независимо выбран из группы, состоящей из водорода и дейтерия. В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где каждый из R₁, R₂, R₃ и R₄ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, гидроксид и метокси. В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где каждый из R₁, R₂, R₃ и R₄ независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия и гидроксид. В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где по меньшей мере два из R₁, R₂, R₃ и R₄ представляют собой дейтерий. В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где по меньшей мере три из R₁, R₂, R₃ и R₄ представляют собой дейтерий. В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где по меньшей мере один из R₁, R₂, R₃ и R₄ представляет собой гидроксид. В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой соединение Формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R₁, R₂, R₃ и R₄ представляют собой дейтерий.

[0022] В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (II) претерпевает метаболизм фазы II. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (II) глюкуронидировано. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (II) образует сульфатный конъюгат.

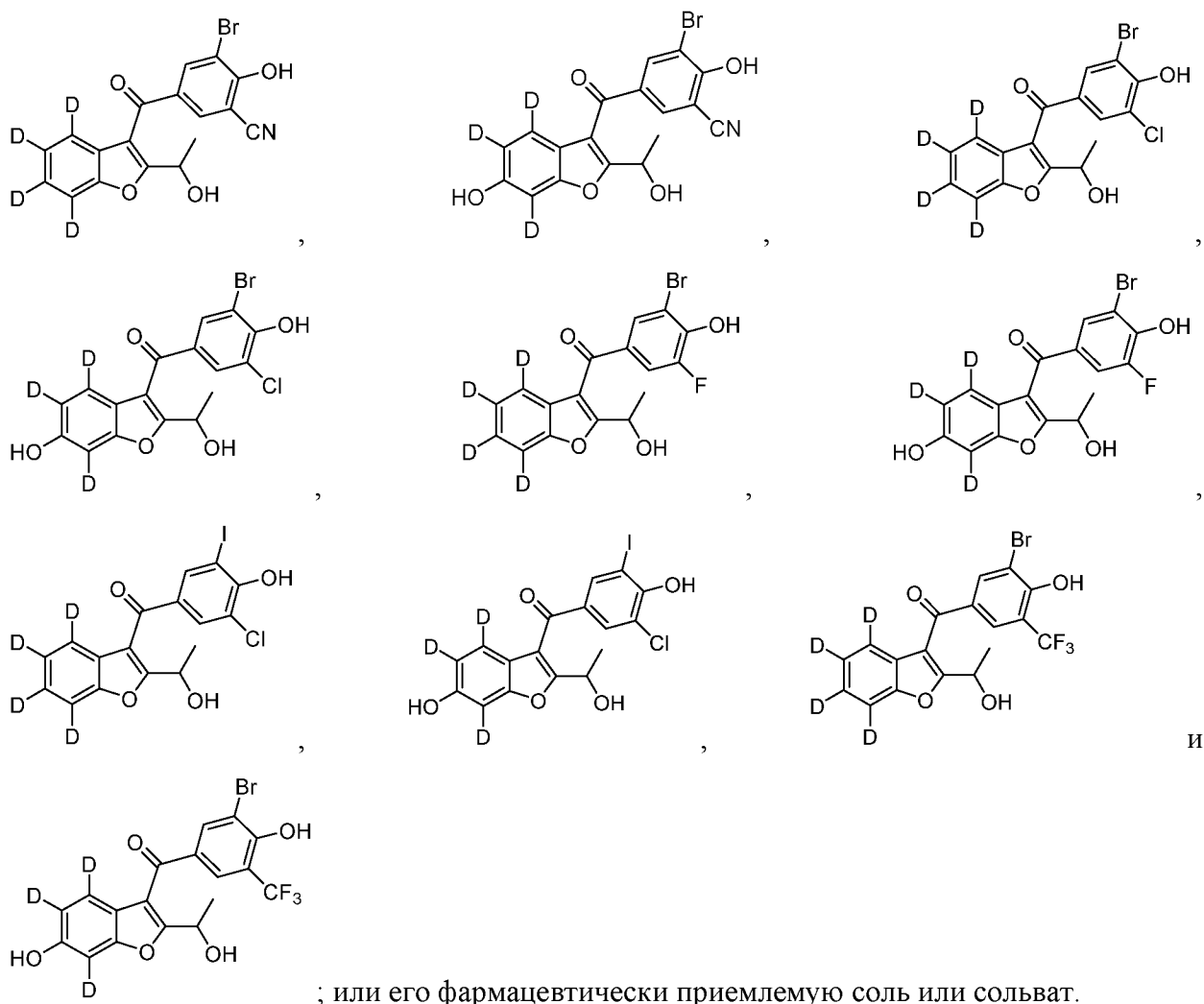
[0023] В некоторых вариантах выполнения изобретения Соединение 1 включает формы присоединения растворителя (сольваты). В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или (II), описанное в настоящем документе, включает формы присоединения растворителя (сольваты). Сольваты содержат либо стехиометрическое, либо нестехиометрическое количества растворителя и образуются в процессе образования продукта или выделения с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол, метанол, трет-бутилметилвый эфир (MTBE), диизопропиловый эфир (DIPE), этилацетат, изопропилацетат, изопропиловый спирт, метилизобутилкетон (MIBK), метилэтилкетон (МЕК), ацетон, нитрометан, тетрагидрофуран (THF), дихлорметан (DCM), диоксан, гептаны, толуол, анизол, ацетонитрил и подобными. В некоторых вариантах выполнения изобретения сольваты образуются с использованием, но без ограничения, растворителя(ей) Класа 3. В некоторых вариантах выполнения изобретения сольваты образуются с использованием, но без ограничения, растворителя(ей) Класа 2. Категории растворителей определены, например, на Международной Конференции по Гармонизации Технических Требований к Регистрации Лекарственных Средств для Использования Человеком (ICH), «Impurities: Guidelines for Residual Solvents Q3C(R6),» (October 2016). Гидраты образуются, когда растворителем является вода, или алкоголяты образуются, когда растворителем является спирт.

[0024] В некоторых вариантах выполнения изобретения Соединение 1 включает фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или (II), описанное в настоящем документе, включает фармацевтически приемлемую соль.

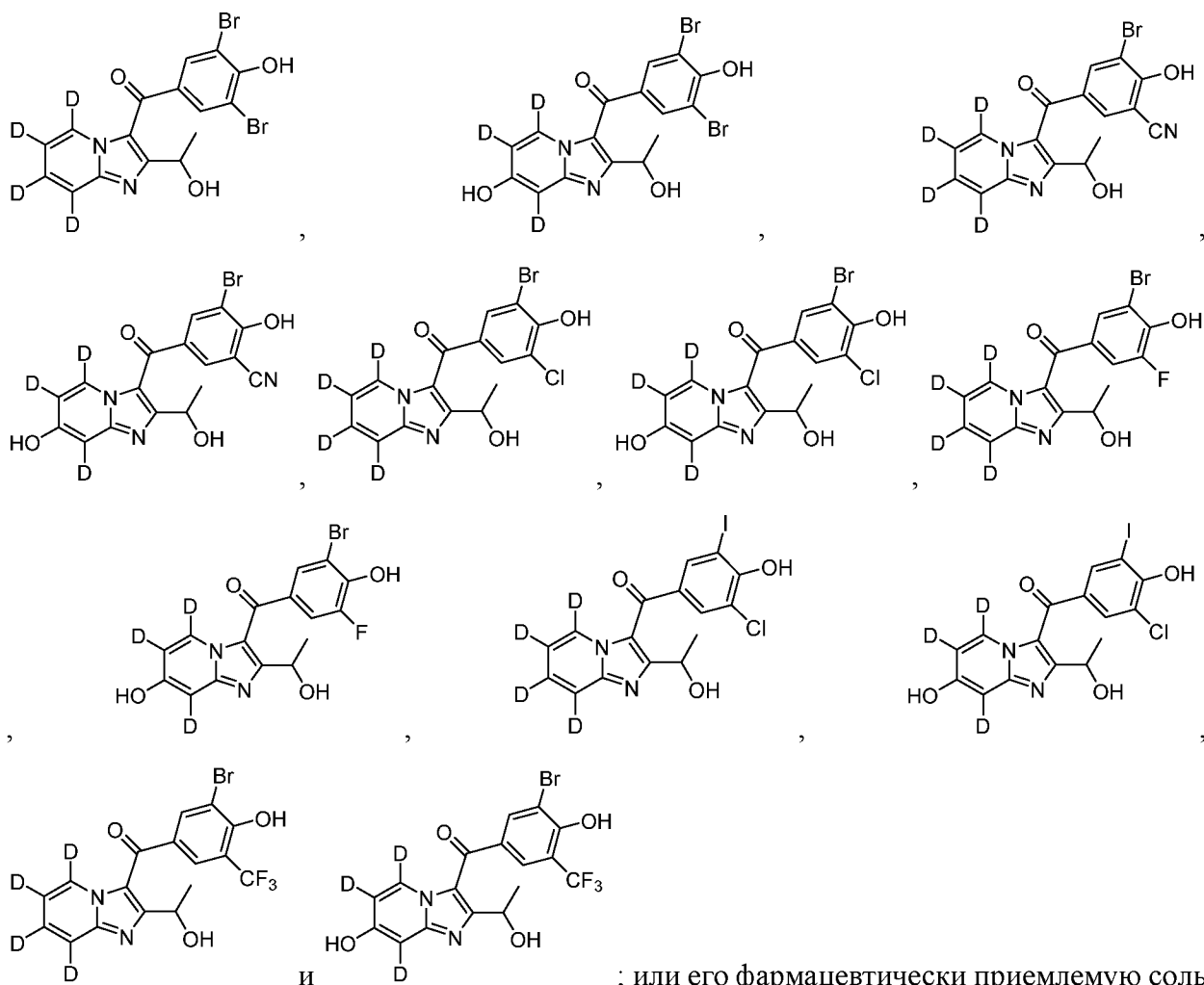
[0025] В других вариантах выполнения изобретения Соединение 1 получают в различных формах, включая, но не ограничиваясь ими, аморфную фазу, кристаллические формы, измельченные формы и формы наночастиц. В других вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или (II) получают в различных формах, включая, но не ограничиваясь ими, аморфную фазу, кристаллические формы, измельченные формы и формы наночастиц.

[0026] Без намерения быть связанными с какой-либо конкретной теорией, определенные твердые формы характеризуются физическими свойствами, *напр.*, стабильностью, растворимостью и скоростью растворения, подходящими для фармацевтических и терапевтических лекарственных форм. Более того, не желая быть связанными с какой-либо конкретной теорией, определенные твердые формы характеризуются физическими свойствами (*напр.*, плотностью, сжимаемостью, твердостью, морфологией, расщеплением, липкостью, растворимостью, водопоглощением, электрическими свойствами, термическим

поведением, реакционной способностью в твердом состоянии, физической стабильностью и химической стабильностью), влияющими на конкретные процессы (*напр.*, выход, фильтрацию, промывку, сушку, измельчение, смешивание, таблетирование, текучесть, растворение, составление и лиофилизацию), которые делают определенные твердые формы подходящими для производства твердой дозированной формы. Такие свойства могут быть определены с использованием конкретных аналитических химических методик, включая твердотельные аналитические методы (*напр.*, дифракцию рентгеновских лучей, микроскопию, спектроскопию и термический анализ), как описано в настоящем документе. [0027] В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой соединение, выбранное из:

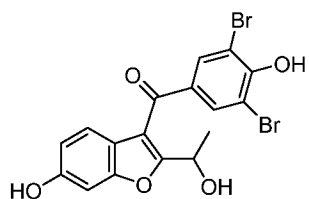


[0028] В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой соединение, выбранное из:

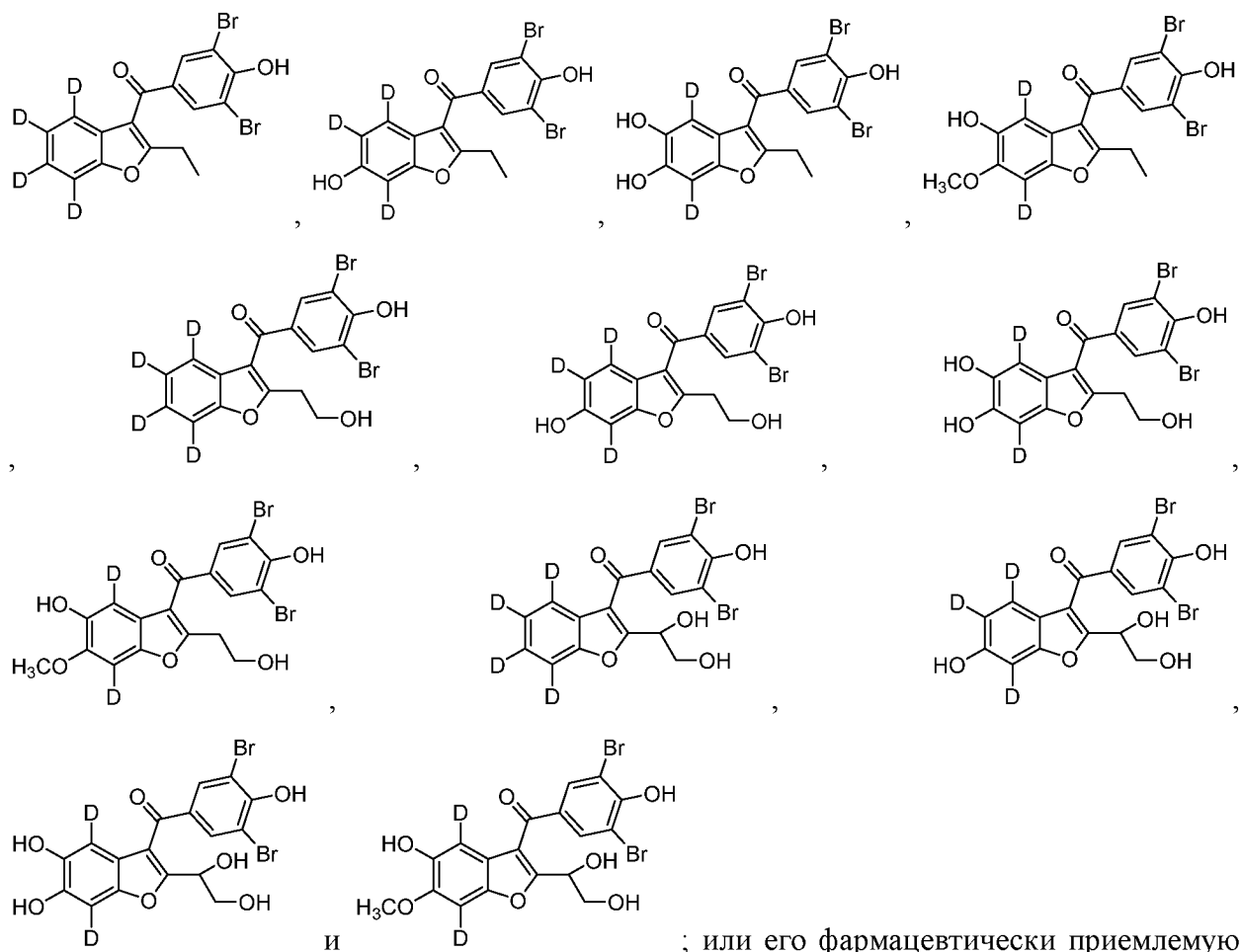


или сольват.

[0029] В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой соединение следующей структуры:

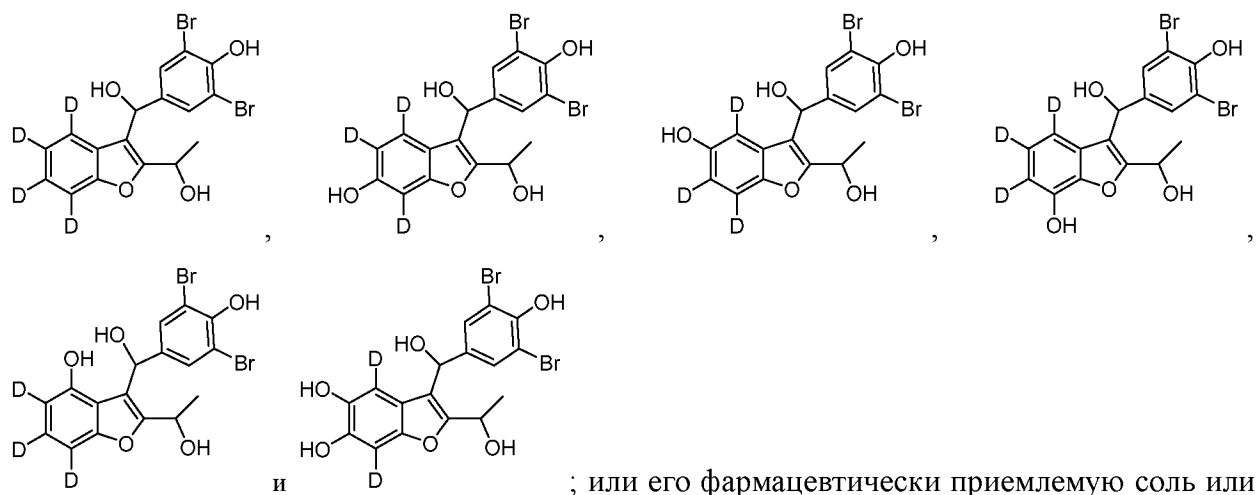


[0030] В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой соединение, выбранное из:



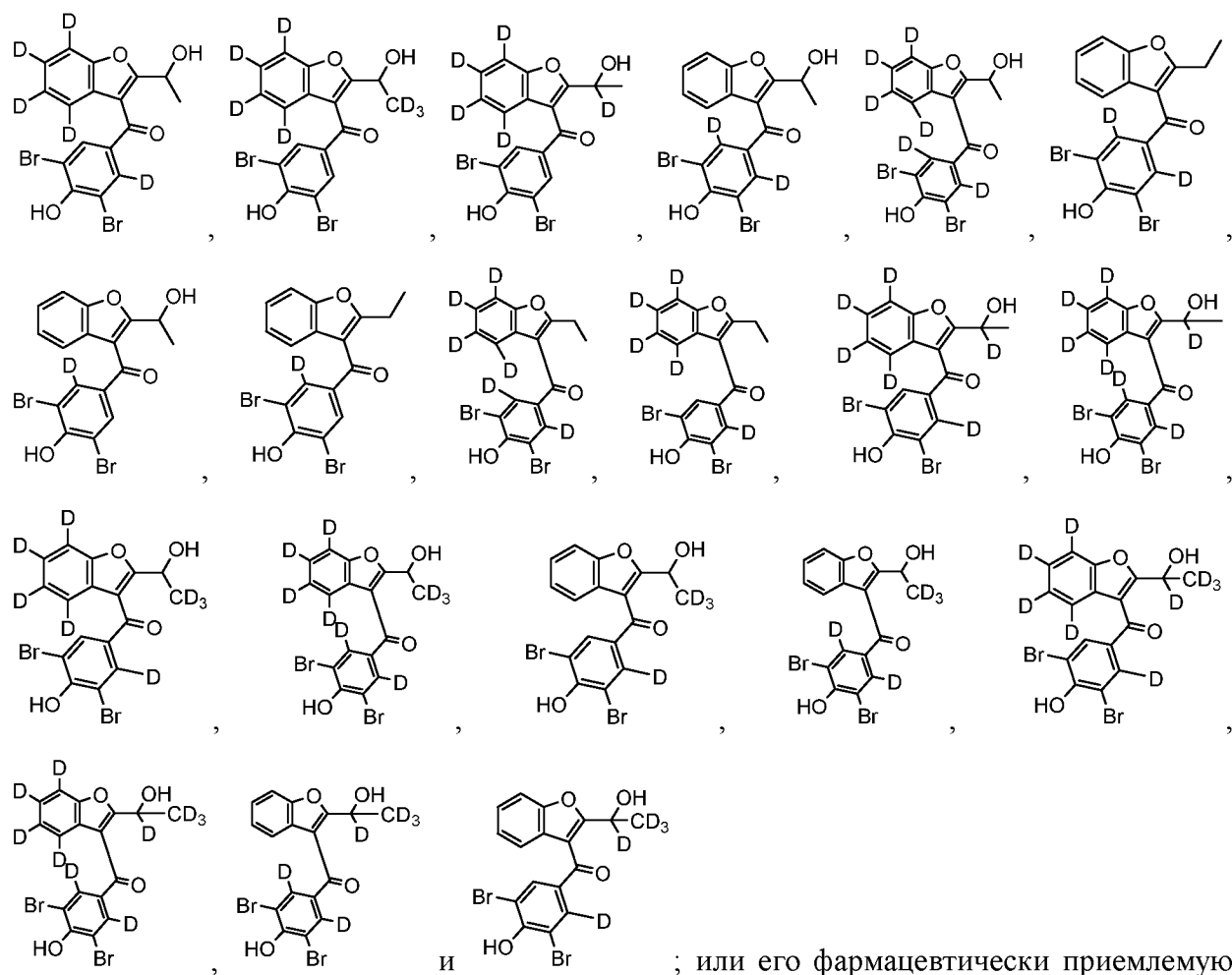
соль или сольват.

[0031] В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой соединение, выбранное из:



сольват.

[0032] В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой соединение, выбранное из:



соль или сольват.

Определенная Терминология

[0033] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой принадлежит заявленный предмет изобретения. Следует понимать, что предшествующее общее описание и последующее подробное описание являются только примерными и пояснительными и не ограничивают какой-либо заявленный предмет изобретения. В этой заявке использование единственного числа включает множественное число, если специально не указано иное. Следует отметить, что, как используется в описании и прилагаемой формуле, формы единственного числа «а», «ап» и «the» включают ссылки на множественное число, если контекст явно не диктует иного. В этой заявке использование «или» означает «и/или», если не указано иное. Кроме того, использование термина «включая», а также других форм, таких как «включают», «включает» и «включено», не является ограничивающим. Термин «содержащий» (и связанные с ним термины, такие как «содержать», или «содержит», или «имеющий», или «включающий») не предназначен для исключения того, что в других определенных вариантах выполнения изобретения, например, варианте выполнения любой композиции

вещества, композиции, способа или процесса или тому подобного, описанных в настоящем документе, могут «состоять из» или «состоять по существу из» описанных признаков. Термин «около» при обращении к числу или числовому диапазону означает, что указанное число или числовой диапазон является приблизительным в пределах экспериментальной изменчивости (или в пределах статистической экспериментальной ошибки), и, таким образом, число или числовой диапазон могут варьироваться от 1% до 15% от указанного числа или числового диапазона.

[0034] Заголовки разделов, используемые в настоящем документе, предназначены только для организационных целей и не должны рассматриваться как ограничение описываемого предмета. Все документы или части документов, процитированные в заявке, включая, но не ограничиваясь ими, патенты, заявки на патенты, статьи, книги, руководства и трактаты, настоящим полностью включены посредством ссылки.

[0035] Термин «приемлемый» или «фармацевтически приемлемый» в отношении состава, композиции или ингредиента, как используется в настоящем документе, означает отсутствие стойкого вредного воздействия на общее состояние здоровья субъекта, которого лечат, или не отменяет биологическую активность или свойства соединения, и является относительно нетоксичным.

[0036] Используемый в настоящем документе термин «облегчение» симптомов конкретного заболевания, расстройства или состояния путем введения конкретного соединения или фармацевтической композиции относится к любому уменьшению тяжести, задержке начала, замедлению прогрессирования или сокращению продолжительности, будь то постоянные или временные, продолжительные или преходящие, которые могут быть благодаря введению соединения или композиции или связаны с ним.

[0037] «Биодоступность» относится к проценту дозированного Соединения 1, которое доставляется в общий кровоток исследуемого животного или человека. Общая экспозиция ($AUC_{(0-\infty)}$) лекарственного средства при внутривенном введении обычно определяется как 100% биодоступность ($F\%$). «Пероральная биодоступность» относится к степени, с которой Соединение 1 всасывается в общий кровоток при пероральном приеме фармацевтической композиции по сравнению с внутривенной инъекцией.

[0038] «Концентрация в плазме крови» относится к концентрации Соединения 1 в компоненте плазмы крови субъекта. Понятно, что концентрация Соединения 1 в плазме может значительно различаться между субъектами из-за вариабельности в отношении метаболизма и/или возможных взаимодействий с другими терапевтическими агентами. В соответствии с одним вариантом выполнения изобретения, раскрытым в настоящем документе, концентрация Соединения 1 в плазме крови может варьироваться от субъекта к

субъекту. Аналогичным образом, такие значения, как максимальная концентрация в плазме ($C_{\max}$), или время достижения максимальной концентрации в плазме ($T_{\max}$), или общая площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени ($AUC_{(0-\infty)}$) могут варьироваться от субъекта к субъекту. Из-за этой вариабельности количество, необходимое для образования «терапевтически эффективного количества» Соединения 1, может варьироваться от субъекта к субъекту.

[0039] Термины «совместное введение» или подобные, используемые в настоящем документе, предназначены для охвата введения выбранных терапевтических агентов одному пациенту и предназначены для включения режимов лечения, при которых агенты вводятся одним и тем же или разным путем введения или вводятся в одно и то же или разное время.

[0040] Используемые в настоящем документе термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относятся к достаточному количеству вводимого агента или соединения, которое облегчит до некоторой степени один или более симптомов заболевания или состояния, которое лечат. Результатом может быть уменьшение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. Например, «эффективное количество» для терапевтических применений представляет собой количество композиции, включающей соединение, описанное в настоящем документе, необходимое для обеспечения клинически значимого уменьшения симптомов заболевания без чрезмерных неблагоприятных побочных эффектов. Подходящее «эффективное количество» в любом индивидуальном случае может быть определено с использованием таких методик, как исследование увеличения дозы. Термин «терапевтически эффективное количество» включает, например, профилактически эффективное количество. «Эффективное количество» раскрытого в настоящем документе соединения представляет собой количество, эффективное для достижения желаемого фармакологического эффекта или терапевтического улучшения без чрезмерных неблагоприятных побочных эффектов. Понятно, что «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» может варьироваться от субъекта к субъекту из-за вариаций метаболизма Соединения 1, возраста, веса, общего состояния субъекта, состояния, которое лечат, тяжести состояния, которое лечат, и решения лечащего врача. Только в качестве примера терапевтически эффективные количества могут быть определены с помощью клинического исследования повышения дозы.

[0041] Термины «усиление» или «усиливающий» означают увеличение или продление либо активности, либо продолжительности желаемого эффекта. В качестве примера «усиление»

эффекта терапевтических агентов относится к способности увеличивать или продлевать либо по силе, либо по продолжительности эффект терапевтических агентов во время лечения заболевания, расстройства или состояния. «Усиливающее эффективное количество» в контексте настоящего документа относится к количеству, адекватному для усиления эффекта терапевтического агента при лечении заболевания, расстройства или состояния. При применении у пациента количества, эффективные для этого применения, будут зависеть от серьезности и течения заболевания, расстройства или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья и реакции пациента на лекарства, а также заключения лечащего врача.

[0042] Используемый в настоящем документе термин «профилактически эффективное количество» относится к тому количеству композиции, применяемое к пациенту, которое в некоторой степени облегчит один или более симптомов заболевания, состояния или расстройства, подлежащего лечению. В таких профилактических целях такие количества могут зависеть от состояния здоровья, веса пациента и подобного. Например, можно определить такие профилактически эффективные количества с помощью клинических испытаний с увеличением дозы.

[0043] «Фармацевтически приемлемая соль» включает соли присоединения как кислоты, так и основания. Подразумевается, что фармацевтически приемлемая соль любого одного из описанных в настоящем документе соединений охватывает любые и все фармацевтически подходящие солевые формы. Предпочтительные фармацевтически приемлемые соли описанных в настоящем документе соединений представляют собой фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты и фармацевтически приемлемые соли присоединения основания.

[0044] «Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты» относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения и которые образуются с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, йодистоводородная кислота, фтористоводородная кислота, фосфористая кислота и тому подобными. Также включены соли, которые образованы с органическими кислотами, такими как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксиполкарбоновые кислоты, алкандионовые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты и т.д., и включают, например, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту,

малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, *n*-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и тому подобные. Примеры солей, таким образом, включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, нитраты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, трифторацетаты, пропионаты, каприлаты, изобутираты, оксалаты, малонаты, сукцината субераты, себакаты, фумараты, малеаты, манделаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, фталаты, бензолсульфонаты, толуолсульфонаты, фенилацетаты, цитраты, лактаты, малаты, тартраты, метансульфонаты и тому подобные. Также предусмотрены соли аминокислот, такие как аргинаты, глюконаты и галактуронаты (смотри, например, Berge S.M. et al., «Pharmaceutical Salts,» *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997)) Соли присоединения кислоты основных соединений получают контактированием форм свободного основания с достаточным количеством желаемой кислоты для получения соли.

[0045] «Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания» относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения. Эти соли получают добавлением неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. В некоторых вариантах выполнения изобретения фармацевтически приемлемые соли присоединения основания образуются с металлами или аминами, такими как щелочные и щелочноземельные металлы или органические амины. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, но не ограничиваясь ими, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и тому подобные. Соли, полученные из органических оснований, включают, но не ограничиваясь ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, например, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, диэтанолламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, *N,N*-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, этилендианилин, *N*-метилглюкамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, *N*-этилпиперидин, полиаминовые смолы и тому подобные. См. Berge et al., *выше*.

[0046] Используемый в настоящем документе термин «субъект» относится к животному, которое является объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Только в качестве примера субъектом может быть, но не ограничиваясь ими, млекопитающее, включая человека, но не ограничиваясь им.

[0047] Используемый в настоящем документе термин «целевая активность» относится к биологической активности, которая может модулироваться селективным модулятором. Определенные иллюстративные целевые активности включают, но не ограничиваясь ими, аффинность связывания, передачу сигнала, ферментативную активность, рост опухоли, воспаление или процессы, связанные с воспалением, и улучшение одного или более симптомов, связанных с заболеванием или состоянием.

[0048] Используемый в настоящем документе термины «лечить», «подвергать лечению» или «лечение» включают облегчение, ослабление или уменьшение симптомов заболевания или состояния, предотвращение дополнительных симптомов, уменьшение или предотвращение основных метаболических причин симптомов, ингибирование заболевания или состояния, напр., остановка развития заболевания или состояния, облегчение заболевания или состояния, регрессия заболевания или состояния, облегчение состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или прекращение симптомов заболевания или состояния. Термины «лечить», «подвергать лечению» или «лечение» включают, но без ограничения, профилактическое и/или терапевтическое лечение.

[0049] В данном контексте IC_{50} относится к дозировке, концентрации или количеству конкретного тестируемого соединения, которое вызывает дозозависимый ответ при 50% максимальной экспрессии конкретного ответа, который индуцируется, провоцируется или усиливается конкретным тестируемым соединением.

Фармацевтические Композиции/Составы

[0050] Фармацевтические композиции могут быть составлены обычным способом с использованием одного или более физиологически приемлемых носителей, включающих эксципиенты и вспомогательные вещества, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, которые могут быть использованы фармацевтически. Надлежащий состав зависит от выбранного пути введения. Краткое изложение описанных в настоящем документе фармацевтических композиций можно найти, например, в *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug*

Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), полностью включенных в настоящий документ посредством ссылки.

[0051] Фармацевтическая композиция, как используется в настоящем документе, относится к смеси (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанона (Соединение 1), соединения Формулы (I) или соединения Формулы (II) с другими химическими компонентами, такими как носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие агенты, суспендирующие агенты, загустители и/или эксципиенты. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения млекопитающему. При практическом применении представленных в настоящем документе способов лечения или применения терапевтически эффективные количества Соединения 1, соединения Формулы (I) или соединения Формулы (II) вводят в фармацевтической композиции млекопитающему, страдающему заболеванием, нарушением или состоянием, подлежащим лечению. Предпочтительно млекопитающее является человеком. Терапевтически эффективное количество может широко варьироваться в зависимости от тяжести заболевания, возраста и относительного состояния здоровья субъекта, эффективности применяемого соединения и других факторов. Соединения можно использовать по отдельности или в комбинации с одним или более терапевтическими агентами в качестве компонентов смесей.

[0052] В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанон (Соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один неактивный ингредиент, выбранный из фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и эксципиентов.

[0053] В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую соединение Формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один неактивный ингредиент, выбранный из фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и эксципиентов.

[0054] В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанон (Соединение 1), соединение Формулы (I) или соединение Формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват для лечения или предотвращения гиперурикемии или подагры и по меньшей мере один неактивный ингредиент, выбранный из фармацевтически приемлемых носителей,

разбавителей и эксципиентов. В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанон (Соединение 1), соединение Формулы (I) или соединение Формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват для лечения или предотвращения гиперурикемии и по меньшей мере один неактивный ингредиент, выбранный из фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и эксципиентов. В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанон (Соединение 1), соединение Формулы (I) или соединение Формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват для лечения гиперурикемии и по меньшей мере один неактивный ингредиент, выбранный из фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и эксципиентов. В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанон (Соединение 1), соединение Формулы (I) или соединение Формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват для предотвращения гиперурикемии и по меньшей мере один неактивный ингредиент, выбранный из фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и эксципиентов. В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанон (Соединение 1), соединение Формулы (I) или соединение Формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват для предотвращения подагры и по меньшей мере один неактивный ингредиент, выбранный из фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и эксципиентов. В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанон (Соединение 1), соединение Формулы (I) или соединение Формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват для лечения подагры и по меньшей мере один неактивный ингредиент, выбранный из фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и эксципиентов. В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанон, соединение Формулы (I) или соединение Формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват для предотвращения подагры. В некоторых вариантах

эффективное количество составляет от около 5 мг до около 100 мг. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество составляет от около 5 мг до около 75 мг. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество составляет от около 5 мг до около 50 мг. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество составляет от около 5 мг до около 45 мг. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество составляет от около 5 мг до около 40 мг. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество составляет от около 5 мг до около 35 мг. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество составляет от около 5 мг до около 30 мг. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество составляет от около 5 мг до около 25 мг. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество составляет от около 10 мг до около 200 мг. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество составляет от около 10 мг до около 150 мг. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество составляет от около 10 мг до около 100 мг. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество составляет от около 10 мг до около 75 мг. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество составляет от около 10 мг до около 50 мг. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество составляет от около 10 мг до около 45 мг. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество составляет от около 10 мг до около 40 мг. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество составляет от около 10 мг до около 35 мг. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество составляет от около 10 мг до около 30 мг. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество составляет от около 10 мг до около 25 мг.

[0055] Используемый в настоящем документе термин «фармацевтическая комбинация» означает продукт, который получается в результате смешивания или объединения более чем одного активного ингредиента, и включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин «фиксированная комбинация» означает, что активные ингредиенты, напр. Соединение 1, и соагент вводятся пациенту одновременно в форме единого целого или дозировки. Термин «нефиксированная комбинация» означает, что активные ингредиенты, напр., Соединение 1 и соагент, вводятся пациенту в виде отдельных единиц либо одновременно, конкурентно или последовательно без каких-либо

конкретных промежуточных временных ограничений, при этом такое введение обеспечивает эффективные уровни двух соединений в организме пациента. Последнее также относится к коктейльной терапии, напр. к введению трех или более активных ингредиентов.

[0056] В некоторых вариантах выполнения изобретения Соединение 1, соединение Формулы (I) или соединение Формулы (II) включают в фармацевтические композиции для получения твердых пероральных лекарственных форм. В других вариантах выполнения изобретения Соединение 1, соединение Формулы (I) или соединение Формулы (II) используют для приготовления фармацевтических композиций, отличных от пероральных твердых дозированных форм. Фармацевтические составы, описанные в настоящем документе, можно вводить субъекту несколькими путями введения, включая, но не ограничиваясь ими, пероральный, парентеральный (напр., внутривенный, подкожный, внутримышечный), интраназальный, буккальный, местный, ректальный или трансдермальный пути введения. Фармацевтические составы, описанные в настоящем документе, включают, но не ограничиваясь ими, водные жидкие дисперсии, самоэмульгирующиеся дисперсии, твердые растворы, липосомальные дисперсии, аэрозоли, твердые лекарственные формы, порошки, составы с немедленным высвобождением, составы с контролируемым высвобождением, быстроплавящиеся составы, таблетки, капсулы, пилюли, составы с замедленным высвобождением, составы с отсроченным высвобождением, составы с пульсирующим высвобождением, составы из множества частиц и смешанные составы с немедленным и контролируемым высвобождением.

[0057] Фармацевтические композиции, включающие соединение, описанное в настоящем документе, могут быть изготовлены обычным способом, например, только в качестве примера, посредством традиционных процессов смешивания, растворения, гранулирования, изготовления драже, отмучивания, эмульгирования, инкапсулирования, улавливания или прессования.

Лекарственные Формы

[0058] Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут быть составлены для введения млекопитающему любыми общепринятыми способами, включая, но не ограничиваясь ими, пероральный, парентеральный (напр., внутривенный, подкожный или внутримышечный), буккальный, интраназальный, ректальный или трансдермальный пути введения. Используемый в настоящем документе термин «субъект» или «индивидуум» используется для обозначения животного, предпочтительно млекопитающего, включая человека или нечеловека. Термины индивидуум, пациент и субъект могут использоваться взаимозаменяемо.

[0059] Более того, фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, которые включают Соединение 1, соединение Формулы (I) или соединение Формулы (II), могут быть составлены в виде любой подходящей лекарственной формы, включая, но не ограничиваясь ими, твердые пероральные лекарственные формы, составы с контролируемым высвобождением, составы с быстрым расплавом, шипучие составы, таблетки, порошки, пилюли, капсулы, составы с отсроченным высвобождением, составы с пролонгированным высвобождением, составы с пульсирующим высвобождением, составы из множества частиц и смешанные составы с немедленным и контролируемым высвобождением.

[0060] Фармацевтические препараты для перорального применения могут быть получены путем смешивания одного или более твердых эксципиентов с одним или более соединениями, описанными в настоящем документе, необязательно измельчения полученной смеси и обработки смеси гранул после добавления подходящих вспомогательных веществ, если желательно, с получением таблеток или ядер драже. Подходящие эксципиенты включают, например, наполнители, такие как сахара, включая лактозу, сахарозу, маннит или сорбит; препараты целлюлозы, такие как, например, кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия; или другие, такие как поливинилпирролидон (PVP или повидон) или фосфат кальция. При желании могут быть добавлены разрыхлители, такие как поперечно-сшитая кроскармеллоза натрия, поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия.

[0061] Фармацевтические препараты, которые можно использовать перорально, включают пуш-фит капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие герметичные капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Пуш-фит капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими веществами, такими как крахмалы, и/или лубрикантами, такими как тальк или стеарат магния, и необязательно стабилизаторами. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. Кроме того, могут быть добавлены стабилизаторы. Все препараты для перорального применения должны быть в дозировках, подходящих для такого введения.

[0062] В некоторых вариантах выполнения изобретения твердые лекарственные формы, раскрытые в настоящем документе, могут быть в форме таблетки (включая таблетку-суспензию, таблетку быстрого плавления, таблетку, разрушающуюся при укусе, таблетку

быстрого распада, шипучую таблетку или каплет), пилюли, порошка (включая стерильно упакованный порошок, дисперсный порошок или шипучий порошок), капсулы (включая как мягкую, так и твердую капсулы, напр., капсулы, полученные из желатина животного происхождения или НРМС растительного происхождения, или «вскрываемые капсулы»), твердой дисперсии, твердого раствора, биоразлагаемой лекарственной формы, составов с контролируемым высвобождением, лекарственных форм с пульсирующим высвобождением, лекарственных форм, состоящих из множества частиц, пеллет, гранул или аэрозоля. В других вариантах выполнения изобретения фармацевтический состав находится в форме порошка. В еще других вариантах выполнения изобретения фармацевтический состав находится в форме таблетки, включая, но не ограничиваясь этим, таблетку быстрого плавления. Кроме того, фармацевтические составы, описанные в настоящем документе, можно вводить в виде одной капсулы или в виде лекарственной формы с множеством капсул. В некоторых вариантах выполнения изобретения фармацевтический состав вводят в виде двух, трех или четырех капсул или таблеток.

[0063] В некоторых вариантах выполнения изобретения твердые лекарственные формы, напр. таблетки, шипучие таблетки и капсулы, получают путем смешивания частиц Соединения 1, соединения Формулы (I) или соединения Формулы (II) с одним или более фармацевтическими эксципиентами для образования насыпной смеси композиции. Когда ссылаются на эти насыпные смеси композиции как на гомогенные, это означает, что частицы Соединения 1, соединения Формулы (I) или соединения Формулы (II) равномерно диспергированы по всей композиции, так что композицию можно легко разделить на одинаково эффективные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Индивидуальные стандартные дозировки могут также включать пленочные покрытия, которые распадаются при пероральном приеме внутрь или при контакте с разбавителем. Эти составы могут быть изготовлены обычными фармакологическими методиками.

[0064] Обычные фармакологические методики включают, напр., один или комбинацию способов: (1) сухое смешивание, (2) прямое прессование, (3) измельчение, (4) сухое или неводное гранулирование, (5) влажное гранулирование или (6) слияние. См., напр., Lachman et al., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (1986). Другие способы включают, напр., распылительную сушку, дражирование, гранулирование из расплава, гранулирование, распылительную сушку в псевдооживленном слое или нанесение покрытия (напр., покрытие Вюрстера), тангенциальное покрытие, распыление на поверхность, таблетирование, экструдирование и тому подобное.

[0065] Фармацевтические твердые лекарственные формы, описанные в настоящем документе, могут включать Соединение 1, соединение Формулы (I) или соединение Формулы (II) и одну или более фармацевтически приемлемых добавок, таких как совместимый носитель, связующее, наполнитель, суспендирующий агент, ароматизирующий агент, подслащивающий агент, дезинтегрирующий агент, диспергирующий агент, поверхностно-активное вещество, смазывающее вещество, краситель, разбавитель, солубилизатор, увлажняющий агент, пластификатор, стабилизатор, усилитель проникновения, смачивающий агент, противовспенивающий агент, антиоксидант, консервант или их одну или более комбинаций. В еще других аспектах при использовании стандартных процедур нанесения покрытия, таких, как описанные в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20th Edition (2000), пленочное покрытие обеспечивается вокруг состава Соединения 1, соединения Формулы (I) или соединения Формулы (II). В одном варианте выполнения изобретения некоторые или все частицы Соединения 1, соединения Формулы (I) или соединения Формулы (II) имеют покрытие. В другом варианте выполнения изобретения некоторые или все частицы Соединения 1, соединения Формулы (I) или соединения Формулы (II) микрокапсулированы. В еще одном варианте выполнения изобретения частицы Соединения 1, соединения Формулы (I) или соединения Формулы (II) не микрокапсулированы и не имеют покрытия.

[0066] Подходящие носители для использования в твердых лекарственных формах, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваясь ими, гуммиарабик, желатин, коллоидный диоксид кремния, глицерофосфат кальция, лактат кальция, мальтодекстрин, глицерин, силикат магния, казеинат натрия, соевый лецитин, хлорид натрия, трикальций фосфат, дикалий фосфат, стеароиллактат натрия, каррагинан, моноглицерид, диглицерид, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат стеарат, сахарозу, микрокристаллическую целлюлозу, лактозу, маннит и тому подобное.

[0067] Подходящие наполнители для использования в твердых лекарственных формах, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваясь ими, лактозу, карбонат кальция, фосфат кальция, двухосновный фосфат кальция, сульфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, порошок целлюлозы, декстрозу, декстраты, декстран, крахмалы, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, стеарат ацетат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), сахарозу, ксилит, лактитол, маннит, сорбит, хлорид натрия, полиэтиленгликоль и тому подобные.

[0068] Для того чтобы высвободить Соединение 1, соединение Формулы (I) или соединение Формулы (II) из матрицы твердой лекарственной формы как можно более эффективно, в составе часто используются разрыхлители, особенно когда лекарственные формы спрессованы со связующим. Разрыхлители помогают разрушить матрицу лекарственной формы за счет набухания или капиллярного действия, когда влага впитывается в лекарственную форму. Подходящие разрыхлители для использования в твердых лекарственных формах, описанных в настоящем документе, включают, но без ограничения, натуральный крахмал, такой как кукурузный крахмал или картофельный крахмал, прежелатинизированный крахмал, такой как National 1551 или Amijel®, или натрий крахмалгликолят, такой как Promogel® или Explotab®, целлюлозу, такую как древесный продукт, метилкристаллическую целлюлозу, напр. Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia® и Solka-Floc®, метилцеллюлозу, кроскармеллозу или поперечно-сшитую целлюлозу, такую как поперечно-сшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия (Ac-Di-Sol®), поперечно-сшитая карбоксиметилцеллюлоза или поперечно-сшитая кроскармеллоза, поперечно-сшитый крахмал, такой как натрий крахмалгликолят, поперечно-сшитый полимер, такой как кросповидон, поперечно-сшитый поливинилпирролидон, альгинат, такой как альгиновая кислота или соль альгиновой кислоты, такая как альгинат натрия, глина, такая как Veegum® HV (алюмосиликат магния), камедь, такую как агар, гуаровая камедь, бобы рожкового дерева, Карая, пектин или трагакант, натрий крахмал гликолят, бентонит, натуральную губку, поверхностно-активное вещество, смолу, такую как катионообменная смола, мякоть цитрусовых, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат натрия в сочетании с крахмалом и тому подобное. В некоторых вариантах выполнения изобретения, представленных в настоящем документе, разрыхляющий агент выбран из группы, состоящей из натурального крахмала, прежелатинизированного крахмала, крахмала натрия, метилкристаллической целлюлозы, метилцеллюлозы, кроскармеллозы, кроскармеллозы натрия, поперечно-сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия, поперечно-сшитой карбоксиметилцеллюлозы, поперечно-сшитой кроскармеллозы, поперечно-сшитого крахмала, такого как натрий крахмалгликолят, поперечно-сшитого полимера, такого как кросповидон, поперечно-сшитый поливинилпирролидон, альгината натрия, глины или камеди. В некоторых вариантах выполнения изобретения, представленных в настоящем документе, дезинтегрирующий агент представляет собой кроскармеллозу натрия.

[0069] Связующие вещества придают когезионную способность твердым лекарственным формам для перорального применения: для составов капсул с порошковым наполнением они способствуют образованию пробок, которые можно заполнить в капсулы с мягкой или

твердой оболочкой, а для составов таблеток они гарантируют, что таблетка остается неповрежденной после прессования, и помогают обеспечить однородность смеси до стадии прессования или заполнения. Материалы, подходящие для использования в качестве связующих в твердых лекарственных формах, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваясь ими, карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу (напр., Methocel®), гидроксипропилметилцеллюлозу (напр., Hypromellose USP Pharmaccoat-603, стеарат ацетат гидроксипропилметилцеллюлозы (Aqoate HS-LF и HS), гидроксипропилцеллюлозу (напр., Klucel®), этилцеллюлозу (напр., Ethocel®) и микрокристаллическую целлюлозу (напр., Avicel®), микрокристаллическую декстрозу, амилозу, алюмосиликат магния, полисахаридные кислоты, бентониты, желатин, сополимер поливинилпирролидона/винилацетата, кросповидон, повидон, крахмал, прежелатинизированный крахмал, трагакант, декстрин, сахар, такой как сахароза (напр., Dipsac®), глюкоза, декстроза, патока, маннит, сорбит, ксилит (напр., Xylitab®), лактоза, натуральную или синтетическую камедь, такую как гуммиарабик, трагакант, камедь гхатти, слизь из шелухи изопола, крахмал, поливинилпирролидон (напр., Povidone® CL, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL-10 и Povidone® K-12), арабогалактан лиственницы, Veegum®, полиэтиленгликоль, воски, альгинат натрия и тому подобное.

[0070] Обычно уровни связующего в 20-70% используются в составах желатиновых капсул с порошковым наполнением. Уровень использования связующего в составе таблеток варьируется от прямого прессования, влажного гранулирования, валкового уплотнения или от использования других эксципиентов, таких как наполнители, которые сами по себе могут действовать как умеренное связующее. Составители рецептур, квалифицированные в данной области, могут определить уровень связующего для композиций, но уровень использования связующего вплоть до 70% в композициях таблеток является обычным.

[0071] Подходящие смазывающие вещества или вещества, способствующие скольжению, для использования в твердых лекарственных формах, описанных в настоящем документе, включают, но без ограничения, стеариновую кислоту, гидроксид кальция, тальк, кукурузный крахмал, стеарилфумарат натрия, соли щелочных и щелочноземельных металлов, таких как кальций, магний, стеариновую кислоту, стеараты натрия, стеарат магния, стеарат цинка, воски, Stearowet®, борную кислоту, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия, лейцин, полиэтиленгликоль или метоксиполиэтиленгликоль, такой как Carbowax™, PEG 4000, PEG 5000, PEG 6000, пропиленгликоль, олеат натрия, глицерил бегенат, глицерилпальмитостеарат, глицерилбензоат, лаурилсульфат магния или натрия и тому подобные. В некоторых вариантах выполнения изобретения, представленных в

настоящем документе, смазывающее вещество выбрано из группы, состоящей из стеариновой кислоты, гидроксида кальция, талька, кукурузного крахмала, стеарилфумарата натрия, стеариновой кислоты, стеаратов натрия, стеарата магния, стеарата цинка и восков. В некоторых вариантах выполнения изобретения, представленных в настоящем документе, смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

[0072] Подходящие разбавители для использования в твердых лекарственных формах, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваясь ими, сахара (включая лактозу, сахарозу и декстрозу), полисахариды (включая декстраты и мальтодекстрин), полиолы (включая маннит, ксилит и сорбит), циклодекстрины и тому подобное. В некоторых вариантах выполнения изобретения, представленных в настоящем документе, разбавитель выбран из группы, состоящей из лактозы, сахарозы, декстрозы, декстратов, мальтодекстрина, маннита, ксилита, сорбита, циклодекстринов, фосфата кальция, сульфата кальция, крахмалов, модифицированных крахмалов, микрокристаллической целлюлозы, микроцеллюлозы и талька. В некоторых вариантах выполнения изобретения, представленных в настоящем документе, разбавитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

[0073] Термин «нерастворимый в воде разбавитель» означает соединения, обычно используемые в составе фармацевтических препаратов, такие как фосфат кальция, сульфат кальция, крахмалы, модифицированные крахмалы, микрокристаллическая целлюлоза, микроцеллюлоза (напр., имеющая плотность около 0,45 г/см³, напр. Avicel, порошковая целлюлоза) и тальк.

[0074] Подходящие смачивающие агенты для использования в твердых лекарственных формах, описанных в настоящем документе, включают, например, олеиновую кислоту, моностеарат глицерина, моноолеат сорбитана, монолаурат сорбитана, олеат триэтаноламина, моноолеат полиоксиэтиленсорбитана, монолаурат полиоксиэтиленсорбитана, четвертичные аммониевые соединения (напр., Polyquat 10®), олеат натрия, лаурилсульфат натрия, стеарат магния, докузат натрия, триацетин, витамин Е TPGS и тому подобное.

[0075] Подходящие поверхностно-активные вещества для использования в твердых лекарственных формах, описанных в настоящем документе, включают, например, лаурилсульфат натрия, моноолеат сорбитана, моноолеат полиоксиэтиленсорбитана, полисорбаты, поласомеры, соли желчных кислот, моностеарат глицерина, сополимеры этиленоксида и пропиленоксида, напр., Pluronic® (BASF) и тому подобные. В некоторых вариантах выполнения изобретения, представленных в настоящем документе, поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из лаурилсульфата

натрия, моноолеата сорбитана, моноолеата полиоксиэтиленсорбитана, полисорбатов, полаксомеров, солей желчных кислот, моностеарата глицерина, сополимеров этиленоксида и пропиленоксида. В некоторых вариантах выполнения изобретения, представленных в настоящем документе, поверхностно-активное вещество представляет собой лаурилсульфат натрия.

[0076] Подходящие суспендирующие агенты для использования в твердых лекарственных формах, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваясь ими, поливинилпирролидон, напр., поливинилпирролидон K12, поливинилпирролидон K17, поливинилпирролидон K25 или поливинилпирролидон K30, полиэтиленгликоль, напр., полиэтиленгликоль может иметь молекулярную массу от около 300 до около 6000, или от около 3350 до около 4000, или от около 7000 до около 5400, сополимер винилпирролидона/винилацетата (S630), карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, полисорбат-80, гидроксипропилметилцеллюлозу, альгинат натрия, камеди, такие как, напр., трагакантовая камедь и гуммиарабик, гуаровая камедь, ксантаны, включая ксантановую камедь, сахара, целлюлозы, такие как, напр., карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, полисорбат-80, альгинат натрия, монолаурат полиэтоксилированного сорбитана, монолаурат полиэтоксилированного сорбитана, повидон и тому подобное.

[0077] Подходящие антиоксиданты для использования в твердых лекарственных формах, описанных в настоящем документе, включают, например, напр., бутилированный гидрокситолуол (БНТ), аскорбат натрия и токоферол.

[0078] Следует понимать, что между добавками, используемыми в твердых лекарственных формах, описанных в настоящем документе, существует значительное совпадение. Таким образом, перечисленные выше добавки следует рассматривать только как иллюстративные, а не ограничивающие, типы добавок, которые могут быть включены в твердые лекарственные формы, описанные в настоящем документе. Количество таких добавок может быть легко определено специалистом в данной области в соответствии с конкретными желаемыми свойствами.

[0079] В других вариантах выполнения изобретения один или более слоев фармацевтического состава пластифицируются. В качестве иллюстрации пластификатор обычно представляет собой твердое вещество или жидкость с высокой температурой кипения. Подходящие пластификаторы могут быть добавлены от около 0,01% до около 50% по массе (мас./мас.) композиции покрытия. Пластификаторы включают, но не

ограничиваясь ими, диэтилфталат, сложные эфиры цитрата, полиэтиленгликоль, глицерин, ацетилированные глицериды, триацетин, полипропиленгликоль, полиэтиленгликоль, триэтилцитрат, дибутилсебакат, стеариновую кислоту, стеарол, стеарат и касторовое масло. [0080] Прессованные таблетки представляют собой твердые лекарственные формы, полученные путем прессования насыпной смеси составов, описанных выше. В различных вариантах выполнения изобретения прессованные таблетки, предназначенные для растворения во рту, будут включать один или более ароматизаторов. В других вариантах выполнения изобретения прессованные таблетки будут включать пленку, окружающую конечную прессованную таблетку. В некоторых вариантах выполнения изобретения пленочное покрытие может обеспечивать замедленное высвобождение Соединения 1, соединения Формулы (I) или соединения Формулы (II) из состава. В других вариантах выполнения изобретения пленочное покрытие способствует соблюдению пациентом режима лечения (напр., покрытия Opadry® или сахарное покрытие). Пленочные покрытия, включая Opadry®, обычно составляют от около 1% до около 3% от массы таблетки. В других вариантах выполнения изобретения прессованные таблетки включают один или более эксципиентов.

[0081] Капсулу можно приготовить, например, помещая насыпную смесь состава Соединения 1, соединения Формулы (I) или соединения Формулы (II) внутрь капсулы. В некоторых вариантах выполнения изобретения составы (неводные суспензии и растворы) помещают в мягкую желатиновую капсулу. В некоторых вариантах выполнения изобретения составы (неводные суспензии и растворы) помещают в желатиновые капсулы с твердой оболочкой. В других вариантах выполнения изобретения составы помещают в стандартные желатиновые капсулы или нежелатиновые капсулы, такие как капсулы, содержащие НРМС. В других вариантах выполнения изобретения состав помещают во вскрываемую капсулу, при этом капсула может быть проглочена целиком или капсула может быть открыта и содержимое высыпается на пищу перед едой. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтическая доза разделена на несколько (напр., две, три или четыре) капсулы. В некоторых вариантах выполнения изобретения вся доза состава доставляется в форме капсул.

[0082] В различных вариантах выполнения изобретения частицы Соединения 1, соединения Формулы (I) или соединения Формулы (II) и один или более эксципиентов смешивают в сухом виде и прессуют в массу, такую как таблетку, имеющую твердость, достаточную для обеспечения фармацевтической композиции, которая по существу распадается в течение менее чем около 30 минут, менее чем около 35 минут, менее чем около 40 минут, менее чем около 45 минут, менее чем около 50 минут, менее чем около 55 минут или менее чем около

60 минут после перорального введения, высвобождая таким образом состав в желудочно-кишечную жидкость.

[0083] В другом аспекте лекарственные формы могут включать микрокапсулированные составы. В некоторых вариантах выполнения изобретения в микрокапсулированном материале присутствуют один или более других совместимых материалов. Примеры материалов включают, но не ограничиваясь ими, модификаторы pH, ускорители эрозии, противовспенивающие агенты, антиоксиданты, ароматизаторы и материалы носителей, такие как связующие, суспендирующие агенты, дезинтегрирующие агенты, наполнители, поверхностно-активные вещества, солубилизаторы, стабилизаторы, смазывающие вещества, смачивающие агенты и разбавители.

[0084] Материалы, пригодные для микрокапсулирования, описанного в настоящем документе, включают материалы, совместимые с Соединением 1, соединением Формулы (I) или соединением Формулы (II), которые в достаточной степени изолируют Соединение 1, соединение Формулы (I) или соединение Формулы (II) от других несовместимых вспомогательных веществ. Материалы, совместимые с Соединением 1, соединением Формулы (I) или соединением Формулы (II), являются материалами, которые задерживают высвобождение соединений *in vivo*.

[0085] Типичные материалы для микрокапсулирования, используемые для замедления высвобождения составов, включающих соединения, описанные в настоящем документе, включают, но не ограничиваясь ими, простые эфиры гидроксипропилцеллюлозы (HPC), такие как Klucel® или Nisso HPC, низкозамещенные простые эфиры гидроксипропилцеллюлозы (L-HPC), простые эфиры гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), такие как Seppifilm-LC, Pharmacoat®, Metolose SR, Methocel®-E, Opadry YS, PrimaFlo, Benecel MP824 и Benecel MP843, полимеры метилцеллюлозы, такие как Methocel®-A, ацетат стеарат гидроксипропилметилцеллюлозы Aqoat (HF-LS, HF-LG, HF-MS) и Metolose®, Этилцеллюлозы (EC) и их смеси, такие как E461, Ethocel®, Aqualon®-EC, Surelease®, Поливиниловый спирт (PVA), такой как Opadry AMB, гидроксипропилцеллюлозы, такие как Natrosol®, карбоксиметилцеллюлозы и соли карбоксиметилцеллюлоз (CMC), такие как Aqualon®-CMC, сополимеры поливинилового спирта и полиэтиленгликоля, такие как Kollicoat IR®, моноглицериды (Myverol), триглицериды (KLX), полиэтиленгликоли, модифицированный пищевой крахмал, акриловые полимеры и смеси акриловых полимеров с простыми эфирами целлюлозы, такие как Eudragit® EPO, Eudragit® L30D-55, Eudragit® FS 30D, Eudragit® L100-55, Eudragit® L100, Eudragit® S100, Eudragit® RD100, Eudragit® E100, Eudragit® L12.5, Eudragit® S12.5, Eudragit® NE30D и Eudragit® NE 40D, фталат

ацетата целлюлозы, сепифильмы, такие как смеси НРМС и стеариновой кислоты, циклодекстрины и смеси этих материалов.

[0086] В еще других вариантах выполнения изобретения пластификаторы, такие как полиэтиленгликоли, напр., PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350 и PEG 800, стеариновая кислота, пропиленгликоль, олеиновая кислота и триацетин, включены в материал для микрокапсулирования. В других вариантах выполнения изобретения микрокапсулирующий материал, используемый для задержки высвобождения фармацевтических композиций, взят из Фармакопеи США или Национального Формуляра (NF). В еще других вариантах выполнения изобретения материал для микрокапсулирования представляет собой Klucel. В еще других вариантах выполнения изобретения материал для микрокапсулирования представляет собой метоцел.

[0087] Микрокапсулированное Соединение 1, соединение Формулы (I) или соединение Формулы (II) может быть получено несколькими способами, иллюстративные примеры которых включают, напр., процессы распылительной сушки, процессы дискового орошения растворителем, процессы горячего расплава, способы охлаждения распылением, псевдооживленный слой, электростатическое осаждение, центробежную экструзию, ротационное разделение суспензии, полимеризацию на границе раздела жидкость-газ или твердое тело-газ, экструзию под давлением или распылительную ванну для экстракции растворителем. В дополнение к этому можно также использовать несколько химических методик, напр., комплексную коацервацию, испарение растворителя, полимер-полимерную несовместимость, межфазную полимеризацию в жидкой среде, полимеризацию *in situ*, сушку в жидкости и десольватацию в жидкой среде. Кроме того, также могут быть использованы другие способы, такие как уплотнение на валках, экструзия/сферонизация, коацервация или нанесение покрытия из наночастиц.

[0088] В одном варианте выполнения изобретения частицы Соединения 1, соединения Формулы (I) или соединения Формулы (II) микрокапсулируют перед составлением одной из вышеуказанных форм. В еще другом варианте выполнения изобретения некоторые или большинство частиц покрывают перед их дальнейшим составлением с использованием стандартных процедур нанесения покрытия, таких как описанные в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20th Edition (2000).

[0089] В других вариантах выполнения изобретения составы твердых лекарственных форм Соединения 1, соединения Формулы (I) или соединения Формулы (II) пластифицируются (покрываются) одним или более слоями. В качестве иллюстрации пластификатор обычно представляет собой твердое вещество или жидкость с высокой температурой кипения. Подходящие пластификаторы могут быть добавлены от около 0,01% до около 50% по массе

(мас./мас.) композиции покрытия. Пластификаторы включают, но не ограничиваясь ими, диэтилфталат, сложные эфиры цитрата, полиэтиленгликоль, глицерин, ацетилированные глицериды, триацетин, полипропиленгликоль, полиэтиленгликоль, триэтилцитрат, дибутилсебакат, стеариновую кислоту, стеарол, стеарат и касторовое масло.

[0090] В других вариантах выполнения изобретения порошок, включающий составы с Соединением 1, соединением Формулы (I) или соединением Формулы (II), может быть составлен так, чтобы включать один или более фармацевтических эксципиентов и ароматизаторов. Такой порошок может быть приготовлен, например, путем смешивания состава и необязательных фармацевтических эксципиентов с образованием насыпной смесевой композиции. Дополнительные варианты выполнения изобретения также включают суспендирующий агент и/или увлажняющий агент. Эта насыпная смесь равномерно разделяется на единичную дозирочную упаковку или многодозовые упаковки.

[0091] В еще других вариантах выполнения изобретения шипучие порошки также получают в соответствии с настоящим раскрытием. Шипучие соли использовались для диспергирования лекарств в воде для перорального приема. Шипучие соли представляют собой гранулы или грубые порошки, содержащие лекарственное средство в сухой смеси, обычно состоящей из бикарбоната натрия, лимонной кислоты и/или винной кислоты. Когда соли композиций, описанных с настоящим документе, добавляют к воде, кислоты и основание реагируют с высвобождением газообразного диоксида углерода, вызывая тем самым «вспенивание». Примеры шипучих солей включают, напр., следующие ингредиенты: бикарбонат натрия или смесь бикарбоната натрия и карбоната натрия, лимонную кислоту и/или винную кислоту. Любая кислотнo-щелочная комбинация, которая приводит к высвобождению диоксида углерода, может использоваться вместо комбинации бикарбоната натрия и лимонной и винной кислот, если ингредиенты подходят для фармацевтического использования и приводят к рН около 6,0 или выше.

[0092] В некоторых вариантах выполнения изобретения твердые лекарственные формы, описанные в настоящем документе, могут быть составлены в виде пероральных лекарственных форм с замедленным высвобождением с энтеросолюбильным покрытием, т.е. как пероральная дозированная форма фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе, в которой используется энтеросолюбильное покрытие для влияния на высвобождение в тонком кишечнике желудочно-кишечного тракта. Дозированная форма с энтеросолюбильным покрытием может представлять собой прессованную, или формованную, или экструдированную таблетку/форму (с покрытием или без покрытия), содержащую гранулы, порошок, пеллеты, шарики или частицы активного ингредиента

и/или других компонентов композиции, которые сами покрыты или не имеют покрытия. Пероральная лекарственная форма с энтеросолюбильным покрытием может также представлять собой капсулу (с покрытием или без покрытия), содержащую пеллеты, шарики или гранулы твердого носителя или композиции, которые сами покрыты или не имеют покрытия.

[0093] Используемый в настоящем документе термин «отсроченное высвобождение» относится к доставке так, что высвобождение может быть достигнуто в некотором обычно предсказуемом месте кишечника, более удаленном от того, которое было бы достигнуто, если бы не было изменений отсроченного высвобождения. В некоторых вариантах выполнения изобретения способ отсрочки высвобождения представляет собой нанесение покрытия. Любые покрытия следует наносить с достаточной толщиной, чтобы все покрытие не растворялось в желудочно-кишечных жидкостях при pH ниже около 5, но растворялось при pH около 5 и выше. Ожидается, что любой анионный полимер, демонстрирующий pH-зависимый профиль растворимости, может быть использован в качестве энтеросолюбильного покрытия в способах и композициях, описанных в настоящем документе, для достижения доставки в нижние отделы желудочно-кишечного тракта. В некоторых вариантах выполнения изобретения полимеры, описанные в настоящем документе, представляют собой анионные карбоксильные полимеры. В других вариантах выполнения изобретения полимеры и их совместимые смеси, а также некоторые из их свойств включают, но не ограничиваясь ими:

[0094] Шеллак, также называемый очищенным лаком, очищенный продукт, получаемый из смолистого секрета насекомого. Это покрытие растворяется в средах с $\text{pH} > 7$;

[0095] Акриловые полимеры. Характеристики акриловых полимеров (в первую очередь их растворимость в биологических жидкостях) могут варьироваться в зависимости от степени и типа замещения. Примеры подходящих акриловых полимеров включают сополимеры метакриловой кислоты и сополимеры метакрилата аммония. Eudragit серий E, L, S, RL, RS и NE (Rohm Pharma) доступны в виде солюбилизированных в органическом растворителе, водной дисперсии или сухих порошков. Eudragit серий RL, NE и RS нерастворимы в желудочно-кишечном тракте, но проникаемы и используются в основном для нацеливания на толстую кишку. Eudragit серии E растворяется в желудке. Eudragit серий L, L-30D и S нерастворимы в желудке и растворяются в кишечнике;

[0096] Производные Целлюлозы. Примерами подходящих производных целлюлозы являются этилцеллюлоза; и реакционные смеси неполных ацетатных эфиров целлюлозы с фталевым ангидридом. Производительность может варьироваться в зависимости от степени и типа замещения. Фталат ацетата целлюлозы (CAP) растворяется при $\text{pH} > 6$. Aquateric

(FMC) представляет собой систему на водной основе, представляющую собой высушенный распылением псевдолатекс CAP с частицами <1 мкм. Другие компоненты в Aquateric могут включать плуроник, Твин и ацетилованные моноглицериды. Другие подходящие производные целлюлозы включают: тримеллитат ацетата целлюлозы (Eastman); метилцеллюлозу (Pharmacoat, Methocel); фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP); сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCS); и сукцинат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (напр., AQOAT (Shin Etsu)). Производительность может варьироваться в зависимости от степени и типа замещения. Например, подходят марки HPMCP, такие как HP-50, HP-55, HP-55S или HP-55F. Производительность может варьироваться в зависимости от степени и типа замещения. Например, подходящие марки сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы включают, но не ограничиваясь ими, AS-LG (LF), который растворяется при pH 5, AS-MG (MF), который растворяется при pH 5,5, и AS-HG (HF), который растворяется при более высоком pH. Эти полимеры предлагаются в виде гранул или тонких порошков для водных дисперсий; Поливинилацетат фталат (PVAP). PVAP растворяется при pH >5 , и он намного менее проницаем для водяного пара и желудочного сока.

[0097] В некоторых вариантах выполнения изобретения покрытие может содержать и обычно содержит пластификатор и возможно другие эксципиенты покрытия, такие как красители, тальк и/или стеарат магния. Подходящие пластификаторы включают триэтилцитрат (Citroflex 2), триацетин (глицерилтриацетат), ацетилтриэтилцитрат (Citroflex A2), Carbowax 400 (полиэтиленгликоль 400), диэтилфталат, трибутилцитрат, ацетилованные моноглицериды, глицерин, сложные эфиры жирных кислот, пропиленгликоль и дибутилфталат. В частности, анионные карбоксильные акриловые полимеры обычно будут содержать 10-25% по массе пластификатора, особенно дибутилфталата, полиэтиленгликоля, триэтилцитрата и триацетина. Для нанесения покрытий используются обычные методики нанесения покрытия, такие как распыление или дражирование. Толщина покрытия должна быть достаточной для обеспечения того, чтобы пероральная лекарственная форма оставалась интактной до тех пор, пока не будет достигнуто желаемое место местной доставки в кишечнике.

[0098] Красители, вещества, снижающие клейкость, поверхностно-активные вещества, противовспенивающие агенты, смазывающие вещества (напр., карнубский воск или PEG) могут быть добавлены к покрытиям помимо пластификаторов для солюбилизации или диспергирования материала покрытия и для улучшения характеристик покрытия и продукта с покрытием.

[0099] В других вариантах выполнения изобретения составы, описанные в настоящем документе, которые включают Соединение 1, соединение Формулы (I) или соединение Формулы (II), доставляются с использованием пульсирующей лекарственной формы. Пульсирующая лекарственная форма способна обеспечивать один или более импульсов немедленного высвобождения в заранее определенные моменты времени после контролируемого времени задержки или в определенных местах. Могут использоваться другие типы систем с контролируемым высвобождением. Примеры таких систем доставки включают, напр., системы на основе полимеров, таких как полимолочная и полигликолевая кислота, полиангидриды и поликапролактон; пористые матрицы, системы на неполимерной основе, которые представляют собой липиды, включая стерин, такие как холестерин, сложные эфиры холестерина и жирных кислот, или нейтральные жиры, такие как моно-, ди- и триглицериды; гидрогелевые системы высвобождения; силастиковые системы; системы на основе пептидов; восковые покрытия, биоразлагаемые лекарственные формы, прессованные таблетки с использованием обычных связующих и тому подобное. См., напр., Liberman et al., *Pharmaceutical Dosage Forms*, 2 Ed., Vol. 1, pp. 209-214 (1990); Singh et al., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2nd Ed., pp. 751-753 (2002); Пат. США № 4,327,725, 4,624,848, 4,968,509, 5,461,140, 5,456,923, 5,516,527, 5,622,721, 5,686,105, 5,700,410, 5,977,175, 6,465,014 и 6,932,983, каждый из которых специально включен посредством ссылки.

[0100] В некоторых вариантах выполнения изобретения представлены фармацевтические составы, которые включают частицы Соединения 1, соединения Формулы (I) или соединения Формулы (II) и по меньшей мере один диспергирующий агент или суспендирующий агент, для перорального введения субъекту. Составы могут быть порошком и/или гранулами для суспендирования и при смешивании с водой получается практически однородная суспензия.

[0101] Следует принять во внимание, что существует перекрытие между перечисленными выше добавками, используемыми в водных дисперсиях или суспензиях, описанных в настоящем документе, поскольку данная добавка часто по-разному классифицируется разными специалистами в данной области или обычно используется для любой из нескольких различных функций. Таким образом, перечисленные выше добавки следует рассматривать только как иллюстративные, а не ограничивающие типы добавок, которые могут быть включены в составы, описанные в настоящем документе. Количество таких добавок может быть легко определено специалистом в данной области в соответствии с конкретными желаемыми свойствами.

Способы

дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанона или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой способ лечения или предотвращения подагры у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанона или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах выполнения изобретение относится к способу лечения подагры у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанона или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой способ предотвращения подагры у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанона или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой способ предотвращения подагры у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах выполнения изобретение относится к способу лечения заболеваний или состояний, при которых может быть полезным снижение уровня мочевой кислоты в сыворотке (sUA) у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой способ лечения или предотвращения гиперурикемии или подагры у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой способ лечения гиперурикемии или подагры у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах выполнения изобретение представляет собой способ предотвращения гиперурикемии или подагры у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или (II) или его фармацевтически

составляет от около 10 мг до около 200 мг. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество составляет от около 10 мг до около 150 мг. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество составляет от около 10 мг до около 100 мг. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество составляет от около 10 мг до около 75 мг. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество составляет от около 10 мг до около 50 мг. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество составляет от около 10 мг до около 45 мг. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество составляет от около 10 мг до около 40 мг. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество составляет от около 10 мг до около 35 мг. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество составляет от около 10 мг до около 30 мг. В некоторых вариантах выполнения изобретения терапевтически эффективное количество составляет от около 10 мг до около 25 мг.

Способы Дозирования и Схемы Лечения

[0103] В некоторых вариантах выполнения изобретения Соединение 1 используется при приготовлении лекарственных средств для лечения заболеваний или состояний, для которых может быть полезно снижение уровня мочевой кислоты в сыворотке (sUA). Кроме того, способ лечения любого из заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе, у индивидуума, нуждающегося в таком лечении, включает введение фармацевтических композиций, содержащих Соединение 1 или его фармацевтически приемлемый сольват, в терапевтически эффективных количествах указанному индивидууму.

[0104] В некоторых вариантах выполнения изобретения композиции, содержащие соединение Формулы (I) или (II), вводят для профилактического, терапевтического или поддерживающего лечения. В некоторых вариантах выполнения изобретения композиции, содержащие соединение Формулы (I) или (II), вводят для терапевтических применений. В некоторых вариантах выполнения изобретения композиции, содержащие соединение Формулы (I) или (II), вводят для профилактических применений.

[0105] В некоторых вариантах выполнения изобретения композиции, содержащие Соединение 1, вводят для профилактического, терапевтического или поддерживающего лечения. В некоторых вариантах выполнения изобретения композиции, содержащие Соединение 1, вводят для терапевтических применений. В некоторых вариантах выполнения изобретения композиции, содержащие Соединение 1, вводят для профилактических применений.

[0106] В некоторых вариантах выполнения изобретения композиции, содержащие соединение Формулы (I) или (II), вводят для профилактического, терапевтического или поддерживающего лечения. В некоторых вариантах выполнения изобретения композиции, содержащие соединение Формулы (I) или (II), вводят для терапевтических применений. В некоторых вариантах выполнения изобретения композиции, содержащие соединение Формулы (I) или (II), вводят для профилактических применений.

[0107] Для терапевтических применений композиции вводят пациенту, уже страдающему заболеванием или состоянием, в количестве, достаточном для излечения или, по меньшей мере частичного купирования симптомов заболевания или состояния. Количества, эффективные для этого использования, будут зависеть от серьезности и течения заболевания или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента, веса и реакции на лекарства, а также заключения лечащего врача.

[0108] Для профилактических применений композиции, содержащие соединения, описанные в настоящем документе, вводят пациенту, предрасположенному к конкретному заболеванию, нарушению или состоянию или иным образом подверженному риску этого заболевания. Такое количество определяется как «профилактически эффективное количество или доза». При этом использовании точные количества также зависят от состояния здоровья, веса пациента и тому подобного. При применении у пациента эффективные количества для этого применения будут зависеть от серьезности и течения заболевания, расстройства или состояния, предыдущей терапии, состояния здоровья пациента и реакции на лекарственные средства, а также заключения лечащего врача.

[0109] В некоторых вариантах выполнения изобретения Соединение 1 вводят ежедневно. В некоторых вариантах выполнения изобретения Соединение 1 вводят через день. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или (II) вводят ежедневно. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или (II) вводят через день.

[0110] В некоторых вариантах выполнения изобретения Соединение 1 вводят один раз в день. В некоторых вариантах выполнения изобретения Соединение 1 вводят два раза в день. В некоторых вариантах выполнения изобретения Соединение 1 вводят три раза в день. В некоторых вариантах выполнения изобретения Соединение 1 вводят четыре раза в день. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или (II) вводят один раз в день. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или (II) вводят два раза в день. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или (II) вводят три раза в день. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или (II) вводят четыре раза в день.

[0111] В случае когда состояние пациента не улучшается, по усмотрению врача введение соединений может осуществляться постоянно, то есть, в течение длительного периода времени, в том числе на протяжении всей жизни пациента, для улучшения или иного контроля или ограничения симптомов заболевания или состояния пациента.

[0112] После улучшения состояния пациента, при необходимости, вводят поддерживающую дозу. Впоследствии дозировка, или частота введения, или и то и другое могут быть уменьшены в зависимости от симптомов до уровня, при котором сохраняется улучшенное заболевание, расстройство или состояние. Однако пациентам может потребоваться прерывистое лечение на длительной основе при повторном появлении симптомов.

[0113] Количество данного агента, которое будет соответствовать такому количеству, будет варьироваться в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, заболевание или состояние и его тяжесть, особенность (напр., вес) субъекта или хозяина, нуждающегося в лечении, но может тем не менее быть определенным способом признанным в данной области в соответствии с конкретными обстоятельствами вокруг случая, включая, напр., конкретный вводимый агент, путь введения, состояние, которое лечат, и субъекта или хозяина, которого лечат. В целом, однако, дозы, применяемые для лечения взрослого человека, обычно будут находиться в диапазоне от около 0,02 до около 5000 мг в день, в некоторых вариантах выполнения изобретения от около 1 до около 1500 мг в день. Желаемая доза может быть удобно представлена в виде разовой дозы или в виде разделенных доз, вводимых одновременно (или в течение короткого периода времени) или с соответствующими интервалами, например, в виде двух, трех, четырех или более субдоз в день.

[0114] Фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, может быть в виде единичных дозированных форм, подходящих для однократного введения точных доз. В единичной дозированной форме состав делится на стандартные дозы, содержащие подходящие количества одного или более соединений. Стандартная дозировка может быть в форме упаковки, содержащей дискретные количества состава. Неограничивающими примерами являются упакованные таблетки или капсулы и порошки во флаконах или ампулах. Водные суспензионные композиции могут быть упакованы в одноразовые контейнеры, не допускающие повторного закрытия. В качестве альтернативы можно использовать многократно закрываемые контейнеры для многократного дозирования, и в этом случае обычно в композицию включают консервант. Только в качестве примера составы для парентеральной инъекции могут быть представлены в виде единичной

лекарственной формы, которая включает, но не ограничиваясь ими, ампулы или многодозовые контейнеры с добавленным консервантом.

[0115] Суточные дозы, подходящие для описанных в настоящем документе соединений, составляют от около 0,01 мг/кг до около 20 мг/кг. В одном варианте выполнения изобретений суточные дозировки составляют от около 0,1 мг/кг до около 10 мг/кг. Указанная суточная доза для более крупных млекопитающих, включая, но не ограничиваясь ими, людей, находится в диапазоне от около 3 мг до около 1500 мг, которую удобно вводить в виде разовой дозы или разделенных доз, включая, но не ограничиваясь ими, вплоть до четырех раз в сутки или в форме пролонгированного действия. Подходящие единичные дозированные формы для перорального введения включают от около 1 до около 500 мг активного ингредиента. В одном варианте выполнения изобретения стандартная дозировка составляет около 1 мг, около 5 мг, около 10 мг, около 20 мг, около 50 мг, около 100 мг, около 200 мг, около 250 мг, около 400 мг или около 500 мг. Вышеупомянутые диапазоны лишь предполагаются, так как количество переменных в отношении индивидуального режима лечения велико, и значительные отклонения от этих рекомендуемых значений не редкость. Такие дозировки могут быть изменены в зависимости от ряда переменных, не ограничиваясь активностью используемого соединения, заболеванием или состоянием, подлежащим лечению, способом введения, потребностями отдельного субъекта, серьезностью заболевания или состояния, подлежащего лечению, и заключением практикующего специалиста.

[0116] Токсичность и терапевтическая эффективность таких терапевтических режимов можно определить стандартными фармацевтическими процедурами на культурах клеток или экспериментальных животных, включая, но не ограничиваясь этим, определение LD₅₀ (доза, летальная для 50% популяции) и ED₅₀ (доза, терапевтически эффективная у 50% популяции). Соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами представляет собой терапевтический индекс, и его можно выразить как отношение между LD₅₀ и ED₅₀. Данные, полученные из анализов клеточных культур и исследований на животных, можно использовать для определения диапазона доз для применения на человеке. Дозировка таких соединений предпочтительно находится в диапазоне циркулирующих концентраций, которые включают ED₅₀ с минимальной токсичностью. Дозировка может варьироваться в этом диапазоне в зависимости от применяемой лекарственной формы и используемого пути введения.

Комбинированное Лечение

[0117] Соединение 1, соединение Формулы (I) или соединение Формулы (II), описанные в настоящем документе, и их фармацевтические композиции также можно использовать в

комбинации с другими терапевтическими агентами, которые выбираются по их терапевтической ценности для состояния, которое необходимо лечить. В общем, композиции, описанные в настоящем документе, и в вариантах выполнения изобретения, где используется комбинированная терапия, не обязательно вводить другие агенты в одной и той же фармацевтической композиции, и из-за различных физических и химических характеристик их можно вводить разными путями. Определение способа введения и целесообразности введения, где это возможно, в одной и той же фармацевтической композиции, хорошо известно клиническому врачу. Первоначальное введение может быть выполнено в соответствии с установленными протоколами, признанными в данной области, а затем, основываясь на наблюдаемых эффектах, клинический врач может изменить дозировку, способы введения и время введения.

[0118] В определенных случаях может быть подходящим введение Соединения 1, соединения Формулы (I) или соединения Формулы (II), описанных в настоящем документе, и их фармацевтических композиций в комбинации с другим терапевтическим агентом. Только в качестве примера если один из побочных эффектов, испытываемых пациентом при приеме одного из указанных в настоящем документе соединений, такого как Соединение 1, представляет собой тошноту, то может быть целесообразным введение средства против тошноты в сочетании с начальным терапевтическим агентом. Или, только в качестве примера, терапевтическая эффективность одного из описанных в настоящем документе соединений может быть усилена введением адъюванта (т.е. адъювант сам по себе может иметь минимальный терапевтический эффект, но в сочетании с другим терапевтическим агентом общая терапевтическая польза для пациента увеличивается). Или, только в качестве примера, польза, испытываемая пациентом, может быть увеличена путем введения одного из описанных в настоящем документе соединений с другим терапевтическим агентом (который также включает терапевтический режим), который также имеет терапевтический эффект. В любом случае независимо от заболевания, расстройства или состояния, которое лечат, общая польза, испытываемая пациентом, может просто складываться из двух терапевтических агентов, или пациент может испытывать синергетическую пользу.

[0119] В некоторых вариантах выполнения изобретения Соединение 1, соединение Формулы (I) или соединение Формулы (II), описанное в настоящем документе, или его фармацевтическая композиция вводится в сочетании с ингибитором ксантиноксидазы. В некоторых вариантах выполнения изобретения Соединение 1, соединение Формулы (I) или соединение Формулы (II), описанное в настоящем документе, или его фармацевтическая композиция вводится в комбинации с ингибитором ксантиноксидазы, где ингибитор

ксантиноксидазы представляет собой аллопуринол, оксипуринол, фебуксостат, топироксостат или инозитол. В некоторых вариантах выполнения изобретения Соединение 1, соединение Формулы (I) или соединение Формулы (II), описанное в настоящем документе, или его фармацевтическая композиция вводится в сочетании с ингибитором ксантиноксидазы, где ингибитор ксантиноксидазы представляет собой аллопуринол. В некоторых вариантах выполнения изобретения Соединение 1, соединение Формулы (I) или соединение Формулы (II), описанное в настоящем документе, или его фармацевтическая композиция вводится в комбинации с ингибитором ксантиноксидазы, где ингибитор ксантиноксидазы представляет собой оксипуринол. В некоторых вариантах выполнения изобретения Соединение 1, соединение Формулы (I) или соединение Формулы (II), описанное в настоящем документе, или его фармацевтическая композиция вводится в сочетании с ингибитором ксантиноксидазы, где ингибитор ксантиноксидазы представляет собой фебуксостат. В некоторых вариантах выполнения изобретения Соединение 1, соединение Формулы (I) или соединение Формулы (II), описанное в настоящем документе, или его фармацевтическая композиция вводится в комбинации с ингибитором ксантиноксидазы, где ингибитор ксантиноксидазы представляет собой топироксостат. В некоторых вариантах выполнения изобретения Соединение 1, соединение Формулы (I) или соединение Формулы (II), описанное в настоящем документе, или его фармацевтическая композиция вводится в сочетании с ингибитором ксантиноксидазы, где ингибитор ксантиноксидазы представляет собой оситол.

[0120] В некоторых вариантах выполнения изобретения Соединение 1, соединение Формулы (I) или соединение Формулы (II), описанное в настоящем документе, или его фармацевтическая композиция, и ингибитор ксантиноксидазы вводятся в комбинации в одной лекарственной форме. В некоторых вариантах выполнения изобретения Соединение 1, соединение Формулы (I) или соединение Формулы (II), описанное в настоящем документе, или его фармацевтическая композиция, и ингибитор ксантиноксидазы вводятся в комбинации в отдельных лекарственных формах.

[0121] В некоторых вариантах выполнения изобретения Соединение 1, соединение Формулы (I) или соединение Формулы (II), описанное в настоящем документе, или его фармацевтическая композиция вводится в сочетании с ингибитором SGLT2. В некоторых вариантах выполнения изобретения Соединение 1 вводится в комбинации с ингибитором SGLT2, где ингибитор SGLT2 представляет собой канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эмпаглифлозин/линаглиптин, эмпаглифлозин/метформин или дапаглифлозин/метформин. В некоторых вариантах выполнения изобретения Соединение 1, соединение Формулы (I) или соединение Формулы (II), описанное в настоящем

документе, или его фармацевтическая композиция вводится в сочетании с ингибитором SGLT2, где ингибитор SGLT2 представляет собой канаглифлозин. В некоторых вариантах выполнения изобретения Соединение 1, соединение Формулы (I) или соединение Формулы (II), описанное в настоящем документе, или его фармацевтическая композиция вводится в сочетании с ингибитором SGLT2, где ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин. В некоторых вариантах выполнения изобретения Соединение 1, соединение Формулы (I) или соединение Формулы (II), описанное в настоящем документе, или его фармацевтическая композиция вводится в сочетании с ингибитором SGLT2, где ингибитор SGLT2 представляет собой эмпаглифлозин. В некоторых вариантах выполнения изобретения Соединение 1, соединение Формулы (I) или соединение Формулы (II), описанное в настоящем документе, или его фармацевтическая композиция вводится в сочетании с ингибитором SGLT2, где ингибитор SGLT2 представляет собой эмпаглифлозин/линаглиптин. В некоторых вариантах выполнения изобретения Соединение 1, соединение Формулы (I) или соединение Формулы (II), описанное в настоящем документе, или его фармацевтическая композиция вводится в сочетании с ингибитором SGLT2, где ингибитор SGLT2 представляет собой эмпаглифлозин/метформин. В некоторых вариантах выполнения изобретения Соединение 1, соединение Формулы (I) или соединение Формулы (II), описанное в настоящем документе, или его фармацевтическая композиция вводится в сочетании с ингибитором SGLT2, где ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин/метформин.

[0122] В некоторых вариантах выполнения изобретения Соединение 1, соединение Формулы (I) или соединение Формулы (II), описанное в настоящем документе, или его фармацевтическая композиция, и ингибитор SGLT2 вводятся в комбинации в одной лекарственной форме. В некоторых вариантах выполнения изобретения Соединение 1 и ингибитор SGLT2 вводятся в комбинации в отдельных лекарственных формах.

[0123] В некоторых вариантах выполнения изобретения Соединение 1, соединение Формулы (I) или соединение Формулы (II), описанное в настоящем документе, или его фармацевтическая композиция вводится в комбинации с ингибитором ксантиноксидазы и ингибитором SGLT2. В некоторых вариантах выполнения изобретения Соединение 1, соединение Формулы (I) или соединение Формулы (II), описанное в настоящем документе, или его фармацевтическая композиция вводится в комбинации с ингибитором ксантиноксидазы и ингибитором SGLT2, где ингибитор ксантиноксидазы представляет собой аллопуринол, оксипуринол, фебуксостат, топироксостат или инозитол, а ингибитор SGLT2 представляет собой канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эмпаглифлозин/линаглиптин, эмпаглифлозин/метформин или дапаглифлозин/метформин.

[0124] В некоторых вариантах выполнения изобретения Соединение 1, соединение Формулы (I) или соединение Формулы (II), описанное в настоящем документе, или его фармацевтическая композиция, ингибитор ксантиноксидазы и ингибитор SGLT2 вводятся в комбинации в одной лекарственной форме. В некоторых вариантах выполнения изобретения Соединение 1, соединение Формулы (I) или соединение Формулы (II), описанное в настоящем документе, или его фармацевтическая композиция, ингибитор ксантиноксидазы и ингибитор SGLT2 вводятся в комбинации в отдельных лекарственной формах.

[0125] Конкретный выбор используемых соединений будет зависеть от диагноза лечащих врачей и их оценки состояния пациента и соответствующего протокола лечения. Соединения можно вводить одновременно (напр., одновременно, по существу одновременно или в рамках одного и того же протокола лечения) или последовательно, в зависимости от природы заболевания, расстройства или состояния, состояния пациента и фактического выбора используемых соединений. Определение порядка введения и количества повторений введения каждого терапевтического агента во время протокола лечения хорошо известно врачу после оценки заболевания, которое лечат, и состояния пациента.

[0126] Терапевтически эффективные дозировки могут варьироваться, когда лекарства используются в комбинациях лечения. Способы экспериментального определения терапевтически эффективных доз лекарственных средств и других агентов для использования в схемах комбинированного лечения описаны в литературе. Например, использование метрономного дозирования, т.е. обеспечение более частых, более низких доз для минимизации токсических побочных эффектов, широко описано в литературе. Комбинированное лечение дополнительно включает периодические процедуры, которые начинаются и прекращаются в разное время, чтобы помочь в клиническом ведении пациента.

[0127] Для комбинированных терапий, описанных в настоящем документе, дозировки совместно вводимых соединений, конечно, будут варьироваться в зависимости от типа совместно применяемого лекарственного средства, от конкретного применяемого лекарственного средства, от заболевания или состояния, которое лечат, и так далее. Кроме того, при совместном введении с одним или более биологически активными агентами соединение, представленное в настоящем документе, можно вводить либо одновременно с биологически активным агентом(ами), либо последовательно. При последовательном введении лечащий врач определит подходящую последовательность введения белка в комбинации с биологически активным агентом(ами).

[0128] В любом случае несколько терапевтических агентов (одним из которых является Соединение 1, соединение Формулы (I), соединение Формулы (II) или его фармацевтическая композиция) можно вводить в любом порядке или даже одновременно. Если одновременно, несколько терапевтических агентов могут быть предоставлены в единой унифицированной форме или в нескольких формах (только в качестве примера, либо в виде одной пилюли, либо в виде двух отдельных пилюль). Один из терапевтических агентов можно вводить в нескольких дозах, или оба могут вводиться в нескольких дозах. Если не одновременно, время между несколькими дозами может варьироваться от более нуля недель до менее четырех недель. Кроме того, комбинированные способы, композиции и составы не должны ограничиваться использованием только двух агентов; также предусмотрено использование нескольких терапевтических комбинаций.

[0129] Режим дозирования для лечения, предотвращения или улучшения состояния(й), от которого требуется облегчение, может быть модифицирован в соответствии со множеством факторов. Эти факторы включают расстройство или состояние, которым страдает субъект, а также возраст, вес, пол, диету и медицинское состояние субъекта. Таким образом, фактически применяемый режим дозирования может широко варьироваться и, следовательно, может отклоняться от режимов дозирования, изложенных в настоящем документе.

[0130] Фармацевтические агенты, которые составляют комбинированную терапию, описанную в настоящем документе, могут быть комбинированной дозированной формой или отдельными дозированными формами, предназначенными по существу для одновременного введения. Фармацевтические агенты, которые составляют комбинированную терапию, также можно вводить последовательно, при этом любое терапевтическое соединение вводится по схеме, требующей двухэтапного введения. Для двухэтапного режима введения может потребоваться последовательное введение активных агентов или раздельное введение отдельных активных агентов. Период времени между этапами многократного введения может составлять от нескольких минут до нескольких часов, в зависимости от свойств каждого фармацевтического агента, таких как эффективность, растворимость, биодоступность, период полувыведения из плазмы и кинетический профиль фармацевтического агента. Циркадные колебания концентрации целевой молекулы также могут определять оптимальный интервал дозирования.

[0131] Кроме того, описанные в настоящем документе соединения также можно использовать в сочетании с процедурами, которые могут обеспечить пациенту дополнительную или синергетическую пользу. Только в качестве примера ожидается, что пациенты обнаружат терапевтическую и/или профилактическую пользу в способах,

описанных в настоящем документе, где фармацевтическая композиция соединения, описанного в настоящем документе, и/или комбинации с другими терапевтическими средствами комбинируются с генетическим тестированием, чтобы определить, является ли этот человек носителем мутантного гена, который коррелирует с определенными заболеваниями или состояниями.

[0132] Соединения, описанные в настоящем документе, и комбинированные методы лечения можно вводить до, во время или после возникновения заболевания или состояния, и время введения композиции, содержащей соединение, может варьироваться. Таким образом, например, соединения можно использовать в качестве профилактических средств и их можно непрерывно вводить субъектам со склонностью к развитию состояний или заболеваний, чтобы предотвратить возникновение заболевания или состояния. Первоначальное введение может осуществляться любым практическим путем, таким как, например, внутривенная инъекция, болюсная инъекция, инфузия в течение от около 5 минут до около 5 часов, пилюля, капсула, трансдермальный пластырь, буккальная доставка и тому подобным или их комбинацией. Соединение предпочтительно вводят, как только это практически возможно после обнаружения или подозрения на начало заболевания или состояния, и в течение периода времени, необходимого для лечения заболевания или состояния. Продолжительность лечения может варьироваться для каждого пациента, и продолжительность может быть определена с использованием определенных критериев.

Наборы/Готовые Изделия

[0133] Для использования в терапевтических способах применения, описанных в настоящем документе, в настоящем документе также описаны наборы и готовые изделия. Такие наборы включают носитель, упаковку или контейнер, который разделен на отсеки для приема одного или более контейнеров, таких как флаконы, пробирки и подобных, каждый контейнер(ы) содержит один из отдельных элементов для применения в способе, описанном в настоящем документе. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы, шприцы и пробирки. В одном варианте выполнения изобретения контейнеры изготовлены из различных материалов, таких как стекло или пластик.

[0134] Представленные в настоящем документе изделия содержат упаковочные материалы. Упаковочные материалы для использования при упаковке фармацевтических продуктов включают, напр., Патент США № 5,323,907. Примеры фармацевтических упаковочных материалов включают, но не ограничиваясь ими, блистерные упаковки, бутылки, пробирки, пакеты, контейнеры, бутылки и любой упаковочный материал, подходящий для выбранного состава и предполагаемого способа введения и лечения.

[0135] В некоторых вариантах выполнения изобретения соединения или композиции, описанные в настоящем документе, представлены в упаковке или дозирующем устройстве, которые могут содержать одну или более стандартных дозированных форм, содержащих активный ингредиент. Соединение или композиция, описанные в настоящем документе, упакованы отдельно или упакованы с другим соединением или другим ингредиентом или добавкой. В некоторых вариантах выполнения изобретения упаковка содержит один или более контейнеров, заполненных одним или более ингредиентами фармацевтических композиций. В некоторых вариантах выполнения изобретения упаковка содержит металлическую или пластиковую фольгу, такую как блистерная упаковка. В некоторых вариантах выполнения изобретения к упаковке или дозирующему устройству прилагаются инструкции по введению, такие как инструкции по введению соединений или композиций для лечения неопластического заболевания. В некоторых вариантах выполнения изобретения к упаковке или дозирующему устройству прилагается уведомление, связанное с контейнером, по форме, предписанной правительственным агентством, регулирующим производство, использование или продажу фармацевтических препаратов, причем это уведомление отражает одобрение агентством формы лекарственного средства для применения человеком или в ветеринарии. В некоторых вариантах выполнения изобретения такое уведомление, например, представляет собой этикетку, утвержденную Управлением по Контролю за Пищевыми Продуктами и Лекарственными Средствами США для рецептурных лекарств, или одобренный листок-вкладыш. В некоторых вариантах выполнения изобретения композиции включают соединение, описанное в настоящем документе, приготовленное в совместимом фармацевтическом носителе, помещенное в соответствующий контейнер и помеченное для лечения указанного состояния.

[0136] Например, контейнер(ы) включает Соединение 1, соединение Формулы (I) или соединение Формулы (II), необязательно в композиции или в комбинации с другим агентом, как раскрыто в настоящем документе. Такие наборы необязательно включают идентифицирующее описание, или этикетку, или инструкции, относящиеся к их использованию в способах, описанных в настоящем документе.

[0137] В набор обычно входят этикетки с указанием содержимого и/или инструкции по применению, а также вкладыши в упаковки с инструкциями по применению. Также обычно включается набор инструкций.

[0138] В одном варианте выполнения изобретения этикетка находится на контейнере или связана с ним. В одном варианте выполнения изобретения этикетка находится на контейнере, когда буквы, числа или другие символы, образующие этикетку, прикреплены, отформованы или вытравлены на самом контейнере; этикетка связана с контейнером, когда

она находится в емкости или носителе, который также удерживает контейнер, напр., в виде вкладыша в упаковку. В одном варианте выполнения изобретения этикетка используется для обозначения того, что содержимое должно использоваться для конкретного терапевтического применения. На этикетке также указаны инструкции по использованию содержимого, например, в способах, описанных в настоящем документе.

[0139] В определенных вариантах выполнения изобретения фармацевтические композиции представлены в упаковке или дозирующем устройстве, которое содержит одну или более стандартных дозированных форм, содержащих соединение, представленное в настоящем документе. Упаковка, например, содержит металлическую или пластиковую фольгу, такую как блистерная упаковка. В одном варианте выполнения изобретения к упаковке или дозирующему устройству прилагаются инструкции по применению. В одном варианте выполнения изобретения к упаковке или дозирующему устройству также прилагается уведомление, связанное с контейнером, по форме, предписанной правительственным агентством, регулирующим производство, использование или продажу фармацевтических препаратов, причем это уведомление отражает одобрение агентством формы лекарственного средства для применения человеком или в ветеринарии. Такое уведомление, например, представляет собой этикетку, утвержденную Управлением по Контролю за Пищевыми Продуктами и Лекарственными Средствами США для рецептурных лекарств, или одобренный листок-вкладыш. В одном варианте выполнения изобретения композиции, содержащие, представленное в настоящем документе, приготовленные в совместимом фармацевтическом носителе, также получены, помещены в соответствующий контейнер и помеченные для лечения указанного состояния.

ПРИМЕРЫ

Список сокращений

[0140] При использовании в описании изобретения следующие сокращения, если не указано иное, следует понимать, как имеющие следующие значения:

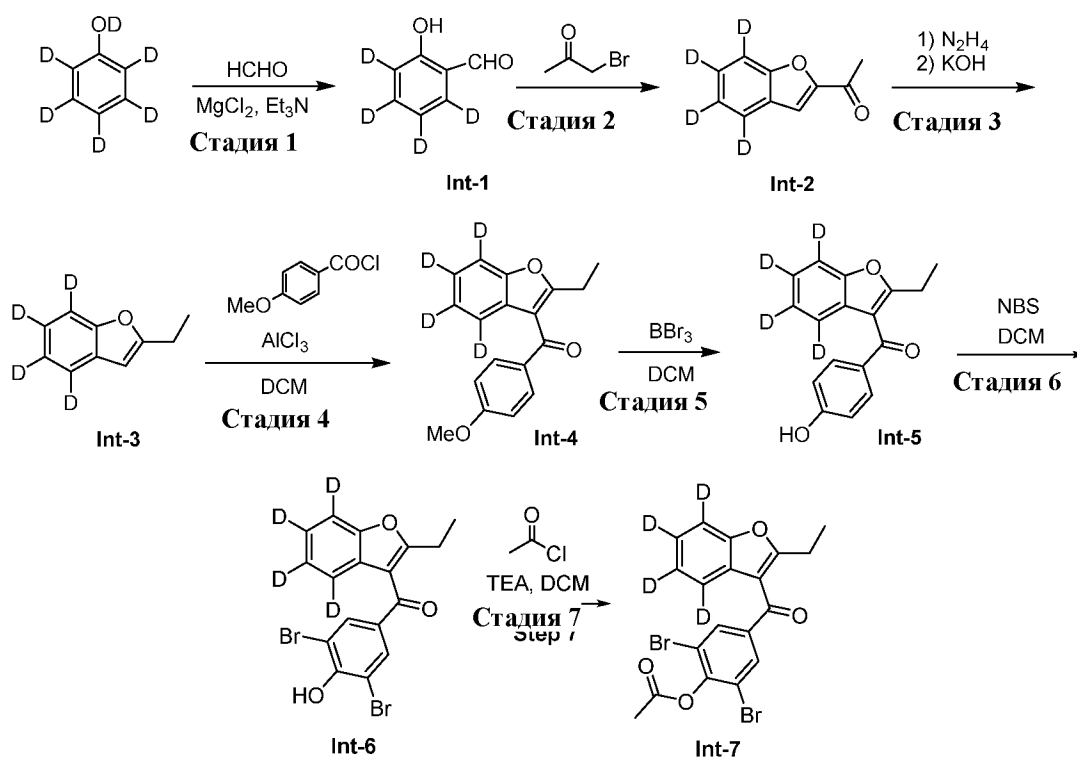
ACN или MeCN	ацетонитрил
Bn	бензил
BOC или Boc	<i>трет</i> -бутилкарбамат
<i>t</i> -Bu	<i>трет</i> -бутил
Cy	циклогексил
DCE	дихлорэтан (ClCH ₂ CH ₂ Cl)
DCM	дихлорметан (CH ₂ Cl ₂)
DIPEA или DIEA	диизопропилэтиламин

DMAP	4-(<i>N,N</i> -диметиламино)пиридин
DMF	диметилформамид
DMA	<i>N,N</i> -диметилацетамид
DMSO	диметилсульфоксид
экв. или эквив.	эквивалент(ы)
Et	этил
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOH	этанол
EtOAc	этилацетат
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
Me	метил
MeOH	метанол
MS	масс-спектрометрия
GC	газовая хроматография
ч	час(ы)
KF	Карл Фишер
мин	минуты
MsOH	метансульфоновая кислота
JMP	ядерный магнитный резонанс
RP-HPLC	обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография
кт	комнатная температура
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
TLC	тонкослойная хроматография
V	об.

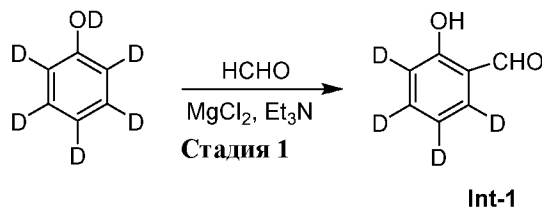
I. Химический Синтез

[0141] Если не указано иное, реагенты и растворители использовались в том виде, в котором они были получены от коммерческих поставщиков. Для синтетических превращений, чувствительных к влаге и/или кислороду использовали безводные растворители и высушенную в печи стеклянную посуду. Выходы не оптимизировались. Время реакции является приблизительным и не оптимизировалось. Колоночную хроматографию и тонкослойную хроматографию (TLC) проводили на силикагеле, если не указано иное.

Пример 1: Получение 2,6-дибром-4-(2-этилбензофуран-3-карбонил-4,5,6,7- d_4)фенилацетата (Int-7).

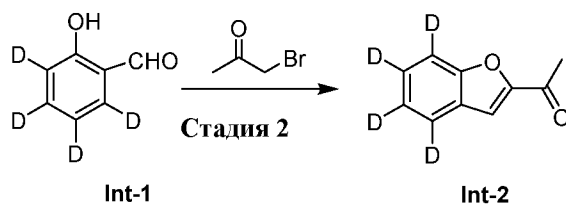


Стадия 1: 2-Гидроксibenзальдегид-3,4,5,6- d_4 (Int-1)



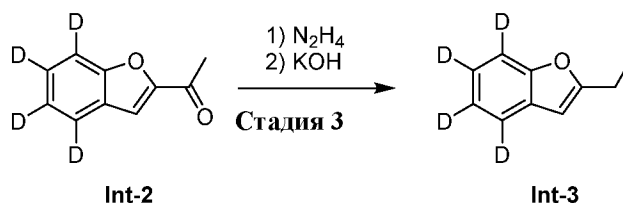
[0142] Раствор фен- d_6 -ола (1,0 экв.), хлорида магния (1,5 экв.) и триэтиламина (3,7 экв.) в ACN (10 об.) перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. Добавляли формальдегид (8,0 экв.) и реакцию смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 10% раствор HCl (10 об.). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 6 об.). Объединенные органические слои промывали рассолом (6 об.), сушили с Na₂SO₄ и концентрировали с получением 2-гидроксibenзальдегид-3,4,5,6- d_4 (Int-1) в виде желтого масла.

Стадия 2: 1-(Бензофуран-2-ил-4,5,6,7- d_4)этан-1-он (Int-2)



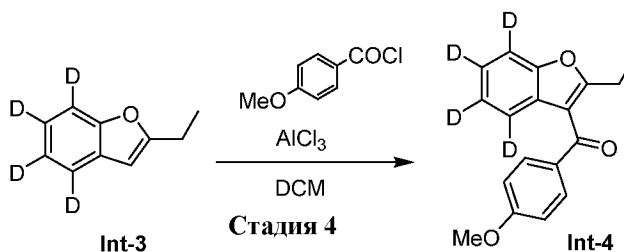
[0143] Раствор 2-гидроксibenзальдегид-3,4,5,6- d_4 (**Int-1**) (1,0 экв.), бромпропанона (1,0 экв.) и карбоната калия (3,0 экв.) в ацетоне (14 об.) нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт перекристаллизовывали (петролейный эфир/EtOAc 10:1) с получением 1-(бензофуран-2-ил-4,5,6,7- d_4)этан-1-она (**Int-2**) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3: 2-Этилбензофуран-4,5,6,7- d_4 (**Int-3**)



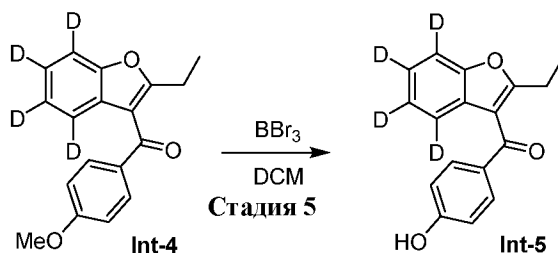
[0144] Раствор 1-(бензофуран-2-ил-4,5,6,7- d_4)этан-1-она (**Int-2**) (1,0 экв.) в диэтиленгликоле (16 об.) нагревали при 120°C. Добавляли $N_2H_4 \cdot H_2O$ (2,0 экв.) и воду (1 об.). Реакционную смесь нагревали при 180°C в течение 10 мин и затем охлаждали до 120°C. Добавляли KOH (2,0 экв.) и реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали, выливали в воду и экстрагировали EtOAc (20 об. x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 об.) и концентрировали с получением 2-этилбензофуран-4,5,6,7- d_4 (**Int-3**) в виде бесцветного масла.

Стадия 4: (2-Этилбензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)(4-метоксифенил)метанон (**Int-4**)



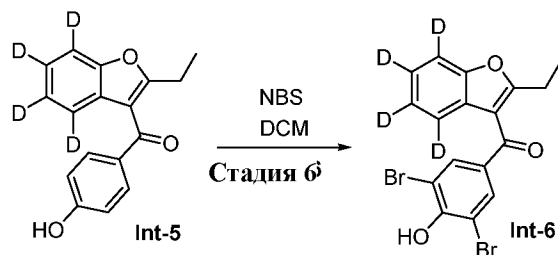
[0145] Раствор 2-этилбензофуран-4,5,6,7- d_4 (**Int-3**) (1,0 экв.) и 4-метоксибензоилхлорида (1,15 экв.) в DCM (30 об.) охлаждали до 0°C и загружали $AlCl_3$ (1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали 2 ч при 0°C. К смеси по каплям добавляли D_2O (2 об.) при 5°C и смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Добавляли воду (8 об.). Органический слой отделяли, промывали рассолом (10 об.), сушили с Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме при 40°C с получением (2-этилбензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)(4-метоксифенил)метанона (**Int-4**) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 7.81-7.77 (dd, 2H), 7.12-7.08 (dd, 2H), 3.88(s, 3H), 2.86-2.78 (q, 2H), 1.28-1.23 (t, 3H); LCMS: 285 $[M+H]^+$.

Стадия 5: (2-Этилбензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)(4-гидроксифенил)метанон (**Int-5**)



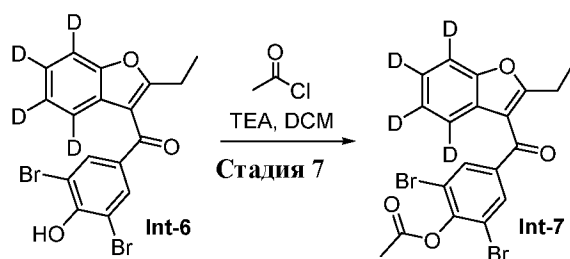
[0146] К раствору (2-этилбензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)(4-метоксифенил)метанона (**Int-4**) (1,0 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C добавляли BBr_3 (2,2 экв.) по каплям при 0-5°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 14 ч. Добавляли ледяную воду (10 об.) и смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Органический слой отделяли, промывали рассолом (10 об.), сушили с Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме при 40°C с получением (2-этилбензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)(4-гидроксифенил)метанона (**Int-5**) в виде коричневого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 10.47 (s, 1H), 7.71-7.68 (dd, 2H), 6.92-6.88 (dd, 2H), 2.84-2.78 (q, 2H), 1.28-1.24 (t, 3H); LCMS: 271 $[M+H]^+$.

Стадия 6: (3,5-Дибром-4-гидроксифенил)(2-этилбензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)метанон (Int-6)



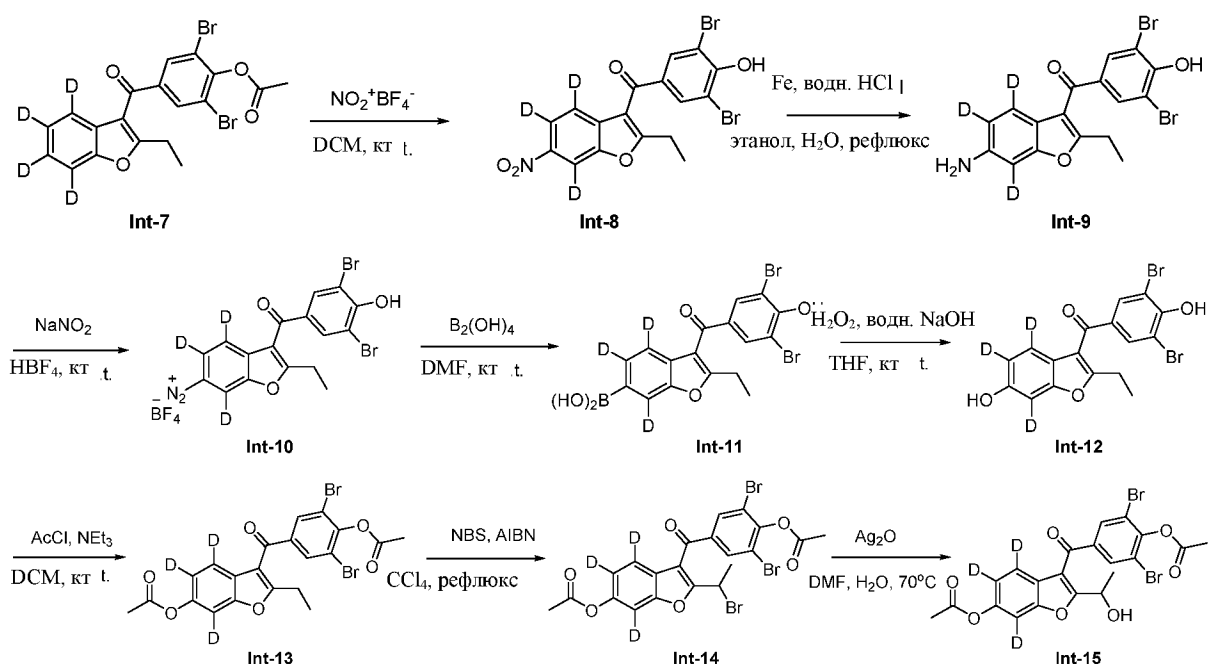
[0147] К раствору (2-этилбензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)(4-гидроксифенил)метанона (**Int-5**) (1,0 экв.) в DCM (10 об.) при 10°C добавляли NBS (1,7 экв.) по каплям при 0-5°C. Реакционную смесь нагревали до 18°C и перемешивали в течение 16 ч. В реакционную смесь добавляли дополнительный NBS (0,14 экв.) при 10°C и перемешивали в течение 16 ч при 18°C. В реакционную смесь добавляли дополнительный NBS (0,05 экв.) при 10°C и перемешивали в течение 3 ч при 18°C. Добавляли воду (15 об.) и смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Органический слой отделяли, промывали рассолом (15 об.), сушили с Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме при 40°C с получением желтого твердого вещества. Желтое твердое вещество суспендировали в EtOAc/н-гептане (1 об./10 об.) при 60°C в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 10°C и фильтровали с получением (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-этилбензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)метанона (**Int-6**) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 11.05 (s, 1H), 7.92 (s, 2H), 2.84-2.75 (q, 2H), 1.27-1.20 (t, 3H); LCMS: 429 $[M+H]^+$.

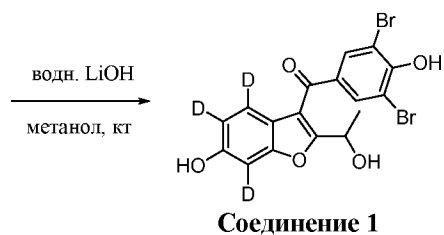
Стадия 7: 2,6-Дибром-4-(2-этилбензофуран-3-карбонил-4,5,6,7- d_4)фенилацетат (Int-7).



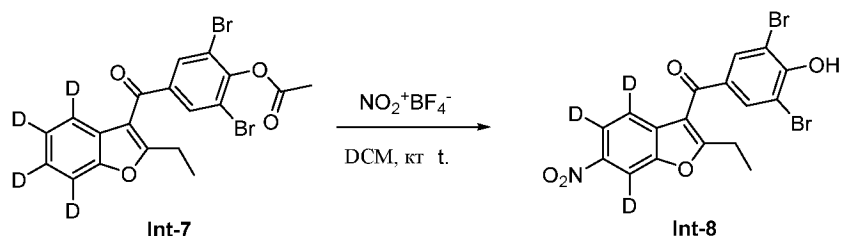
[0148] К раствору (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-этилбензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)метанона (**Int-6**) (1,0 экв.) и триэтиламина (2,5 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C по каплям добавляли ацетилхлорид (2,0 экв.) при 0-5°C. Реакционную смесь нагревали до 15°C и перемешивали в течение 2 ч. Добавляли воду (10 об.). Органический слой отделяли, промывали рассолом (10 об.), сушили с Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме при 40°C с получением неочищенного твердого вещества. Неочищенное твердое вещество обесцвечивали активированным углем (0,5 мас./мас.) в EtOAc (10 об.) при 50°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до 30°C и фильтровали с добавлением кизельгура для удаления активированного угля. Фильтрат концентрировали под вакуумом при 40°C. Остаток растворяли в *i*-PrOH (2 об.) и нагревали при 60°C в течение 1 ч. Раствор охлаждали до 45°C, загружали затравочные кристаллы (0,5% мас.) и перемешивали в течение 1 ч. Смесь охлаждали до 25°C и перемешивали в течение 16 ч. Смесь фильтровали и твердое вещество сушили с получением 2,6-дибром-4-(2-этилбензофуран-3-карбонил-4,5,6,7- d_4)фенилацетата (**Int-7**) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.08 (s, 2H), 2.81-2.74 (q, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.27-1.22 (t, 3H); LCMS: 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 2: Получение (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)метанона (Соединение 1).



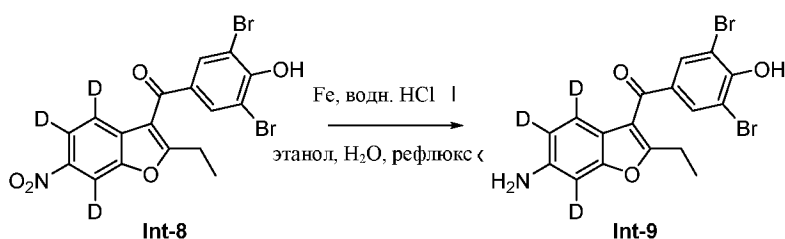


Стадия 1: (3,5-Дибром-4-гидроксифенил)(2-этил-6-нитробензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанон (Int-8)



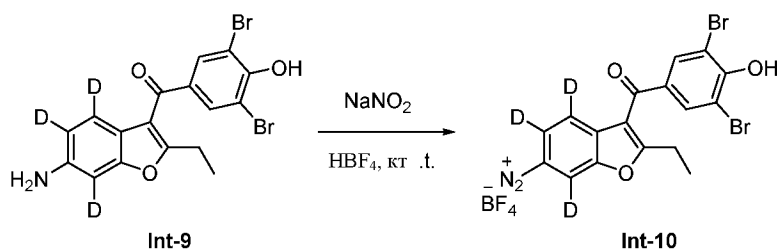
[0149] К смеси 2,6-дибром-4-(2-этилбензофуран-карбонил-4,5,6,7- d_4)фенилацетата (34 г, 72,3 ммоль) (**Int-7**) в дихлорметане (250 мл) медленно добавляли тетрафторборат нитрония (11,5 г, 86,8 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь гасили рассолом и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и упаривали досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-этил-6-нитробензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанона (**Int-8**) (12,5 г, 37%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11.1 (bs, 1 H), 7.98 (s, 2 H), 2.87 (q, $J=7.2$ Hz, 2 H), 1.3 (t, $J=7.2$ Гц, 3 H).

Стадия 2: (6-Амино-2-этилбензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)(3,5-дибром-4-гидроксифенил)метанон (Int-9)



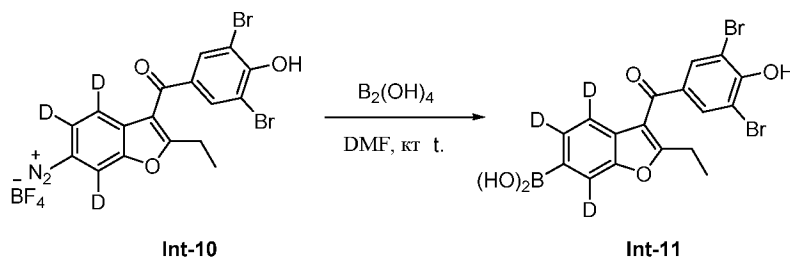
[0150] Смесь (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-этил-6-нитробензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанона (**Int-8**) (12,5 г, 26,5 ммоль), порошка железа (7,4 г, 132 ммоль), конц. гидрохлорида (1,2 мл, 13,3 ммоль), этанола (250 мл) и H₂O (50 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Смесь фильтровали для удаления порошка железа. Раствор упаривали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением (6-амино-2-этилбензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)(3,5-дибром-4-гидроксифенил)метанона (**Int-9**) (9,2 г, 79%) в виде желтого твердого вещества. ESIMC (m/z): 441,9, 439,9, 437,9 ($M+H$)⁺.

Стадия 3: 3-(3,5-Дибром-4-гидроксибензоил)-2-этилбензофуран-6-дiazоний-4,5,7- d_3 тетрафторборат (Int-10)



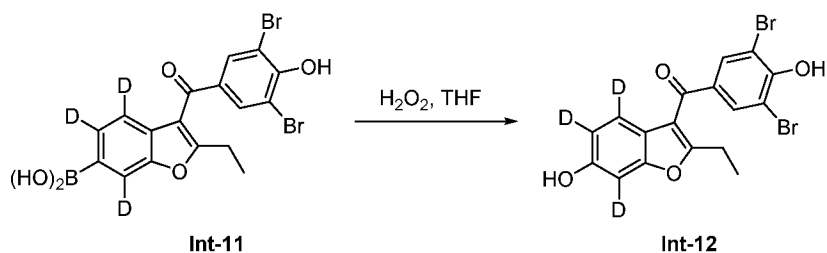
[0151] К смеси (6-амино-2-этилбензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)(3,5-дибром-4-гидроксибензил)метанона (**Int-9**) (9,2 г, 20,8 ммоль) и фторборной кислоты (4,2 г, 22,9 ммоль) в H_2O (100 мл) медленно добавляли раствор нитрита натрия (1,58 г, 22,9 ммоль) в H_2O . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную суспензию затем фильтровали в вакууме. Остаток промывали ледяной водой и сушили в вакууме с получением 3-(3,5-дибром-4-гидроксибензоил)-2-этилбензофуран-6-дiazоний-4,5,7- d_3 тетрафторбората (**Int-10**) (11 г, 98%) в виде розового твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки. ESIMC (m/z): 455,9, 453,9, 451,9 ($M+H$)⁺.

Стадия 4: (3-(3,5-Дибром-4-гидроксибензоил)-2-этилбензофуран-6-ил-4,5,7- d_3)бороновая кислота (Int-11)



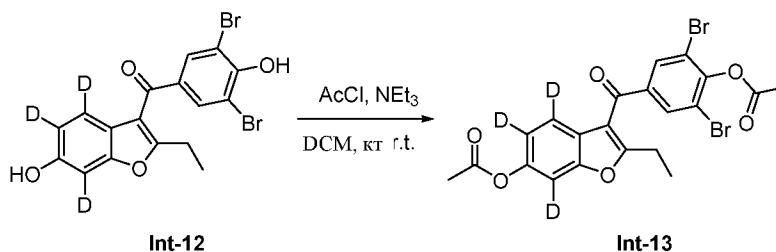
[0152] К смеси гиподибромной кислоты (3,65 г, 40,6 ммоль) в DMF (160 мл) добавляли 3-(3,5-дибром-4-гидроксибензоил)-2-этилбензофуран-6-дiazоний-4,5,7- d_3 тетрафторборат (**Int-10**) (11 г, 20,3 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 часов. Смесь гасили рассолом и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и упаривали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением (3-(3,5-дибром-4-гидроксибензоил)-2-этилбензофуран-6-ил-4,5,7- d_3)бороновой кислоты (**Int-11**) (3,9 г, 41%) в виде белого твердого вещества. ESIMC (m/z): 473,9, 471,9, 469,9 ($M+H$)⁺.

Стадия 5: (3,5-Дибром-4-гидроксибензил)(2-этил-6-гидроксибензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанон (Int-12)



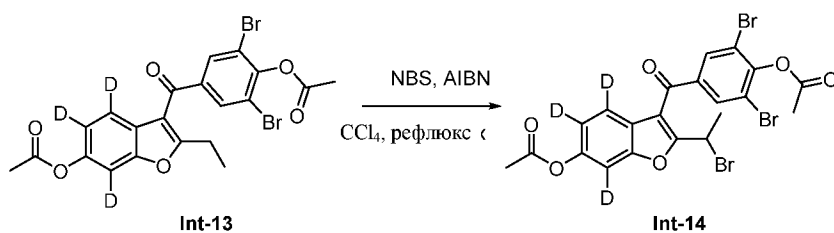
[0153] К смеси (3-(3,5-дибром-4-гидроксibenзоил)-2-этилбензофуран-6-ил-4,5,7- d_3)бороновой кислоты (**Int-11**) (3,9 г, 8,28 ммоль) и гидроксида натрия (662 мг, 16,6 ммоль) в THF (60 мл) добавляли по каплям перекись водорода (мас./мас. 48%, 1,2 г, 16,6 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Ее гасили 1 М гидрохлоридом до pH 5-6, экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и упаривали досуха. Остаток очищали на силикагеле с помощью колоночной хроматографии с получением (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-этил-6-гидроксibenзофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанона (**Int-12**) (3,0 г, 83%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10.9 (bs, 1 H), 9.68 (bs, 1 H), 7.91 (s, 2 H), 2.74 (q, $J=7.6$ Гц, 2 H), 1.24 (t, $J=7.6$ Гц, 3 H). ESIMC (m/z): 445,9, 443,9, 441,9 (M+H)+.

Стадия 6: 4-(6-Ацетокси-2-этилбензофуран-3-карбонил-4,5,7- d_3)-2,6-дибромфенилацетат (Int-13**)**



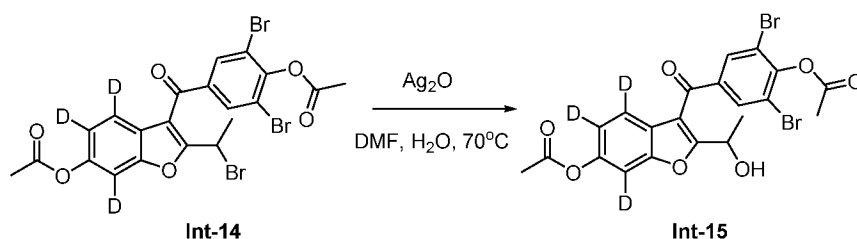
[0154] К смеси (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-этил-6-гидроксibenзофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанона (**Int-12**) (3,0 г, 6,78 ммоль) и триэтиламина (1,71 г, 17,0 ммоль) в дихлорметане (60 мл) добавляли по каплям ацетилхлорид (1,06 г, 13,6 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь гасили рассолом и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и упаривали досуха. Остаток очищали на силикагеле с помощью колоночной хроматографии с получением 4-(6-ацетокси-2-этилбензофуран-3-карбонил-4,5,7- d_3)-2,6-дибромфенилацетата (**Int-13**) (2,8 г, 78%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 7: 4-(6-Ацетокси-2-(1-бромэтил)бензофуран-3-карбонил-4,5,7- d_3)-2,6-дибромфенилацетат (Int-14**)**



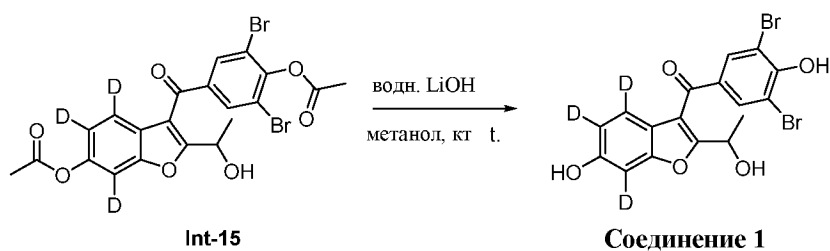
[0155] Смесь 4-(6-ацетокси-2-этилбензофуран-3-карбонил-4,5,7- d_3)-2,6-дибромфенилацетата (**Int-13**) (2,8 г, 5,31 ммоль), *N*-бромсукцинимид (945 мг, 5,31 ммоль) и 2,2'-азобис(2-метилпропионитрила) (87 мг, 0,53 ммоль) в перхлорметане (80 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Смесь упаривали досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 4-(6-ацетокси-2-(1-бромэтил)бензофуран-3-карбонил-4,5,7- d_3)-2,6-дибромфенилацетата (**Int-14**) (3,06 г, 95%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 8: 4-(6-Ацетокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-карбонил-4,5,7- d_3)-2,6-дибромфенилацетат (Int-15)



[0156] Смесь 4-(6-ацетокси-2-(1-бромэтил)бензофуран-3-карбонил-4,5,7- d_3)-2,6-дибромфенилацетата (**Int-14**) и оксида серебра(I) (1,75 г, 7,57 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (40 мл) и H_2O (8 мл) нагревали до 70°C в течение 6 часов. Смесь фильтровали для удаления оксида серебра(I). Фильтрат гасили рассолом и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и упаривали досуха. Остаток очищали на силикагеле с помощью колоночной хроматографии с получением 4-(6-ацетокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-карбонил-4,5,7- d_3)-2,6-дибромфенилацетата (**Int-15**) (2,3 г, 84%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.7 (bs, 1 H), 8.14 (bs, 1 H), 5.65 (d, $J=4.8$ Гц, 1 H), 4.80 (dd, $J=6.8$ Гц, 4.8 Гц, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 1.48 (d, $J=4.8$ Гц, 3 H). ESIMC (m/z): 527,9, 525,9, 523,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 9: (3,5-Дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанон (Соединение 1)



[0157] Смесь 4-(6-ацетокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-карбонил-4,5,7- d_3)-2,6-дибромфенилацетата (**Int-15**) (2,3 г, 4,24 ммоль) и гидрата гидроксида лития (427 мг, 10,2 ммоль) в метаноле (40 мл) и H_2O (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь выливали в 30 мл H_2O и упаривали в вакууме для удаления метанола. Полученный раствор подкисляли до pH 5-6 1 М гидрохлоридом и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и упаривали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанона (**Соединение 1**) (1,06 г, 55%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 11.1 (bs, 1 H), 9.75 (bs, 1 H), 7.92 (s, 2 H), 5.47 (bs, 1 H), 4.77 (d, $J=6.8$ Гц, 1 H), 1.45 (d, $J=6.8$ Гц, 3 H). ESIMC (m/z): 443,9, 441,9, 439,9 ($M+H$) $^+$.

II. Биологические Данные

Пример 3: Исследования Взаимодействия *in vitro* Соединения 1 с Транспортером Захвата URAT1 человека.

[0158] Эксперименты по захвату проводили с использованием клеток MDCKII, стабильно экспрессирующих транспортер захвата URAT1 человека. Клетки культивировали при $37\pm 1^\circ C$ в атмосфере 95:5 воздух: CO_2 и высевали на стандартные 96-луночные планшеты для тканевых культур в количестве клеток, указанном в Таблице 1.

Таблица 1

Транспортер	Контрольная линия клеток	Количество клеток /луночка	Среда для культивирования	Инкубация перед анализом	Буфер
URAT1 человека	Mock-трансфицированные MDCKII	1×10^5	DMEM 4,5 г/л глюкозы	24 ч	HBSS без Cl^- (pH 7,4)

DMEM: модифицированная по способу Дульбекко среда Игла; HBSS: сбалансированный солевой раствор Хэнка; без: не содержит

[0159] Перед экспериментом среду удаляли и клетки дважды промывали 100 мкл HBSS без Cl^- . Эксперименты по поглощению проводили при $37 \pm 1^\circ\text{C}$ в 50 мкл HBSS без Cl^- , pH 7,4, содержащего субстрат зонда (20 мкМ мочевого кислоты) и исследуемый продукт (ТА) или растворитель. Концентрация органического растворителя была одинаковой во всех лунках и не превышала 1% (об./об.).

[0160] Группы лечения представлены в Таблице 2.

Таблица 2

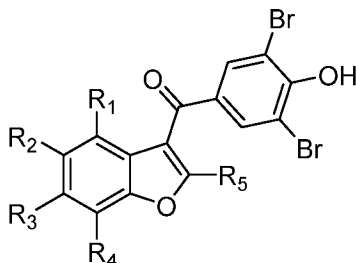
Группы лечения в формате 96-луночного планшета	№. лунок
Соединение 1 в буфере для анализа (0,01, 0,04, 0,12, 0,37, 1,11, 3,33 и 10,0 мкМ) в трансфицированных клетках	3 на концентрацию ТА
1% DMSO контроль в трансфицированных клетках	3
1% DMSO контроль в контрольных клетках	3
Контрольный ингибитор в буфере для анализа с 1% DMSO в трансфицированных клетках	3
Контрольный ингибитор в буфере для анализа с 1% DMSO в контрольных клетках	3

[0161] После эксперимента клетки дважды промывали 100 мкл ледяным HBSS без Cl^- и лизировали 50 мкл 0,1 М NaOH. Транспорт субстрата зонда с радиоактивной меткой определяли путем измерения аликвоты (35 мкл) из каждой лунки для жидкостного сцинтилляционного счета.

[0162] Результаты: Соединение 1 растворимо в буфере HBSS при всех тестируемых концентрациях; самая высокая испытанная концентрация составляет 10 мкМ. Соединение 1 ингибировало опосредованное URAT1 накопление мочевого кислоты с $\text{IC}_{50} = 0,913$ мкМ.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представляющее собой (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7-*d*₃)метанон, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.
2. Соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (I);

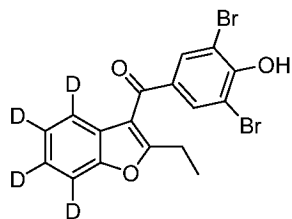
где:

R_1 , R_2 , R_3 и R_4 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, гидроксид и метокси; где по меньшей мере один из R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляет собой дейтерий; и

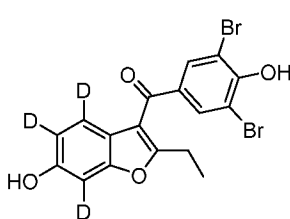
R_5 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{OH})$ или $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2(\text{OH})$.

3. Соединение по п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где по меньшей мере два из R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляют собой дейтерий.
4. Соединение по п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где по меньшей мере три из R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляют собой дейтерий.
5. Соединение по п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляют собой дейтерий.
6. Соединение по любому одному из п.п. 2-5 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_5 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_3$.
7. Соединение по любому из п.п. 2-5 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_5 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{OH})$.
8. Соединение по любому из п.п. 2-5 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_5 представляет собой $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2(\text{OH})$.
9. Соединение по п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, выбранное

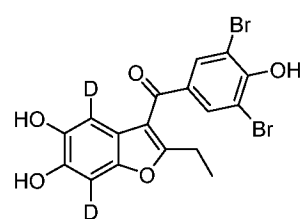
из:



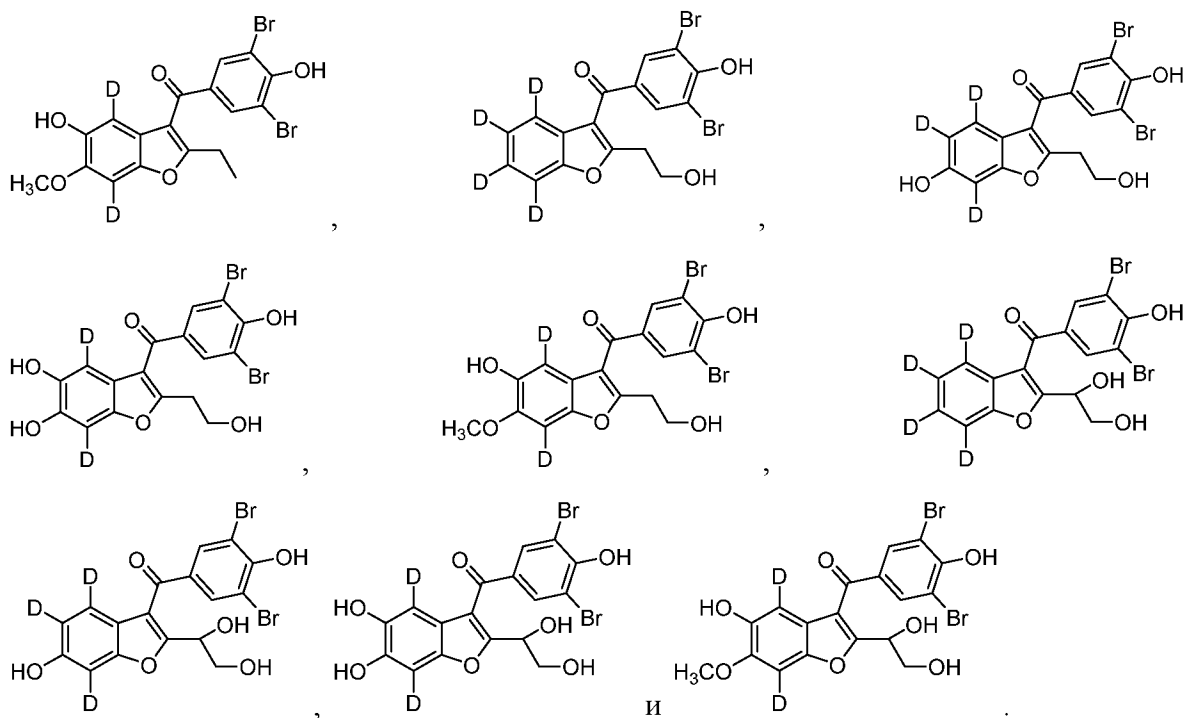
,



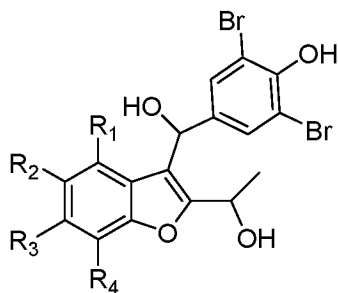
,



,



10. Соединение Формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



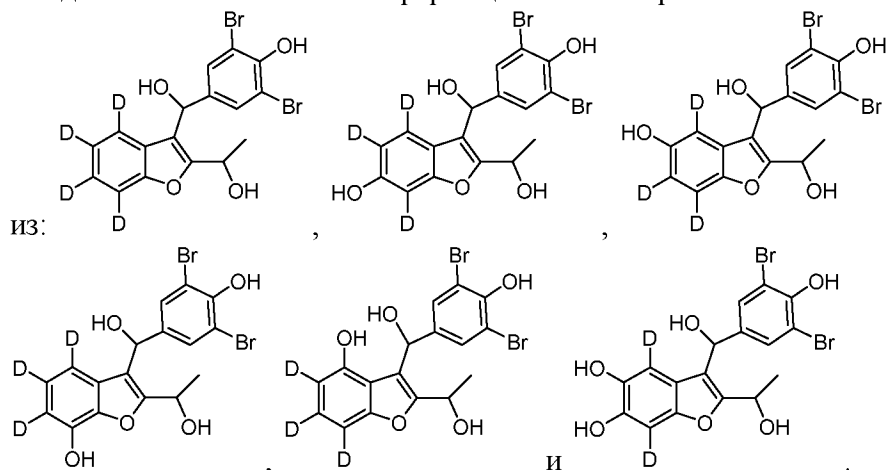
Формула (II);

где:

R_1 , R_2 , R_3 и R_4 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, гидроксид и метокси; где по меньшей мере один из R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляет собой дейтерий;

11. Соединение по п. 10, где по меньшей мере два из R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляют собой дейтерий.
12. Соединение по п. 10, где по меньшей мере три из R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляют собой дейтерий.
13. Соединение по любому одному из п.п. 10-12, где по меньшей мере один из R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляет собой гидроксид.

14. Соединение по п. 10 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, выбранное



15. Способ лечения или предотвращения гиперурикемии или подагры у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7- d_3)метанона или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

16. Способ лечения или предотвращения гиперурикемии или подагры у нуждающегося в этом индивидуума, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из п.п. 1-14 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

17. Способ по п. 15 или п. 16 для лечения или предотвращения гиперурикемии у нуждающегося в этом индивидуума.

18. Способ по любому одному из п.п. 15-17 для лечения гиперурикемии у нуждающегося в этом индивидуума.

19. Способ по любому одному из п.п. 15-17 для предотвращения гиперурикемии у нуждающегося в этом индивидуума.

20. Способ по п. 15 или п. 16 для лечения или предотвращения подагры у нуждающегося в этом индивидуума.

21. Способ по п. 20 для лечения подагры у нуждающегося в этом индивидуума.

22. Способ по п. 20 для предотвращения подагры у нуждающегося в этом индивидуума.

23. Способ по любому одному из п.п. 15-22, в котором терапевтически эффективное количество составляет от около 3 мг до около 1500 мг.

24. Способ по любому одному из п.п. 15-23, в котором терапевтически эффективное количество составляет от около 3 мг до около 600 мг.

25. Способ по любому одному из п.п. 15-24, в котором терапевтически эффективное количество составляет от около 5 мг до около 300 мг.

26. Способ по любому одному из п.п. 15-25, в котором терапевтически эффективное количество составляет от около 10 мг до около 200 мг.
27. Способ по любому одному из п.п. 15-26, в котором терапевтически эффективное количество составляет от около 10 мг до около 100 мг.
28. Способ по любому одному из п.п. 15-27, в котором (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7-*d*₃)метанон вводится перорально.
29. Способ по п. 28, в котором терапевтически эффективное количество принимают с пищей.
30. Способ по п. 28, в котором терапевтически эффективное количество принимают без еды.
31. Способ по любому одному из п.п. 15-30, в котором терапевтически эффективное количество вводят индивидууму один раз в день.
32. Способ по любому одному из п.п. 15-31, в котором терапевтически эффективное количество вводят индивидууму два раза в день.
33. Способ по любому одному из п.п. 15-32, дополнительно включающий введение по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента.
34. Способ по любому одному из п.п. 15-33, дополнительно включающий введение ингибитора ксантиноксидазы.
35. Способ по п. 34, в котором ингибитор ксантиноксидазы представляет собой аллопуринол, оксипуринол, фебуксостат, топироксостат или инозитол.
36. Способ по любому одному из п.п. 15-35, дополнительно включающий введение ингибитора SGLT2.
37. Способ по п. 36, в котором ингибитор SGLT2 представляет собой канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эмпаглифлозин/линаглиптин, эмпаглифлозин/метформин или дапаглифлозин/метформин.
38. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один неактивный ингредиент, выбранный из фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и эксципиентов.
39. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому одному из п.п. 1-14 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один неактивный ингредиент, выбранный из фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и эксципиентов.
40. Фармацевтическая композиция для лечения или предотвращения гиперурикемии или подагры, где фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное

- количество (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(6-гидрокси-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,7-*d*₃)метанона или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и по меньшей мере один неактивный ингредиент, выбранный из фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и эксципиентов.
41. Фармацевтическая композиция для лечения или предотвращения гиперурикемии или подагры, где фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество соединения по любому одному из п.п. 1-14 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и по меньшей мере один неактивный ингредиент, выбранный из фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и эксципиентов.
 42. Фармацевтическая композиция по п. 40 или п. 41 для лечения или предотвращения гиперурикемии у индивидуума, нуждающегося в этом.
 43. Фармацевтическая композиция по любому одному из п.п. 40-42 для лечения гиперурикемии у индивидуума, нуждающегося в этом.
 44. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 40-42 для предотвращения гиперурикемии у индивидуума, нуждающегося в этом.
 45. Фармацевтическая композиция по п. 40 или п. 41 для лечения или предотвращения подагры у индивидуума, нуждающегося в этом.
 46. Фармацевтическая композиция по п. 45 для лечения подагры у индивидуума, нуждающегося в этом.
 47. Фармацевтическая композиция по п. 45 для предотвращения подагры у индивидуума, нуждающегося в этом.
 48. Фармацевтическая композиция по любому одному из п.п. 40-47, в которой терапевтически эффективное количество составляет от около 3 мг до около 1500 мг.
 49. Фармацевтическая композиция по любому одному из п.п. 40-48, в которой терапевтически эффективное количество составляет от около 3 мг до около 600 мг.
 50. Фармацевтическая композиция по любому одному из п.п. 40-49, в которой терапевтически эффективное количество составляет от около 5 мг до около 300 мг.
 51. Фармацевтическая композиция по любому одному из п.п. 40-50, в которой терапевтически эффективное количество составляет от около 10 мг до около 200 мг.
 52. Фармацевтическая композиция по любому одному из п.п. 40-51, в которой терапевтически эффективное количество составляет от около 10 мг до около 100 мг.
 53. Фармацевтическая композиция по любому одному из п.п. 40-52, составленная для перорального, внутривенного, внутримышечного или подкожного введения.
 54. Фармацевтическая композиция по любому одному из п.п. 40-53, составленная для перорального введения.

55. Фармацевтическая композиция по п. 54, в которой терапевтически эффективное количество принимается с пищей.
56. Фармацевтическая композиция по п. 54, в которой терапевтически эффективное количество принимается без пищи.
57. Фармацевтическая композиция по любому одному из п.п. 40-56, в которой терапевтически эффективное количество вводится один раз в день.
58. Фармацевтическая композиция по любому одному из п.п. 40-56, в которой терапевтически эффективное количество вводится два раза в день.
59. Фармацевтическая композиция по любому одному из п.п. 40-58, дополнительно содержащая по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент.
60. Фармацевтическая композиция по любому одному из п.п. 40-59, дополнительно содержащая ингибитор ксантиноксидазы.
61. Фармацевтическая композиция по п. 60, в которой ингибитор ксантиноксидазы представляет собой аллопуринол, оксипуринол, фебуксостат, топироксостат или инозитол.
62. Фармацевтическая композиция по любому одному из п.п. 40-61, дополнительно содержащая ингибитор SGLT2.
63. Фармацевтическая композиция по п. 62, в которой ингибитор SGLT2 представляет собой канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эмпаглифлозин/линаглиптин, эмпаглифлозин/метформин или дапаглифлозин/метформин.