



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2585437 B1**

NORGE

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 213/70 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/4965 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 19/06 (2006.01)

C07D 239/38 (2006.01)

C07D 241/18 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

Patentstyret

- (21) Oversettelse publisert 2014.06.30
- (80) Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet 2014.02.12
- (86) Europeisk søknadsnr 11796396.7
- (86) Europeisk innleveringsdag 2011.06.15
- (87) Den europeiske søknadens Publiseringsdato 2013.05.01
- (30) Prioritet 2010.06.16, US, 355491 P
- (84) Utpekte stater AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
- Utpekte samarbeidende stater BA ME
- (73) Innehaver Ardea Biosciences, Inc., 4939 Directors Place, San Diego, CA 92121, USA
- (72) Oppfinner OUK, Samedy, 10790 Dabney Drive Apt 2., San Diego, CA 92121, USA
GUNIC, Esmir, 8952 Capcano Road, San Diego, CA 92129, USA
VERNIER, Jean-Michel, 5150 Sea Mist, San Diego, CA 92121, USA
- (74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

-
- (54) Benevnelse **Tioacetatforbindelser, sammensetninger og fremgangsmåter for anvendelse**
- (56) Anførte publikasjoner WO-A2-2011/159840
US-A1- 2007 099 970
US-A1- 2010 056 464
ORGANIC AND BIO-ORGANIC CHEMISTRY vol. 22, 1972, pages 2857 - 2861
JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY vol. 30, no. 8, 1965, pages 2830 - 2832, XP055070484

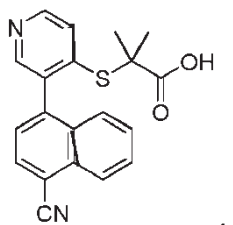
Beskrivelse**BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN**

Urinsyre er resultatet av oksidasjonen av xantin. Lidelser av urinsyremetabolisme inkluderer, men er ikke begrenset til, polycytemi, myeloid metaplasi, gikt, et tilbakevendende giktanfall, giktisk artritt, hyperurikemi, hypertensjon, en kardiovaskulær sykdom, koronar hjertesykdom, Lesch-Nyhan syndrom, Kelley-Seegmiller syndrom, nyresykdom, nyresteiner, nyresvikt, leddinflammasjon, artritt, urolitiasis, blyforgiftning, hyperparatyroidisme, psoriasis eller sarkoidose.

Referanse gjøres til dokumentet US2010/056464.

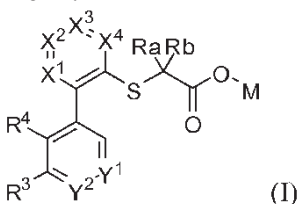
OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en forbindelse med formel:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

Beskrevet heri er forbindelser, fremgangsmåter og sammensetninger, f.eks. for moduleringen av serum urinsyrenivåer (sUA) eller behandlingen av gikt eller hyperurikemi i individer med behov for det. Slike sammensetninger omfatter og slike fremgangsmåter omfatter administreringen til et individ med behov for det av en effektiv mengde av en forbindelse med formel I:



hvor:

R^a og R^b er valgt fra H, halogen, C_1 til C_6 alkyl; eller R^a og R^b , sammen med karbonatomet som de er knyttet til, danner en 3-, 4-, 5- eller 6-leddet ring, som eventuelt inneholder ett eller to heteroatomer valgt fra O, N og S;

M er H, C_{1-3} alkyl eller et farmasøytisk akseptabelt kation;

X^1 er N, CH, C(halogen) eller C(C_1 - C_4 alkyl);

X^2 er N eller CH;

X^3 er N, CH, C(halogen) eller C(C_1 - C_4 alkyl);

X^4 er N eller CH; hvori minst én av X^1 , X^2 , X^3 eller X^4 er N;

Y^1 er N eller CR^1 ;

Y^2 er N eller CR^2 ;

R^1 er H, CF_3 , CH_3 , OCH_3 , F eller Cl;

R^2 er H, metyl, etyl, propyl, isopropyl, *tert*-butyl, cyklopropyl, cyklobutyl, CF_3 , OH, OCH_3 , etoksy, SH, SCH_3 , SCH_2CH_3 , CH_2OH , $C(CH_3)_2OH$, Cl, F, CN, COOH, $COOR^{2'}$, $CONH_2$, $CONHR^{2'}$ eller SO_2NH_2 ; hvori $R^{2'}$ er H eller C_{1-3} alkyl;

R^3 er H, halogen, -CN, C_1 til C_6 alkyl, C_1 til C_6 alkoksy; og

R^4 er H, halogen, -CN, C_1 til C_6 alkyl, C_1 til C_6 alkoksy; eller

R^3 og R^4 sammen med karbonatomene som de er knyttet til danner en eventuelt substituert 5- eller 6-leddet ring, som eventuelt inneholder ett eller to heteroatomer valgt fra O, N og S, hvori nevnte 5- eller 6-leddede ring kan være en mettet, en umettet eller en aromatisk ring;

I spesifikke tilfeller:

(i) hvis X^2 og X^4 begge er N, så kan X^1 ikke være C(halogen); eller

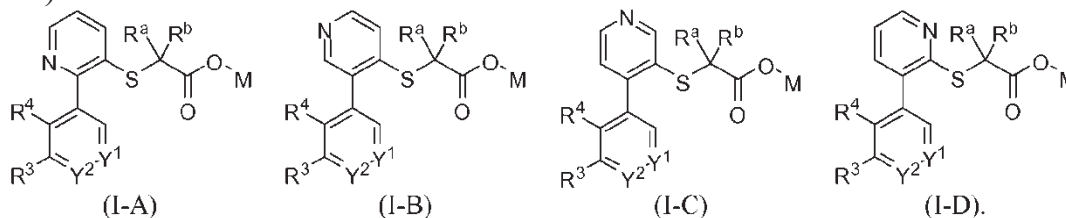
hvis X^2 og X^4 begge er N, så kan R^4 ikke være Cl; eller

hvis X^2 og X^4 begge er N, så kan Y^2 ikke være C-Cl;

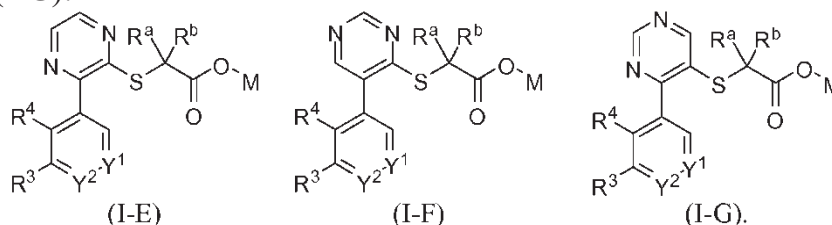
(ii) hvis X^1 og X^2 begge er N, så kan X^3 ikke være C-Cl; og

(iii) forbindelsen med formel (I) er ikke 1-(3-(4-cyanofenyl)pyridin-4-yltio)cyclopropankarboksytsyre.

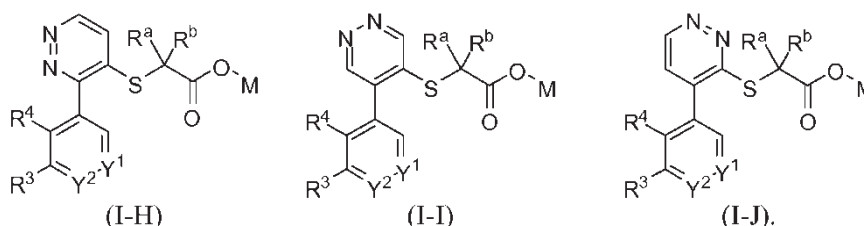
Også beskrevet heri er en forbindelse med formel (I), hvori én av X^1 , X^2 , X^3 eller X^4 er N. Visse spesifikke tilfeller beskriver en forbindelse med formel (I-A), (I-B), (I-C) eller (I-D):



Tilveiebrakt i noen utførelsesformer, er en forbindelse med formel (I), hvori to av X^1 , X^2 , X^3 eller X^4 er N. Visse spesifikke tilfeller beskriver en forbindelse med formel (I-E), (I-F) eller (I-G):



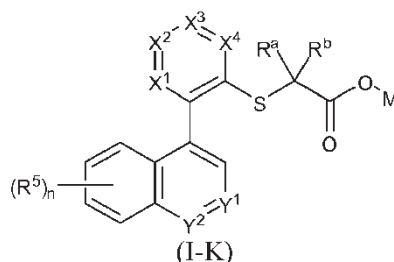
Andre spesifikke tilfeller beskriver en forbindelse med formel (I-H), (I-I) eller (I-J):



Beskrevet heri, er en forbindelse med formel (I), hvori R^3 er H, CH_3 , OCH_3 , CF_3 , F eller Cl; og R^4 er H, CH_3 , OCH_3 , CF_3 , F eller Cl. R^3 og R^4 kan begge være H.

Beskrevet heri er en forbindelse med formel (I), hvori R^3 og R^4 sammen med karbonatomene som de er knyttet til danner en eventuelt substituert 5- eller 6-leddet ring, som eventuelt inneholder ett eller to heteroatomer valgt fra O, N og S, hvori nevnte 5- eller 6-leddede ring kan være en mettet, en umettet eller en aromatisk ring.

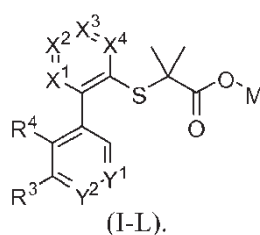
Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en forbindelse med formel (I), hvori R^3 og R^4 sammen med karbonatomene som de er knyttet til danner en eventuelt substituert, 6-leddet aromatisk ring. Visse spesifikke tilfeller tilveiebrakt heri beskriver en forbindelse med formel (I-K):



hvori n er 1, 2, 3 eller 4; og

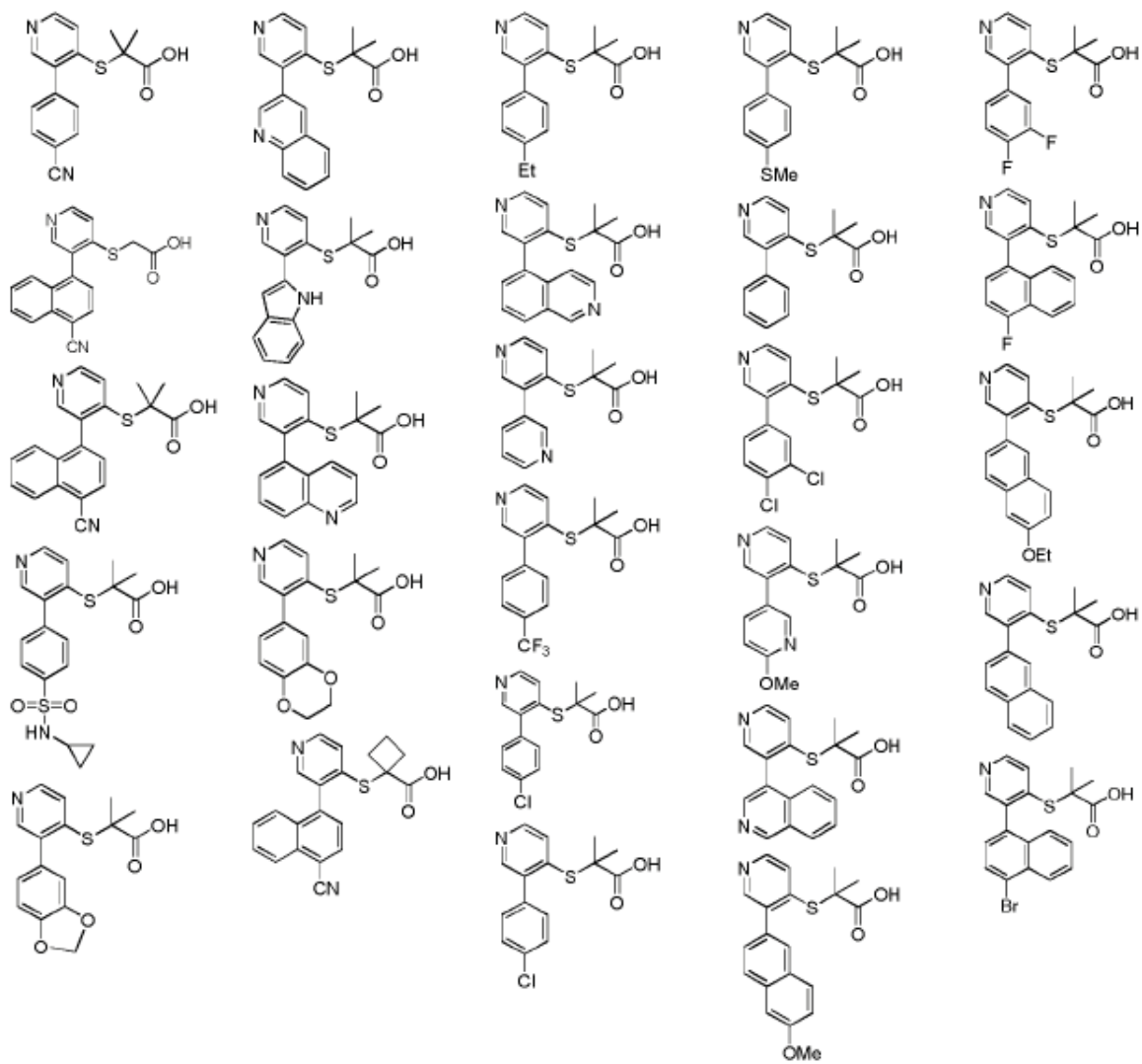
hver R^5 er uavhengig valgt fra H, metyl, etyl, propyl, isopropyl, *tert*-butyl, syklopropyl, syklobutyl, CF_3 , OH, OCH_3 , etoksy, SH, SCH_3 , SCH_2CH_3 , CH_2OH , $C(CH_3)_2OH$, Cl, F, CN, COOH, $COOR^{5'}$, $CONH_2$, $CONHR^{5'}$ eller SO_2NH_2 ; hvori $R^{5'}$ er H eller C_{1-3} alkyl.

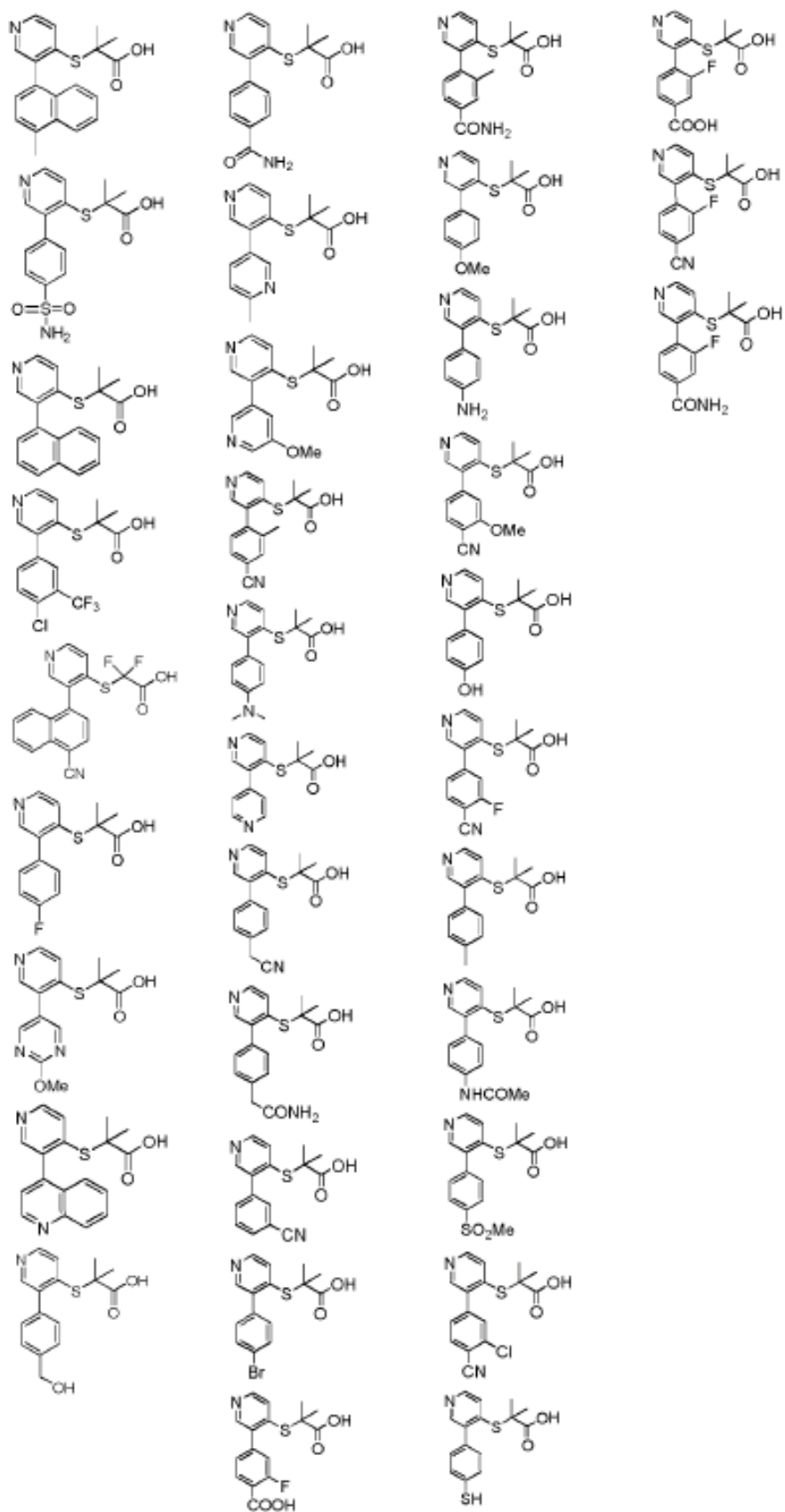
Beskrevet heri er en forbindelse med formel (I), hvori R^a er H eller CH_3 ; og R^b er H eller CH_3 . I foreliggende oppfinnelse, er R^a og R^b begge CH_3 . Også beskrevet er en forbindelse med formel (I-L):



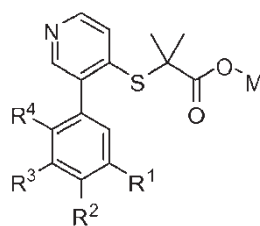
I foreliggende oppfinnelse er X^1 CH; X^2 er N; X^3 er CH; og X^4 er CH. I enda videre eller ytterligere tilfeller, er Y^1 CR^1 ; og Y^2 er CR^2 .

Beskrevet heri er en forbindelse med formel (I-B), valgt fra gruppen bestående av:





Andre spesifikke tilfeller beskriver en forbindelse med formel (I-M):



(I-M).

I foreliggende oppfinnelse, er R^1 , R^3 og R^4 alle H.

Beskrevet heri er en forbindelse med formel (I), hvori R^a og R^b sammen med karbonatomet som de er knyttet til danner en 3-, 4-, 5- eller 6-leddet ring, som eventuelt inneholder ett eller to heteroatomer valgt fra O, N og S. I visse tilfeller, danner R^a og R^b sammen med karbonatomet som de er knyttet til en 3-, 4-, 5- eller 6-leddet ring. I visse spesifikke tilfeller, danner R^a og R^b sammen med karbonatomet som de er knyttet til en 3-leddet ring.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en forbindelse med formel (I), hvori M er H. I noen tilfeller beskrevet heri er en forbindelse med formel (I), hvori M er C_1 - C_3 alkyl. I andre tilfeller beskrevet heri er en forbindelse med formel (I), hvori M er et farmasøytisk akseptabelt kation. I spesifikke tilfeller, er det farmasøytisk akseptable kationet Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , NH_4^+ , tetrametylammonium, tetraetylammonium, metylamino, dimetylamino, trimetylamino eller trietylamino.

I én utførelsesform blir forbindelsen ifølge oppfinnelsen anvendt for å redusere serum urinsyrenivåer i et menneske. Andre utførelsesformer tilveiebrakt heri beskriver en forbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse i behandling av hyperurikemi i et menneske med gikt. Noen utførelsesformer tilveiebrakt heri beskriver en forbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse i behandling av hyperurikemi i et menneske. Visse utførelsesformer tilveiebrakt heri beskriver en forbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse i behandling av gikt i et menneske.

Også tilveiebrakt heri i visse utførelsesformer er en forbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse i behandling av eller forhindring av en tilstand kjennetegnet ved abnormale vevs- eller organnivåer av urinsyre i et individ. I spesifikke utførelsesformer, er tilstanden en gikt, et tilbakevendende giktanfall, giktisk artritt, hyperurikemi, hypertensjon, en kardiovaskulær sykdom, koronar hjertesykdom, Lesch-Nyhan syndrom, Kelley-Seegmiller syndrom, nyresykdom, nyresteiner, nyresvikt, leddinflammasjon, artritt, urolitiasis, blyforgiftning, hyperparatyroidisme, psoriasis, sarkoidose, hypoxantinguandin fosforibosyltransferase (HPRT) mangel eller en kombinasjon derav. I visse spesifikke utførelsesformer, er tilstanden gikt.

I noen utførelsesformer, omfatter en hvilken som helst av anvendelsene beskrevet videre å administrere et andre middel som er effektivt for behandlingen av gikten. Det andre midlet er en xantin oksidaseinhibitor. I visse spesifikke utførelsesformer, er det andre midlet er allopurinol, febuxostat eller kombinasjoner derav.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

De nye kjennetegnene ved oppfinnelsen blir lagt frem med karakteristiske egenskaper i de vedlagte kravene. En bedre forståelse av kjennetegnene og fordelene ved foreliggende oppfinnelse vil bli oppnådd ved referanse til den følgende detaljerte beskrivelse som legger frem illustrerende utførelsesformer, hvori prinsippene av oppfinnelsen blir utnyttet.

Selv om foretrukne utførelsesformer av den foreliggende oppfinnelsen har blitt vist og beskrevet heri, vil det være åpenbart for fagpersonene at slike utførelsesformer er tilveiebrakt bare som eksempel. Tallrike variasjoner, endringer og substitusjoner vil nå forekomme for fagpersonene uten å avvike fra oppfinnelsen. Det skulle bli forstått at ulike alternativer til utførelsesformene av oppfinnelsen beskrevet heri kan bli anvendt i praktisering av oppfinnelsen. Det er tenkt at de følgende kravene definerer omfanget av oppfinnelsen og at fremgangsmåter og strukturer innen omfanget av disse kravene og deres ekvivalenter derved er dekket.

Seksjonsoverskriftene anvendt heri er bare for organisasjonsmessige formål og skal ikke bli fortolket som begrensende for den beskrevne gjenstanden.

Gitt kjemisk terminologi

Med mindre definert på annen måte, har alle tekniske og vitenskapelige begreper anvendt heri den samme betydning som blir vanlig forstått ved en fagperson innen faget som den krevde gjenstanden tilhører. I det tilfelle at det er flere definisjoner for begreper heri, er de i denne seksjonen rådende.

Det skal bli forstått at den foregående generelle beskrivelse og den følgende detaljerte beskrivelse bare er eksempelvis og forklarende og ikke er begrensende for noen krevet gjenstand. I denne søknaden, inkluderer anvendelsen av entallsformen flertallsformen med mindre det er spesifikt angitt på annen måte. Det må bli lagt merke til at, som anvendt i spesifikasjonen og de vedlagte kravene, inkluderer entallsformene "en", "et" og "den/det" flertallsreferanser med mindre konteksten tydelig dikterer noe annet. Det skulle også bli lagt merke til at anvendelse av "eller" betyr "og/eller" med mindre angitt på annen måte. Videre er anvendelse av begrepet "som inkluderer" så vel som andre former, slik som "inkludere", "inkluderer" og "inkludert" ikke begrensende.

Definisjon av standard kjemibegreper kan bli funnet i referanseverk, som inkluderer Carey og Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4. utg." bind A (2000) og B (2001), Plenum Press, New York. Med mindre det er indikert på annen, blir det anvendt konvensjonelle fremgangsmåter av massespektroskopi, NMR, HPLC, IR og UV/Vis spektroskopi og farmakologi, innen kunnskapen innen faget. Med mindre spesifikke definisjoner er tilveiebrakt, er nomenklaturen anvendt heri standarddefinisjonene. Standard teknikker kan bli anvendt for kjemiske synteser, kjemiske analyser, farmasøytisk preparering, formulering og levering, og behandling av individer.

Reaksjoner og renseteknikker kan bli utført f.eks. ved anvendelse av kits ifølge tilvirkerenes spesifikasjoner eller som vanligvis gjennomført innen faget eller som beskrevet heri. De foregående teknikkene og prosedyrene kan generelt bli utført ved konvensjonelle fremgangsmåter velkjent innen faget og som beskrevet i ulike generelle og mer spesifikke referanser som er anført og diskutert gjennom hele den foreliggende spesifiseringen. Gjennom hele spesifiseringen kan grupper og substituentter derav bli valgt av en fagperson på feltet for å tilveiebringe stabile enheter og forbindelser.

Der substituentgrupper er spesifisert ved deres konvensjonelle kjemiske formler, skrevet fra venstre mot høyre, omfavner de likeledes de kjemisk identiske substituentene som ville resultere fra å skrive strukturen fra høyre mot venstre. Som et ikke-begrensende eksempel, er $-\text{CH}_2\text{O}-$ ekvivalent til $-\text{OCH}_2-$.

Med mindre det er anført på annen måte, er anvendelsen av generelle kjemiske begreper, slik som men ikke begrenset til "alkyl," "amin" "aryl," ekvivalent med deres eventuelt substituerte former. For eksempel inkluderer "alkyl," som anvendt heri, eventuelt substituert alkyl.

I noen utførelsesformer, innehar forbindelsene presentert heri ett eller flere stereosentere. I noen utførelsesformer er stereosenteret i R-konfigurasjonen, S-konfigurasjonen, eller kombinasjoner derav. I noen utførelsesformer innehar forbindelsene presentert heri én eller flere dobbeltbindinger. I noen utførelsesformer innehar forbindelsene presentert heri én eller flere dobbeltbindinger hvori hver dobbeltbinding eksisterer i E- (*trans*) eller Z- (*cis*) konfigurasjonen eller kombinasjoner derav. Presentasjon av én spesiell stereoisomer, regioisomer, diastereomer, enantiomer eller epimer skulle bli forstått til å inkludere alle mulige stereoisomerer, regioisomerer, diastereomerer, enantiomerer eller epimerer og blandinger derav. Således inkluderer forbindelsene presentert heri alle separate konfigurasjonelle stereoisomeriske, regioisomeriske, diastereomeriske, enantiomeriske og epimeriske former så vel som de tilsvarende blandinger derav. Teknikker for å invertere det eller etterlate et spesielt stereosenter uendret, og de for å separere blandinger av stereoisomerer blir funnet, for eksempel, Furniss et al. (eds.), VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY 5.sup.TH ED., Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, 1991, 809-816; og Heller, Acc. Chem. Res. 1990, 23, 128.

Begrepene "enhet", "kjemisk enhet", "gruppe" og "kjemisk gruppe", som anvendt heri refererer til et spesifikt segment eller funksjonell gruppe av et molekyl. Kjemiske enheter er ofte gjenkjente kjemiske entiteter integrert i eller festet til et molekyl.

Begrepet "reaktant," som anvendt heri, refererer til en nukleofil eller elektrofil anvendt for å skape kovalente sammenkoblinger.

Begrepet "binding" eller "enkeltbinding" refererer til en kjemisk binding mellom to atomer, eller to enheter når atomene sammenføyd ved bindingen er vurdert til å være del av større understruktur.

Begrepet "eventuell" eller "eventuelt" betyr at den påfølgende beskrevne hendelse eller omstendighet kan forekomme eller ikke forekomme, og at beskrivelsen inkluderer tilfeller hvor nevnte hendelse eller omstendighet forekommer og tilfeller hvori den ikke gjør det. For eksempel betyr "eventuelt substituert alkyl" enten "alkyl" eller "substituert alkyl" som definert under. Videre kan en eventuelt substituert gruppe være usubstituert (f.eks. $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), fullstendig substituert (f.eks. $-\text{CF}_2\text{CF}_3$), mono-substituert (f.eks. $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$) eller substituert ved et nivå hvor som helst mellom fullstendig substituert og mono-substituert (f.eks. $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CFHCHF}_2$, etc). Det vil bli forstått av fagpersonene med hensyn til en hvilken som helst gruppe som inneholder én eller flere substituenten at slike grupper ikke er tenkt å introdusere noen substitusjon eller substitusjonsmønstre (f.eks. inkluderer substituert alkyl eventuelt substituerte cykloalkylgrupper, som i sin tur er definert som å inkludere eventuelt substituerte alkylgrupper, potensielt *ad infinitum*) som er sterisk upraktiske og/eller syntetisk ikke-gjennomførbare. Således skulle hvilke som helst substituenten beskrevet generelt bli forstått som å ha en maksimal molekylvekt på omkring 1.000 daltons, og mer typisk, opp til omkring 500 daltons (unntatt i de tilfeller hvor makromolekylære substituenten klart er tenkt, f.eks. polypeptider, polysakkarider, polyetylenglykoler, DNA, RNA og lignende).

I visse ikke-begrensede eksempler indikerer "eventuelt substituert" at gruppen er eventuelt substituert med alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, perhaloalkyl, halo, cykloalkyl, cykloalkenyl, heteroalicykl, aryl, heteroaryl, karbocykl, heterocykl, hydroksy, alkoksy, cyano, cyanoalkyl, karboksyl, sulfhydryl, amino, en aminosyre, kondensert cykloalkyl, spiro cykloalkyl, kondensert heteroaryl, kondensert aryl, sulfonyl, sulfinyl, sulfonamidyl, sulfamidyl, fosfonateter, amido, eter, alkylester eller kombinasjoner derav. I spesifikke tilfeller, indikerer en gruppe betegnet som "eventuelt substituert" at gruppen er eventuelt substituert med hydrogen, hydroksy, nitro, cyano, metyltiol, tiol, azido, metyl, etyl, propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, 2-metyl-1-propyl, 2-metyl-2-propyl, 2-metyl-1-butyl, 3-metyl-1-butyl, 2-metyl-3-butyl, 2,2-dimetyl-1-propyl, 2-metyl-1-pentyl, 3-metyl-1-pentyl, 4-metyl-1-pentyl, 2-metyl-2-pentyl, 3-metyl-2-pentyl, 4-metyl-2-pentyl, 2,2-dimetyl-1-butyl, 3,3-dimetyl-1-butyl, 2-etyl-1-butyl, *n*-pentyl, *iso*-pentyl, *neo*-pentyl, *tert*-amyl, heksyl, heptyl, oktyl, etenyl ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 1-propenyl ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), isopropenyl [$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$], butenyl, 1,3-butadienyl, etynyl, 2-propynyl, 2-butylnyl, 1,3-butadiynyl, fluor, klor, brom, jod, fluormetyl, difluormetyl, trifluormetyl, klormetyl, diklormetyl, triklormetyl, brommetyl, dibrommetyl, tribrommetyl, 1-klor-1-fluor-1-jodetyl, fluoretyl, brometyl, kloretyl, jodetyl, fluorpropyl, brompropyl, klorpropyl, jodpropyl, fluoretenyl, kloretenyl, brometenyl, jodetenyl, fluoretynyl, kloretynyl, brometynyl, jodetynyl, trifluoretynyl, trikloretynyl, tribrometynyl, trifluorpropynyl, triklorpropynyl, tribrompropynyl, cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl, cykloheptyl, spirocyklopropyl, spirocyklobutyl, spirocyklopentyl, pyridinyl, pyranyl,

tetrahydrofuranyl, tiofuranyl, aziridinyl, oksiranyl, oksaziridinyl, dioksiranyl, azetidinyll, oksazyl, oksetanyl, theitanyl, pyrrolidinyl, oksolanyl, tiolanyl, oksazolidinyl, tiazolidinyl, dekalinyl, bicyklo [2.2.1] heptyl, adamantyl, dihydrofuranyl, tetrahydrotienyl, tetrahydropyranyl, dihydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioksanyl, piperazinyl, homopiperidinyl, oksepanyl, tiepanyl, oksazepinyl, diazepinyl, tiazepinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, indolinyl, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, dioksanyl, 1,3-dioksolanyl, pyrazolinyl, ditianyl, ditiolanyl, dihydropyranyl, dihydrotienyl, dihydrofuranyl, pyrazolidinyl, imidazolinyll, imidazolidinyl, 3-azabicyklo[3.1.0]heksanyl, 3-azabicyklo[4.1.0]heptanyl, 3H-indolyl, kinolizinyl, cykloheksenyl, cyklopentadienyl, bicyklo[2.2.1]hept-2-en, metoksy, etoksy, n-propoksy, isopropoksy, n-butoksy, iso-butoksy, sec-butoksy, tert-butoksy, furanyl, tienyl, akridinyl, fenyl, benzyl, fenazinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzoksazolyl, benzotiazolyl, benzotiadiazolyl, benzotiofenyl, benzoksadiazolyl, benzotriazolyl, imidazolyl, indolyl, isoksazolyl, isokinolinyl, indolizinyl, isotiazolyl, isoindolyloksadiazolyl, indazolyl, pyridyl, pyridazyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyrrolyl, pyrazinyl, pyrazolyl, purinyl, ftalazinyl, pteridinyl, kinolinyl, kinazolinyll, kinoksalinyl, triazolyl, tetrazolyl, tiazolyl, triazinyl, tiadiazolyl, pyridyl-N-oksid, metylsulfonyll, etylsulfonyll, aminosulfonyll, trifluormetylsulfonyll, fosfinsyre, karboksylsyre, amido, amino, metylamin, etylamin, dimetylammin, dietylammin, aminoetyldimetylammin, aminoetyldietylammin, metylester, etylester, propylester, isopropylester, butylester eller kombinasjoner derav.

Som anvendt heri, vil C_1-C_x inkludere C_1-C_2 , C_1-C_3 ... C_1-C_x . Bare ved hjelp av eksempel, indikerer " C_1-C_4 " at det er ett til fire karbonatomer i enheten, dvs. grupper som inneholder 1 karbonatom, 2 karbonatomer, 3 karbonatomer eller 4 karbonatomer, så vel som områdene C_1-C_2 og C_1-C_3 . Således, bare ved hjelp av eksempel, indikerer " C_1-C_4 alkyl" at det er ett til fire karbonatomer i alkylgruppen, dvs. alkylgruppen er valgt fra blant metyl, etyl, propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl og *t*-butyl. Hver gang det forekommer heri, refererer et numerisk område slik som "1 til 10" til hvert heltall i det gitte området; *f.eks.* betyr "1 til 10 karbonatomer" at gruppen kan ha 1 karbonatom, 2 karbonatomer, 3 karbonatomer, 4 karbonatomer, 5 karbonatomer, 6 karbonatomer, 7 karbonatomer, 8 karbonatomer, 9 karbonatomer eller 10 karbonatomer.

Begrepet "lavere" som anvendt heri i kombinasjon med begreper slik som alkyl, alkenyl eller alkynyl, (dvs. "lavere alkyl", "lavere alkenyl" eller "lavere alkynyl") refererer til et eventuelt substituert rett-kjede, eller eventuelt substituert forgrenet-kjede mettet hydrokarbon monoradikal som har fra ett til omkring seks karbonatomer, mer foretrukket ett til tre karbonatomer. Eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, 2-metyl-1-propyl, 2-metyl-2-propyl, 2-metyl-1-butyl, 3-metyl-1-butyl, 2-metyl-3-butyl, 2,2-dimetyl-1-propyl, 2-metyl-1-pentyl, 3-metyl-1-pentyl, 4-metyl-1-pentyl, 2-metyl-2-pentyl, 3-metyl-2-pentyl, 4-metyl-2-pentyl, 2,2-dimetyl-1-

butyl, 3,3-dimetyl-1-butyl, 2-etyl-1-butyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, tert-amyl og heksyl.

Begrepet "hydrokarbon" som anvendt heri, alene eller i kombinasjon, refererer til en forbindelse eller kjemisk gruppe som inneholder bare karbon- og hydrogenatomer.

5 Begrepene "heteroatom" eller "hetero" som anvendt heri, alene eller i kombinasjon, refererer til et atom annet enn karbon eller hydrogen. Heteroatomer kan være uavhengig valgt fra blant oksygen, nitrogen, svovel, fosfor, silisium, selen og tinn men er ikke begrenset til disse atomene. I utførelsesformer hvori to eller flere heteroatomer foreligger, kan de to eller flere heteroatomene være de samme som hverandre, eller noen eller alle av
10 de to eller flere heteroatomene kan hvert være forskjellig fra de andre.

Begrepet "alkyl" som anvendt heri, alene eller i kombinasjon, refererer til et eventuelt substituert rett-kjede, eller eventuelt substituert forgrenet-kjede mettet hydrokarbon monoradikal som har fra ett til omkring ti karbonatomer, mer foretrukket ett til seks karbonatomer. Eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til metyl, etyl, n-
15 propyl, isopropyl, 2-metyl-1-propyl, 2-metyl-2-propyl, 2-metyl-1-butyl, 3-metyl-1-butyl, 2-metyl-3-butyl, 2,2-dimetyl-1-propyl, 2-metyl-1-pentyl, 3-metyl-1-pentyl, 4-metyl-1-pentyl, 2-metyl-2-pentyl, 3-metyl-2-pentyl, 4-metyl-2-pentyl, 2,2-dimetyl-1-butyl, 3,3-dimetyl-1-butyl, 2-etyl-1-butyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, tert-amyl og heksyl, og lengre alkylgrupper, slik som heptyl, oktyl og lignende.
20 Når det forekommer heri, betyr et numerisk område slik som "C₁-C₆ alkyl" eller "C₁₋₆ alkyl", at alkylgruppen kan bestå av 1 karbonatom, 2 karbonatomer, 3 karbonatomer, 4 karbonatomer, 5 karbonatomer eller 6 karbonatomer, selv om den foreliggende definisjonen også dekker forekomsten av begrepet "alkyl" hvor intet numerisk område er utpekt.

25 Begrepet "alkylen" som anvendt heri, alene eller i kombinasjon, refererer til et diradikal avledet fra monoradikalet, alkyl definert over. Eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til metylen (-CH₂-), etylen (-CH₂CH₂-), propylen (-CH₂CH₂CH₂-), isopropylen (-CH(CH₃)CH₂-) og lignende.

Begrepet "alkenyl" som anvendt heri, alene eller i kombinasjon, refererer til et
30 eventuelt substituert rett-kjede, eller eventuelt substituert forgrenet-kjede hydrokarbon monoradikal som har én eller flere karbon-karbon dobbeltbindinger og som har fra to til omkring ti karbonatomer, mer foretrukket to til omkring seks karbonatomer. Gruppen kan være i enten *cis* eller *trans* konformasjonen rundt dobbeltbindingen(e), og skulle bli forstått som å inkludere begge isomerer. Eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til
35 etenyl (-CH=CH₂), 1-propenyl (-CH₂CH=CH₂), isopropenyl [-C(CH₃)=CH₂], butenyl, 1,3-butadienyl og lignende. Når det forekommer heri, betyr et numerisk område slik som "C₂-C₆ alkenyl" eller "C₂₋₆ alkenyl", at alkenylgruppen kan bestå av 2 karbonatomer, 3 karbonatomer, 4 karbonatomer, 5 karbonatomer eller 6 karbonatomer, selv om den

foreliggende definisjonen også dekker forekomsten av begrepet "alkenyl" hvor intet numerisk område er utpekt.

Begrepet "alkenylene" som anvendt heri, alene eller i kombinasjon, refererer til et diradikal avledet fra monoradikalet alkenyl definert over. Eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til etenylene (-CH=CH-), propenylenisomerene (f.eks. -CH₂CH=CH- og -C(CH₃)=CH-) og lignende.

Begrepet "alkynyl" som anvendt heri, alene eller i kombinasjon, refererer til et eventuelt substituert rett-kjede eller eventuelt substituert forgrenet-kjede hydrokarbon monoradikal som har én eller flere karbon-karbon trippelbindinger og som har fra to til omkring ti karbonatomer, mer foretrukket fra to til omkring seks karbonatomer. Eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til etynyl, 2-propynyl, 2-butynyl, 1,3-butadiynyl og lignende. Når det forekommer heri, betyr et numerisk område slik som "C₂-C₆ alkynyl" eller "C₂₋₆ alkynyl", at alkynylgruppen kan bestå av 2 karbonatomer, 3 karbonatomer, 4 karbonatomer, 5 karbonatomer eller 6 karbonatomer, selv om den foreliggende definisjonen også dekker forekomsten av begrepet "alkynyl" hvor intet numerisk område er utpekt.

Begrepet "alkynylene" som anvendt heri, alene eller i kombinasjon, refererer til et diradikal avledet fra monoradikalet, alkynyl definert over. Eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til etynylene (-C≡C-), propargylene (-CH₂-C≡C-) og lignende.

Begrepet "alifatisk" som anvendt heri, alene eller i kombinasjon, refererer til et eventuelt substituert, rett-kjede eller forgrenet-kjede, ikke-cyklisk, mettet, delvis umettet, eller fullstendig umettet ikke-aromatisk hydrokarbon. Således inkluderer begrepet kollektivt alkyl-, alkenyl- og alkynylgrupper.

Begrepene "heteroalkyl", "heteroalkenyl" og "heteroalkynyl" som anvendt heri, alene eller i kombinasjon, refererer til eventuelt substituerte henholdsvis alkyl-, alkenyl- og alkynylstrukturer, som beskrevet over, hvori ett eller flere av skjelettkjede-karbonatomene (og hvilke som helst assosierte hydrogenatomer, ettersom passende) hvert er uavhengig erstattet med et heteroatom (dvs. et atom annet enn karbon, slik som selv om ikke begrenset til oksygen, nitrogen, svovel, silisium, fosfor, tinn eller kombinasjoner derav), eller heteroatomgruppe slik som selv om ikke begrenset til -O-O-, -S-S-, -O-S-, -S-O-, =N-N=, -N=N-, -N=N-NH-, -P(O)₂-, -O-P(O)₂-, -P(O)₂-O-, -S(O)-, -S(O)₂-, -SnH₂- og lignende.

Begrepene "haloalkyl", "haloalkenyl" og "haloalkynyl" som anvendt heri, alene eller i kombinasjon, refererer til eventuelt substituerte henholdsvis alkyl-, alkenyl- og alkynylgrupper, som definert over, hvori ett eller flere hydrogenatomer er erstattet ved fluor, klor, brom eller jodatomer, eller kombinasjoner derav. I noen utførelsesformer kan to eller flere hydrogenatomer være erstattet med halogenatomer som er de samme som hverandre (f.eks. difluormetyl); i andre utførelsesformer kan to eller flere hydrogenatomer være erstattet med halogenatomer som ikke alle er de samme som hverandre (f.eks. 1-

klor-1-fluor-1-jodetyl). Ikke-begrensede eksempler på haloalkylgrupper er fluormetyl og brometyl. Et ikke-begrensede eksempel på en haloalkenylgruppe er brometenyl. Et ikke-begrensede eksempel på en haloalkynylgruppe er kloretenyl.

Begrepet "perhalo" som anvendt heri, alene eller i kombinasjon, refererer til grupper hvori alle hydrogenatomene er erstattet ved fluor, klor, brom, jod eller kombinasjoner derav. Således, som et ikke-begrensede eksempel, refererer begrepet "perhaloalkyl" til en alkylgruppe, som definert heri, hvori alle H-atomene har blitt erstattet ved fluor, klor, brom eller jod, eller kombinasjoner derav. Et ikke-begrensede eksempel på en perhaloalkylgruppe er brom, klor, fluormetyl. Et ikke-begrensede eksempel på en perhaloalkenylgruppe er trikloretenyl. Et ikke-begrensede eksempel på en perhaloalkynylgruppe er tribrompropynyl.

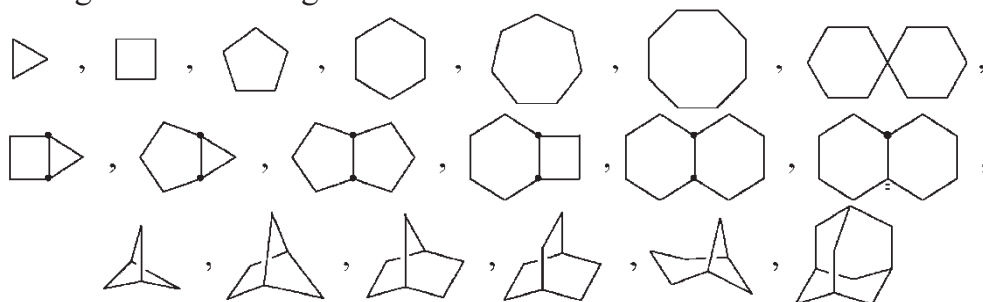
Begrepet "karbonkjede" som anvendt heri, alene eller i kombinasjon, refererer til en hvilken som helst alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl eller heteroalkynylgruppe, som er lineær, cyklisk eller en hvilken som helst kombinasjon derav. Hvis kjeden er del av en linker og den linkerens omfatter én eller flere ringer som del av kjerneryggraden, inkluderer "kjeden", for formål av å beregne kjedelengde, bare de karbonatomene som utgjør bunnen eller toppen av en gitt ring og ikke begge deler, og hvor toppen og bunnen av ringen(e) ikke er ekvivalente i lengde, skal den kortere avstanden bli anvendt i bestemmelse av kjedelengden. Hvis kjeden inneholder heteroatomer som del av ryggraden, blir de atomene ikke beregnet som del av karbonkjedelengden.

Begrepene "cyklus", "cyklisk", "ring" og "leddet ring" som anvendt heri, alene eller i kombinasjon, refererer til en hvilken som helst kovalent lukket struktur, som inkluderer alicykliske, heterocykliske, aromatiske, heteroaromatiske og polycykliske kondenserte eller ikke-kondenserte ringsystemer som beskrevet heri. Ringer kan være eventuelt substituert. Ringer kan danne del av et kondensert ringsystem. Begrepet "leddet" er ment å angi antallet skjelettatomer som utgjør ringen. Således, bare ved hjelp av eksempel, er sykloheksan, pyridin, pyran og pyrimidin seks-leddede ringer og syklopentan, pyrrol, tetrahydrofuran og tiofen er fem-leddede ringer.

Begrepet "kondensert" som anvendt heri, alene eller i kombinasjon, refererer til cycliske strukturer hvori to eller flere ringer deler én eller flere bindinger.

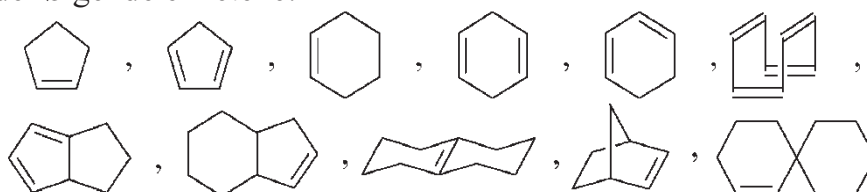
Begrepet "cykloalkyl" som anvendt heri, alene eller i kombinasjon, refererer til en eventuelt substituert, mettet, hydrokarbon monoradikalring, som inneholder fra tre til omkring femten ringkarbonatomer eller fra tre til omkring ti ringkarbonatomer, selv om den kan inkludere ytterligere, ikke-ringkarbonatomer som substituent (f.eks. metylsyklopropyl). Når det forekommer heri, betyr et numerisk område slik som "C₃-C₆ sykloalkyl" eller "C₃₋₆ sykloalkyl", at sykloalkylgruppen kan bestå av 3 karbonatomer, 4 karbonatomer, 5 karbonatomer eller 6 karbonatomer, dvs. er syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl eller sykloheptyl, selv om den foreliggende definisjonen også dekker

forekomsten av begrepet "cykloalkyl" hvor intet numerisk område er utpekt. Begrepet inkluderer kondenserte, ikke-kondenserte, brodannede og spiroradikaler. En kondensert cykloalkyl kan inneholde fra to til fire kondenserte ringer hvor ringen for tilknytning er en cykloalkylring, og de andre individuelle ringene kan være alicykliske, heterocykliske, aromatiske, heteroaromatiske eller en hvilken som helst kombinasjon derav. Eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til cyklopropyl, cyklopentyl, cykloheksyl, dekalinyl og bicyklo [2.2.1] heptyl og adamantyl ringsystemer. Illustrerende eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til de følgende enhetene:



og lignende.

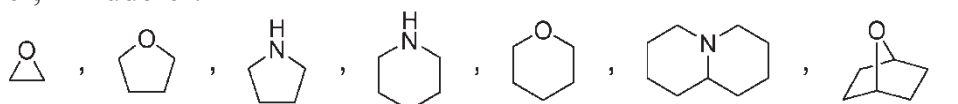
Begrepet "cykloalkenyl" som anvendt heri, alene eller i kombinasjon, refererer til en eventuelt substituert hydrokarbon ikke-aromatisk, monoradikalring, som har én eller flere karbon-karbon dobbel-bindinger og fra tre til omkring tyve ringkarbonatomer, tre til omkring tolv ringkarbonatomer, eller fra tre til omkring ti ringkarbonatomer. Begrepet inkluderer kondenserte, ikke-kondenserte, brodannede og spiroradikaler. En kondensert cykloalkenyl kan inneholde fra to til fire kondenserte ringer hvor ringen for tilknytning er en cykloalkenylring, og de andre individuelle ringene kan være alicykliske, heterocykliske, aromatiske, heteroaromatiske eller en hvilken som helst kombinasjon derav. Kondenserte ringsystemer kan være kondensert over en binding som er en karbon-karbon enkeltbinding eller en karbon-karbon dobbeltbinding. Eksempler på cykloalkenyler inkluderer, men er ikke begrenset til cykloheksenyl, cyklopentadienyl og bicyklo[2.2.1]hept-2-en ringsystemer. Illustrerende eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til de følgende enhetene:

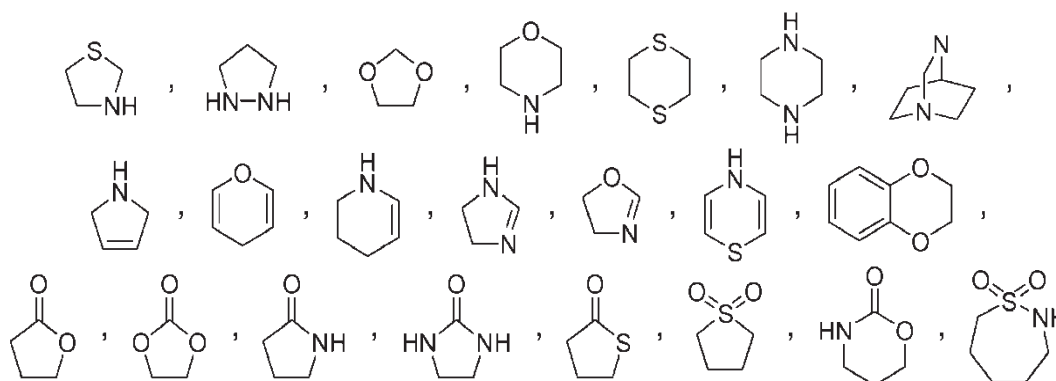


og lignende.

Begrepene "alicyklyl" eller "alicyklisk" som anvendt heri, alene eller i kombinasjon, refererer til et eventuelt substituert, mettet, delvis umettet eller fullstendig umettet ikke-aromatisk hydrokarbon ringsystemer som inneholder fra tre til omkring tyve ringkarbonatomer, tre til omkring tolv ringkarbonatomer, eller fra tre til omkring ti ringkarbonatomer. Således inkluderer begrepene kollektivt cykloalkyl og cykloalkenylgrupper.

Begrepene "ikke-aromatisk heterocyklyl" og "heteroalicyklyl" som anvendt heri, alene eller i kombinasjon, refererer til eventuelt substituert, mettet, delvis umettet, eller fullstendig umettet ikke-aromatisk ring monoradikaler som inneholder fra tre til omkring tyve ringatomer, hvor ett eller flere av ringatomene er et atom annet enn karbon, uavhengig valgt fra blant oksygen, nitrogen, svovel, fosfor, silisium, selen og tinn men er ikke begrenset til disse atomene. I utførelsesformer hvori to eller flere heteroatomer foreligger i ringen, kan de to eller flere heteroatomene være de samme som hverandre, eller noen eller alle av de to eller flere heteroatomene kan hvert være forskjellig fra de andre. Begrepene inkluderer kondenserte, ikke-kondenserte, brodannede og spiroradikaler. Et kondensert ikke-aromatisk heterocyklisk radikal kan inneholde fra to til fire kondenserte ringer hvor tilknytningsringen er en ikke-aromatisk heterocyklus, og de andre individuelle ringene kan være alicykliske, heterocykliske, aromatiske, heteroaromatiske eller en hvilken som helst kombinasjon derav. Kondenserte ringsystemer kan være kondensert over en enkeltbinding eller en dobbeltbinding, så vel som over bindinger som er karbon-karbon, karbon-heteroatom eller heteroatom-heteroatom. Begrepene inkluderer også radikaler som har fra tre til omkring tolv skjelettringatomer, så vel som de som har fra tre til omkring ti skjelettringatomer. Tilknytning av en ikke-aromatisk heterocyklisk underenhet til dens opphavsmolekyl kan være via et heteroatom eller et karbonatom. Likeledes kan ytterligere substitusjon være via et heteroatom eller et karbonatom. Som et ikke-begrensede eksempel, kan en imidazolidin ikke-aromatisk heterocyklus bli knyttet til et opphavsmolekyl via et hvilket som helst av dens N atomer (imidazolidin-1-yl eller imidazolidin-3-yl) eller et hvilket som helst av dens karbonatomer (imidazolidin-2-yl, imidazolidin-4-yl eller imidazolidin-5-yl). I visse utførelsesformer inneholder ikke-aromatiske heterocykler én eller flere karbonyl- eller tiokarbonylgrupper slik som, for eksempel, okso- og tio-holdige grupper. Eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydrotienyl, tetrahydropyranyl, dihydropyranyl, tetrahydrotiopyranyl, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioksanyl, piperazinyl, azetidinyll, oksetanyl, tietanyl, homopiperidinyl, oksepanyl, tiepanyl, oksazepinyl, diazepinyl, tiazepinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, indolinyl, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, dioksanyl, 1,3-dioksolanyl, pyrazolinyl, ditianyl, ditiolanyl, dihydropyranyl, dihydrotienyl, dihydrofuranyl, pyrazolidinyl, imidazolinyll, imidazolidinyl, 3-azabicyklo[3.1.0]heksanyl, 3-azabicyklo[4.1.0]heptanyl, 3H-indolyl og kinolizinyll. Illustrerende eksempler på heterocykloalkylgrupper, også referert til som ikke-aromatiske heterocykler, inkluderer:





og lignende. Begrepene inkluderer også alle ringformer av karbohydratene, inkludert men
5 ikke begrenset til monosakkaridene, disakkaridene og oligosakkaridene.

Begrepet "aromatisk" som anvendt heri, refererer til en plan, cyklisk eller
polycyklisk, ringenhet som har et delokalisert π -elektronsystem som inneholder $4n+2 \pi$
elektroner, hvor n er et heltall. Aromatiske ringer kan være dannet av fem, seks, syv, åtte,
10 ni eller mer enn ni atomer. Aromater kan være eventuelt substituert og kan være
monocykler eller kondensert-ring polycykler. Begrepet aromatisk omfavner både alle
karbon-holdige ringer (*f.eks.* fenyl) og de ringene som inneholder ett eller flere
heteroatomer (*f.eks.* pyridin).

Begrepet "aryl" som anvendt heri, alene eller i kombinasjon, refererer til et
eventuelt substituert aromatisk hydrokarbonradikal av seks til omkring tyve
15 ringkarbonatomer, og inkluderer kondenserte og ikke-kondenserte arylringer. Et
kondensert aryl ringradikal inneholder fra to til fire kondenserte ringer hvor ringen for
tilknytning er en arylring, og de andre individuelle ringene kan være alicykliske,
heterocykliske, aromatiske, heteroaromatiske eller en hvilken som helst kombinasjon
derav. Videre inkluderer begrepet aryl kondenserte og ikke-kondenserte ringer som
20 inneholder fra seks til omkring tolv ringkarbonatomer, så vel som de som inneholder fra
seks til omkring ti ringkarbonatomer. Et ikke-begrensede eksempel på en enkeltring
arylgruppe inkluderer fenyl; en kondensert ring arylgruppe inkluderer naftyl, fenantrenyl,
antracenylyl, azulenylyl; og en ikke-kondensert bi-arylgruppe inkluderer bifenylyl.

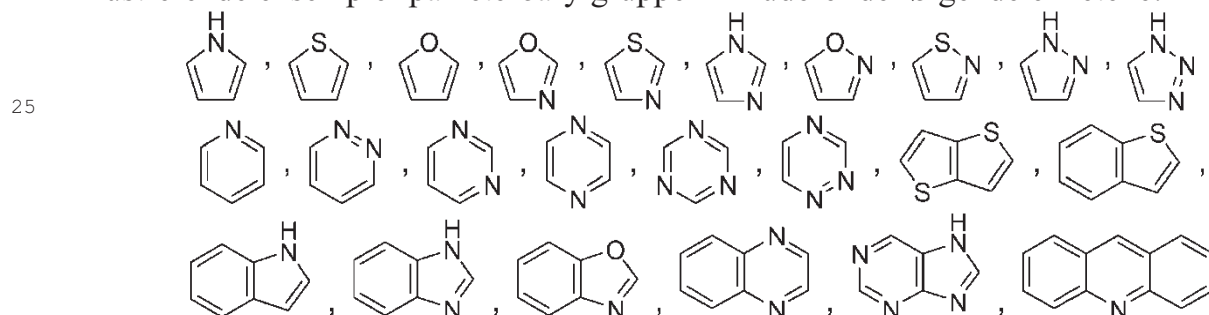
Begrepet "arylen" som anvendt heri, alene eller i kombinasjon, refererer til et
25 diradikal avledet fra monoradikalet, aryl, definert over. Eksempler inkluderer, men er ikke
begrenset til 1,2-fenylen, 1,3-fenylen, 1,4-fenylen, 1,2-naftylen og lignende.

Begrepet "heteroaryl" som anvendt heri, alene eller i kombinasjon, refererer til
eventuelt substituerte aromatiske monoradikaler som inneholder fra omkring fem til
omkring tyve skjelettringatomer, hvor ett eller flere av ringatomene er et heteroatom
30 uavhengig valgt fra blant oksygen, nitrogen, svovel, fosfor, silisium, selen og tinn men
ikke begrenset til disse atomene og med det forbehold at ringen i nevnte gruppe ikke
inneholder to tilgrensende O- eller S-atomer. I utførelsesformer hvori to eller flere
heteroatomer foreligger i ringen, kan de to eller flere heteroatomene være de samme som
hverandre, eller noen eller alle av de to eller flere heteroatomer kan hvert være forskjellig

fra de andre. Begrepet heteroaryl inkluderer eventuelt substituerte kondenserte og ikke-kondenserte heteroarylradikaler som har minst ett heteroatom. Begrepet heteroaryl inkluderer også kondenserte og ikke-kondenserte heteroaryler som har fra fem til omkring tolv skjelettringatomer, så vel som de som har fra fem til omkring ti skjelettringatomer.

5 Binding til en heteroarylgruppe kan være via et karbonatom eller et heteroatom. Således, som et ikke-begrensede eksempel, kan en imidazolgruppe være knyttet til et opphavsmolekyl via hvilket som helst av dens karbonatomer (imidazol-2-yl, imidazol-4-yl eller imidazol-5-yl), eller dens nitrogenatomer (imidazol-1-yl eller imidazol-3-yl). Likeledes kan en heteroarylgruppe være videre substituert via hvilket som helst eller alle 10 dens karbonatomer, og/eller hvilket som helst eller alle dens heteroatomer. Et kondensert heteroarylradikal kan inneholde fra to til fire kondenserte ringer hvor ringen for tilknytning er en heteroaromatisk ring og de andre individuelle ringene kan være alicykliske, heterocykliske, aromatiske, heteroaromatiske eller en hvilken som helst kombinasjon derav. Et ikke-begrensede eksempel på en enkeltring heteroarylgruppe 15 inkluderer pyridyl; kondensert ring heteroarylgrupper inkluderer benzimidazolyl, kinolinyl, akridinyl; og en ikke-kondensert bi-heteroarylgruppe inkluderer bipyridinyl. Videre eksempler på heteroaryler inkluderer, uten begrensning, furanyl, tienyl, oksazolyl, akridinyl, fenazinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzoksazolyl, benzotiazolyl, benzotiadiazolyl, benzotiofenyl, benzoksadiazolyl, benzotriazolyl, imidazolyl, indolyl, 20 isoksazolyl, isokinolinyl, indolizinyll, isotiazolyl, isoindolyloksadiazolyl, indazolyl, pyridyl, pyridazyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyrrolyl, pyrazinyl, pyrazolyl, purinyl, ftalazinyl, pteridinyl, kinolinyl, kinazolinyll, kinoksalinyl, triazolyl, tetrazolyl, tiazolyl, triazinyl, tiadiazolyl og lignende, og deres oksider, slik som for eksempel pyridyl-N-oksid.

Illustrerende eksempler på heteroarylgrupper inkluderer de følgende enhetene:



og lignende.

30 Begrepet "heteroarylen" som anvendt heri, alene eller i kombinasjon, refererer til et diradikal avledet fra monoradikalet heteroaryl definert over. Eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til pyridinyl og pyrimidinyl.

Begrepet "heterocyklyll" som anvendt heri, alene eller i kombinasjon, refererer kollektivt til heteroalicyklyll- og heteroarylgrupper. Når antallet karbonatomer i en heterocyklus er indikert heri, (f.eks. C₁-C₆ heterocyklus), må minst ett ikke-karbonatom 35 (heteroatomet) foreligge i ringen. Angivelser slik som "C₁-C₆ heterocyklus" refererer bare

til antallet karbonatomer i ringen og refererer ikke til totalantallet av atomer i ringen. Angivelser slik som "4-6 leddet heterocyklus" refererer til totalantallet atomer som er inneholdt i ringen (dvs. en fire, fem eller seks-leddet ring, hvori minst ett atom er et karbonatom, minst ett atom er et heteroatom og de gjenværende to til fire atomene er enten karbonatomer eller heteroatomer). For heterocykler som har to eller flere heteroatomer, kan disse to eller flere heteroatomene være de samme eller forskjellig fra hverandre. Heterocykler kan være eventuelt substituert. Ikke-aromatiske heterocykliske grupper inkluderer grupper som har bare tre atomer i ringen, mens aromatiske heterocykliske grupper må ha minst fem atomer i ringen. Binding (dvs. tilknytning til et opphavsmolekyl eller videre substitusjon) til en heterocyklus kan være via et heteroatom eller et karbonatom.

Begrepet "karbocyklyl" som anvendt heri, alene eller i kombinasjon, refererer kollektivt til alicyklyl- og arylgrupper; dvs. bare karbon-, kovalent lukkede ringstrukturer, som kan være mettede, delvis umettede, fullstendig umettede eller aromatiske. Karbocykliske ringer kan være dannet av tre, fire, fem, seks, syv, åtte, ni, eller mer enn ni karbonatomer. Karbocykler kan være eventuelt substituert. Begrepet skiller karbocykliske fra heterocykliske ringer hvori ringryggraden inneholder minst ett atom som er forskjellig fra karbon.

Begrepene "halogen", "halo" eller "halogenid" som anvendt heri, alene eller i kombinasjon refererer til fluor, klor, brom og jod.

Begrepet "hydroksy" som anvendt heri, alene eller i kombinasjon, refererer til monoradikalet -OH.

Begrepet "cyano" som anvendt heri, alene eller i kombinasjon, refererer til monoradikalet -CN.

Begrepet "cyanometyl" som anvendt heri, alene eller i kombinasjon, refererer til monoradikalet -CH₂CN.

Begrepet "nitro" som anvendt heri, alene eller i kombinasjon, refererer til monoradikalet -NO₂.

Begrepet "oksy" som anvendt heri, alene eller i kombinasjon, refererer til diradikalet -O-.

Begrepet "okso" som anvendt heri, alene eller i kombinasjon, refererer til diradikalet =O.

Begrepet "karbonyl" som anvendt heri, alene eller i kombinasjon, refererer til diradikalet -C(=O)-, som også kan bli skrevet som -C(O)-.

Begrepene "karboksy" eller "karboksyl" som anvendt heri, alene eller i kombinasjon, refererer til enheten -C(O)OH, som også kan bli skrevet som -COOH.

Begrepet "alkoksy" som anvendt heri, alene eller i kombinasjon, refererer til et alkyletterradikal, -O-alkyl, som inkluderer gruppene -O-alifat og -O-karbocyklyl, hvori alkyl-, alifat- og karbocyklylgruppene kan være eventuelt substituert, og hvori begrepene

alkyl, alifat og karbocyklyl er som definert heri. Ikke-begrensede eksempler på alkoksyradikaler inkluderer metoksy, etoksy, n-propoksy, isopropoksy, n-butoksy, isobutoksy, sec-butoksy, tert-butoksy og lignende.

Begrepet "sulfinyl" som anvendt heri, alene eller i kombinasjon, refererer til diradikalet -S(=O)-.

Begrepet "sulfonyl" som anvendt heri, alene eller i kombinasjon, refererer til diradikalet -S(=O)₂-.

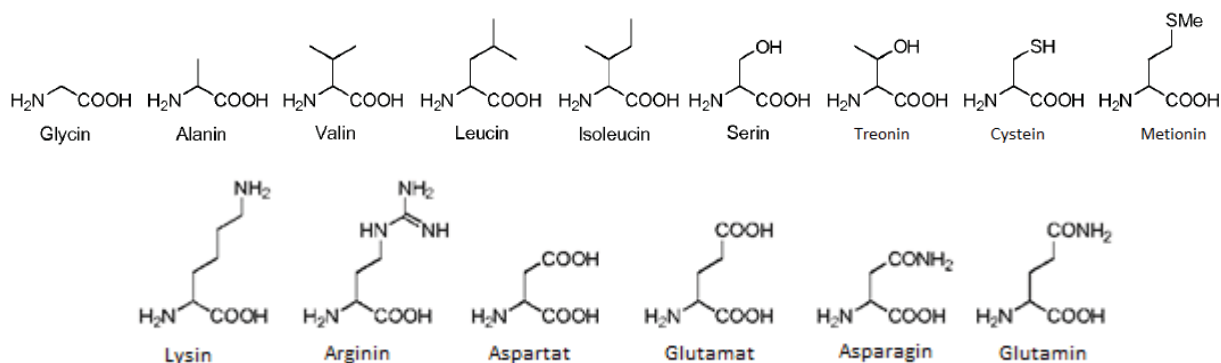
Begrepene "sulfonamid", "sulfonamido" og "sulfonamidyl" som anvendt heri, alene eller i kombinasjon, refererer til diradikalgruppene -S(=O)₂-NH- og -NH-S(=O)₂-.

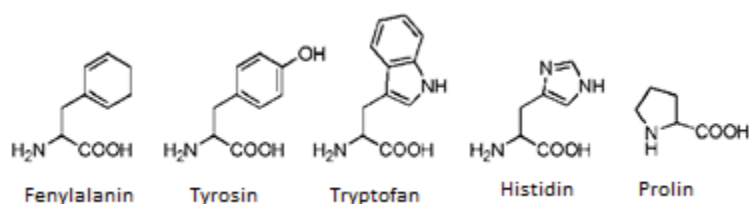
Begrepene "sulfamid", "sulfamido" og "sulfamidyl" som anvendt heri, alene eller i kombinasjon, refererer til diradikalgruppen -NH-S(=O)₂-NH-.

Det skal bli forstått at i tilfeller hvor to eller flere radikaler er anvendt i rekkefølge for å definere en substituent knyttet til en struktur, er det første navngitte radikalet vurdert å være terminalt og det siste navngitte radikalet er vurdert til å være knyttet til den aktuelle strukturen. Således er, for eksempel, radikalet arylalkyl knyttet til den aktuelle strukturen ved alkylgruppen.

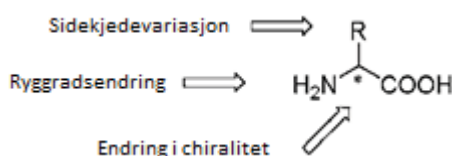
Begrepet "aminosyre" som anvendt heri refererer til en gruppe eller forbindelse som består av en aminogruppe, en karboksylgruppe, et H-atom og en egenartet R-gruppe (eller sidekjede). "Aminosyre" inkluderer, α -aminosyrer, β -aminosyrer, δ -aminosyrer, og γ -aminosyrer. α -Aminosyrer består av en aminogruppe, en karboksylgruppe, et H-atom og en egenartet R-gruppe som er bundet til α -karbonatomet. "Aminosyre" inkluderer naturlige aminosyrer, unaturlige aminosyrer, aminosyreanaloger, aminosyrehermere og lignende.

I ett aspekt, refererer begrepet "aminosyre" til én av de naturlig forekommende tyve aminosyrer (dvs. α -aminosyrer), som vist under. Aminosyrer består av en aminogruppe, en karboksylgruppe, et H-atom og en egenartet R-gruppe (eller sidekjede), alle disse er bundet til et α -karbonatom. Som et resultat av å inneholde tre ulike grupper på α -karbonatomet, inneholder aminosyrer et chiralt senter, og kan derfor eksistere som den ene eller andre av to optisk aktive enantiomerer, *D*- og *L*-. Naturlig forekommende syrer er funnet som deres *L*-derivater.



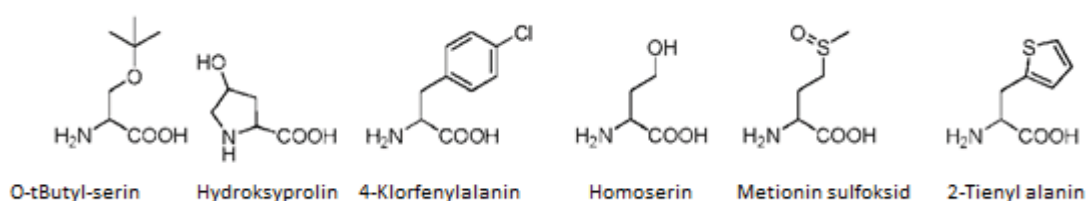


I et annet aspekt, er aminosyren en "unaturlig aminosyre", "ikke-naturlig aminosyre", "aminosyreanalog", "aminosyrehermer". "Unaturlig aminosyre", "ikke-naturlig aminosyre", "aminosyreanalog", "aminosyrehermer" og lignende, som anvendt
 5 heri, refererer til en aminosyre som ikke er en av de 20 naturlige aminosyrene. Disse begrepene refererer til aminosyrer hvori det grunnleggende aminosyremolekylet har blitt modifisert på én eller annen måte. Slike modifikasjoner inkluderer, selv om de ikke er begrenset til sidekjedevariasjoner; substitusjoner på, eller endringer til, amino-CH-karboksylyrgraden; *D*- enantiomerer; kombinasjoner derav og lignende.

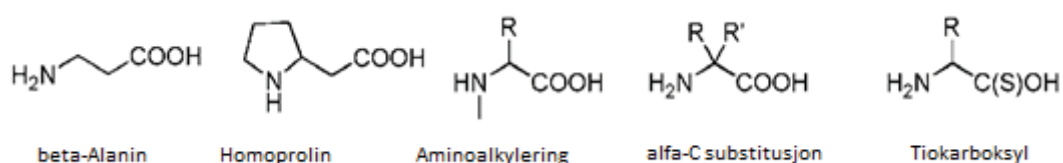


Disse begrepene inkluderer også, men er ikke begrenset til, aminosyrer som forekommer naturlig men ikke blir naturlig inkorporert i en voksende polypeptidkjede, slik som, selv om ikke begrenset til N-acetylglukosaminyll-L-serin, N-acetylglukosaminyll-L-treonin, O-fosfotyrosin og lignende. Videre inkluderer disse
 15 begrepene også, men er ikke begrenset til, aminosyrer som ikke forekommer naturlig og kan bli oppnådd syntetisk eller kan bli oppnådd ved modifikasjon av naturlige, naturlig forekommende eller ikke-naturlige aminosyrer.

Illustrerende eksempler på sidekjedevariasjoner inkluderer selv om det ikke er begrenset til, O-t-butyl-serin, hydroksyprolin, 4-klorfenylalanin, homoserin,
 20 metioninsulfoksid, tienylalanin og lignende.

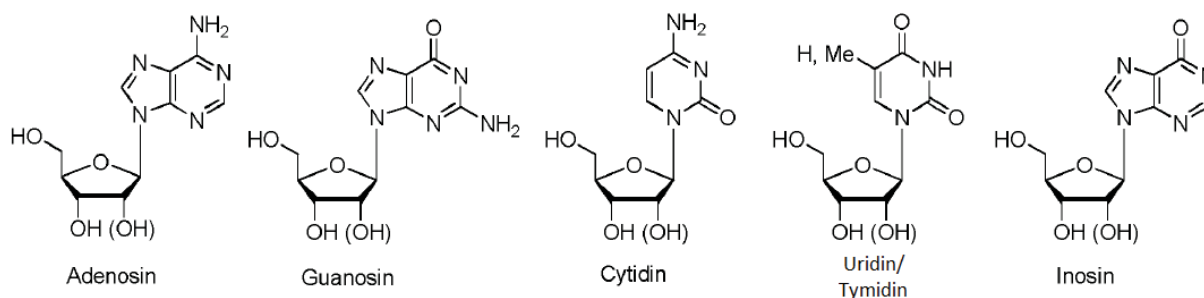


Illustrerende eksempler på ryggradsendringer inkluderer selv om det ikke er begrenset til, β -aminosyrer slik som β -alanin, homoprolin, alkylering av aminogruppen, substitusjon på α -karbonatomet, tiokarboksyler og lignende.



Et peptid kan være naturlig eller unaturlig, og består av aminosyrer som er føyd sammen. Begrepene "naturlig peptid", "naturlig polypeptid", "naturlig protein" og lignende, som anvendt heri, refererer til en polymer av naturlige aminosyrerester føyd sammen ved kovalente peptidbindinger, og inkluderer aminosyrekjeder av en hvilken som helst lengde, inkludert full lengde proteiner. Begrepene "unaturlig peptid", "peptidhermer", "peptidanalogs", "unaturlig polypeptid", "unaturlig protein" og lignende, som anvendt heri, refererer til en polymer av aminosyrerester av en hvilken som helst lengde, som inkluderer full lengde proteiner, hvori én eller flere av aminosyrene er en unaturlig aminosyre, og/eller hvori én eller flere av aminosyrene er sammenføyd ved kjemiske metoder andre enn naturlige peptidbindinger. Illustrerende eksempler på sammenføyende grupper som kan bli anvendt som alternativer til den naturlige peptidbindingen inkluderer, men er ikke begrenset til etylen (-CH₂-CH₂-), etynylen (-CH=CH-), ketometylen (-C(=O)CH₂- eller -CH₂C(=O)-), aminometylen (-CH₂-NH- eller -NH-CH₂-), metyleneter (-CH₂-O- eller -O-CH₂-), tioeter (-CH₂-S- eller -S-CH₂-), tioamid (-C(=S)NH- eller -NH-C(=S)-), ester (-C(=O)O- eller O-C(=O)-), tetrazol, tiazol og lignende.

"Nukleosid" er et glykosylamin bestående av en nukleobase (ofte ganske enkelt referert til som base) bundet til et ribose- eller deoksyribosesukker. Et nukleosid kan være et naturlig nukleosid eller et unaturlig nukleosid. Begrepet "naturlig nukleosid" som anvendt heri refererer til en nukleobase bundet til et ribose- eller deoksyribosesukker. Eksempler på disse inkluderer cytidin, uridin, adenosin, guanosin, tymidin og inosin.



Begrepene "unaturlig nukleosid", "nukleosidanalogs" og lignende, som anvendt heri, refererer til et nukleosid som ikke er ett av de 6 nukleosidene. Disse begrepene refererer til nukleosider hvori det grunnleggende nukleosidmolekylet har blitt modifisert på en eller annen måte. Slike modifikasjoner inkluderer, selv om de ikke er begrenset til basemodifikasjoner, sukkermodifikasjoner, endringer av sammenkoblingene mellom basen og sukker, anvendelse av vekslende stereokjemier; kombinasjoner derav og lignende.

Begrepene "nukleotid", "polynukleotid", "oligonukleotid", "nukleinsyre", "nukleinsyrepolymer" og lignende, som anvendt heri, refererer til deoksyribonukleotider, deoksyribonukleosider, ribonukleosider eller ribonukleotider og polymerer derav i enten enkelt- eller dobbel-trådet form, inkludert, men ikke er begrenset til, (i) analoger av

naturlige nukleotider som har lignende bindingsegenskaper som en referansenukleinsyre og blir metabolisert på en måte lignende naturlig forekommende nukleotider; (ii) oligonukleotidanaloger inkludert, men ikke begrenset til, PNA (peptidonukleinsyre), analoger av DNA anvendt i antisense-teknologi (fosfortioater, fosforamidater og lignende).

Begrepet "lipid" som anvendt heri refererer til et hvilket som helst fett-løselig (lipofilt), naturlig-forekommende molekyl, slik som fett, oljer, vokser, kolesterol, steroler, fett-løselige vitaminer (så som vitaminene A, D, E og K), monoglyserider, diglyserider, fosfolipider, fettsyre, fettsyreestere og lignende. Lipider kan være naturlige eller unaturlige. I ett aspekt er lipidet en fettsyre. Fettsyrer er mettede eller umettede. Mettede fettsyrer inkluderer, men er ikke begrenset til, laurinsyre, myristinsyre, palmitinsyre, stearinsyre, arakinsyre. Umettede fettsyrer inkluderer, men er ikke begrenset til, palmitoleinsyre, oleinsyre, linolsyre, linolensyre, arakidonsyre.

"Fosfolipid" er en type lipid som er amfipatisk. Fosfolipider er en klasse lipider og inneholder en glyserolryggrad, hvor to av hydroksygruppene av glyserolryggraden er forestret med fettsyre (mettet, umettet, naturlig, unaturlig), og den tredje hydroksy blir anvendt for å danne en fosfatester med fosforsyre. Fosfatenheten av den resulterende fosfatidinsyre blir videre forestret med etanolamin, kolin eller serin. Fosfolipider er enten naturlige eller unaturlige. Naturlige fosfolipider inkluderer, men er ikke begrenset til, plasmalogen, kardiolipin, dipalmitoylfosfatidylkolin, glyserofosfolipid, glyserofosforsyre, lecitin, lysofosfatidinsyre, fosfatidylkolin, fosfatidyletanolamin, fosfatidylinositol, fosfatidylinositol (3,4)-bisfosfat, fosfatidylinositol (3,4,5)-trisfosfat, fosfatidylinositol (3,5)-bisfosfat, fosfatidylinositol (4,5)-bisfosfat, fosfatidylinositol 3-fosfat, fosfatidylinositol 4-fosfat, fosfatidylinositol fosfat, fosfatidylmyo-inositol mannosider, fosfatidylserin, plate-aktiverende faktor, sfingomyelin, sfingosylfosfatid. "Unaturlige fosfolipider" inneholder et diglyserid, en fosfatgruppe og et enkelt organisk molekyl slik som kolin men blir fremstilt av natur.

"Glykosid" som anvendt heri refererer til en gruppe som omfatter et hvilket som helst hydrofilt sukker (f.eks. sukrose, maltose, glukose, glukuronsyre og lignende). Et glykosid er en hvilken som helst sukkergruppe bundet gjennom en glykosidisk sammenknytning. Glykosider inkluderer naturlige glykosider og unaturlige glykosider. Glykosider inkluderer asymmetrisk(e) karbon(er) og eksisterer i L-form eller D-form. Naturlige glykosider eksisterer fortrinnsvis i D-formen. Glykosider inkluderer monosakkarider, disakkarider og polysakkarider. Eksempler på monosakkarider inkluderer, men er ikke begrenset til, trioser (f.eks. glyseraldehyd, dihydroksyacetone), tetroses (f.eks. erytrose, treose, erytrose), pentoser (f.eks. arabinose, lykose, ribose, deoksyribose, xylose, ribulose, xylulose), heksoser (allose, altrose, galaktose, glukose, gulose, idose, mannose, talose, fruktose, psikose, sorbose, tagatose), heptoser (mannoheptulose, sedoheptulose); oktoser (f.eks. oktolose, 2-keto-3-deoksy-manno-

oktonat), nonoser (f.eks. sialose). Disakkarid inkluderer, men er ikke begrenset til, sukrose, laktose, maltose, trehalose, cellobiose, kojibiose, nigerose, isomaltose, β , β -trehalose, soforose, laminaribiose, gentiobiose, turanose, maltulose, palatinose, gentiobiulose, mannobiose, melibiose, melibiulose, rutinose, rutinulose, xylobiose.

5 Polysakkarider inkluderer glykaner. Aza-sukkerer er også inkludert innen begrepet "glykosid".

Begrepet "polyetylenglykol" refererer til lineære eller forgrenede polymere polyeterpolyoler.

10 ***Gitt farmasøytisk terminologi***

Begrepet "pasient", "subjekt" eller "individ" blir anvendt om hverandre. Som anvendt heri, refererer de til individer som lider av en lidelse, og omfavner lignende pattedyr og ikke-pattedyr. Ingen av begrepene krever at individet er under pleien og/eller tilsynet av en medisinsk yrkesutøver. Pattedyr er et hvilket som helst medlem av den

15 mammalske klassen, inkludert men ikke begrenset til mennesker, ikke-humane primater så som sjimpanser, og andre aper og apekattarter; gårdsdyr slik som kveg, hester, sauer, geiter, svin; husdyr slik som kaniner, hunder og katter; laboratoriedyr inkludert gnagere, slik som rotter, mus og marsvin, og lignende. Eksempler på ikke-pattedyr inkluderer, men er ikke begrenset til, fugler, fisk og lignende. I noen utførelsesformer av anvendelsene og

20 sammensetninger tilveiebrakt heri, er individet et pattedyr. I foretrukne utførelsesformer, er individet et menneske.

Begrepene "behandle," "å behandle" eller "behandling," og andre grammatiske ekvivalenter som anvendt heri, inkluderer å lindre, dempe eller forbedre en sykdom eller tilstand eller ett eller flere symptomer derav, å forhindre ytterligere symptomer, forbedre

25 eller forhindre de underliggende metabolske årsakene til symptomer, inhibere sykdommen eller tilstanden, f.eks. stoppe utviklingen av sykdommen eller tilstanden, mildne sykdommen eller tilstanden, forårsake regresjon av sykdommen eller tilstanden, mildne en tilstand forårsaket ved sykdommen eller tilstanden, eller stoppe symptomene på sykdommen eller tilstanden, og er tenkt å inkludere profylakse. Begrepene inkluderer

30 videre å oppnå en terapeutisk fordel og/eller en profylaktisk fordel. Ved terapeutisk fordel er det ment bekjempelse eller forbedring av den underliggende lidelsen som blir behandlet. En terapeutisk fordel blir også oppnådd med bekjempelsen eller forbedringen av ett eller flere av de fysiologiske symptomene assosiert med den underliggende lidelsen slik at en forbedring blir observert i individet, til tross for at individet fremdeles er plaget

35 med den underliggende lidelsen. For profylaktisk fordel, blir sammensetningene administrert til et individ som har risiko for å utvikle en spesiell sykdom, eller til et individ som rapporterer ett eller flere av de fysiologiske symptomene på en sykdom, selv om en diagnose av denne sykdommen enda ikke har blitt gjort.

Begrepene "administrere," "administrering", "administrasjon," og lignende, som anvendt heri, refererer til fremgangsmåtene som kan bli anvendt for å muliggjøre levering av forbindelser eller sammensetninger til det ønskede sete for biologisk virkning. Disse fremgangsmåtene inkluderer, men er ikke begrenset til orale ruter, intraduodenale ruter, 5 parenteral injeksjon (inkludert intravenøs, subkutan, intraperitoneal, intramuskulær, intravaskulær eller infusjon), topisk og rektal administrering. Fagpersonene er kjent med administreringsteknikker som kan bli anvendt med forbindelsene og anvendelser beskrevet heri. I foretrukne utførelsesformer, blir forbindelsene og sammensetningene beskrevet heri administrert oralt.

10 Begrepene "effektiv mengde", "terapeutisk effektiv mengde" eller "farmasøytisk effektiv mengde" som anvendt heri, refererer til en tilstrekkelig mengde av minst ett middel eller forbindelse som blir administrert som vil mildne til noen utstrekning ett eller flere av symptomene på sykdommen eller tilstanden som blir behandlet. Resultatet kan være reduksjon og/eller lindring av tegnene, symptomene eller årsakene til en sykdom, 15 eller en hvilken som helst annen ønsket endring av et biologisk system. For eksempel, er en "effektiv mengde" for terapeutiske anvendelser den mengden av sammensetningen som omfatter en forbindelse som fremlagt heri krevet for å tilveiebringe en klinisk signifikant reduksjon i en sykdom. En passende "effektiv" mengde kan avvike fra ett individ til et annet. En passende "effektiv" mengde i et hvilket som helst individuelt tilfelle kan bli 20 bestemt ved anvendelse av teknikker, slik som en doseeskaleringsstudie.

Begrepet "akseptabel" som anvendt heri, med hensyn til en formulering, sammensetning eller ingrediens, betyr å ha ingen vedvarende skadelig effekt på den generelle helsetilstanden til individet som blir behandlet.

Begrepet "farmasøytisk akseptabel" som anvendt heri, refererer til et materiale, slik 25 som en bærer eller fortynningsmiddel, som ikke opphever den biologiske aktiviteten eller egenskapene av forbindelsene beskrevet heri, og er relativt ikke-toksisk, dvs. materialet kan bli administrert til et individ uten å forårsake uønskede biologiske virkninger eller vekselvirke på en skadelig måte med en hvilken som helst av komponentene av sammensetningen som den er inneholdt i.

30 Begrepet "farmasøytisk akseptabelt salt" som anvendt heri, refererer til salter som beholder den biologiske effektiviteten av de frie syrene og basene av den spesifiserte forbindelsen og som ikke er biologisk eller på annen måte uønskede. Forbindelser beskrevet heri kan inneha sure eller basiske grupper og kan derfor reagere med en hvilken som helst av en rekke uorganiske eller organiske baser, og uorganiske og organiske syrer, 35 for å danne et farmasøytisk akseptabelt salt. Disse saltene kan bli fremstilt *in situ* i løpet av den endelige isoleringen og rensingen av forbindelsene ifølge oppfinnelsen, eller ved å separat reagere en rensed forbindelse i dens frie baseform med en egnet organisk eller uorganisk syre, og isolere saltet dannet slik.

Begrepet "farmasøytisk sammensetning," som anvendt heri, refererer til en biologisk aktiv forbindelse, eventuelt blandet med minst én farmasøytisk akseptabel kjemisk komponent, slik som, selv om ikke begrenset til bærere, stabilisatorer, fortynningsmidler, dispergeringsmidler, suspenderingsmidler, fortykningsmidler, eksipienser og lignende.

Begrepet "bærer" som anvendt heri, refererer til relativt ikke-toksiske kjemiske forbindelser eller midler som fremmer inkorporeringen av en forbindelse til celler eller vev.

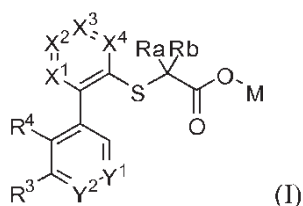
Begrepene "farmasøytisk kombinasjon", "administrering av en ytterligere terapi", "administrering av et ytterligere terapeutisk middel" og lignende, som anvendt heri, refererer til en farmasøytisk terapi som resulterer fra blandingen eller kombineringsen av mer enn én aktiv ingrediens og inkluderer både fikserte og ikke-fikserte kombinasjoner av de aktive ingrediensene. Begrepet "fiksert kombinasjon" betyr at minst én av forbindelsene beskrevet heri, og minst ett med-middel, begge blir administrert til et individ simultant i form av en enslig entitet eller dosering. Begrepet "ikke-fiksert kombinasjon" betyr at minst én av forbindelsene beskrevet heri, og minst ett med-middel, blir administrert til et individ som separate entiteter enten simultant, samtidig eller sekvensielt med variable mellomliggende tidsgrenser, hvori slik administrering tilveiebringer effektive nivåer av de to eller flere forbindelsene i individets kropp. Disse gjelder også cocktailterapi, f.eks. administreringen av tre eller flere aktive ingredienser.

Begrepene "med-administrering", "administrert i kombinasjon med" og deres grammatiske ekvivalenter eller lignende, som anvendt heri, er ment å omfavne administrering av de valgte terapeutiske midlene til et enkelt individ, og er tenkt å inkludere behandlingsregimer hvori midlene blir administrert ved den samme eller forskjellig rute for administrering eller ved det samme eller forskjellige tidspunkter. I noen utførelsesformer vil forbindelsene beskrevet heri bli med-administrert med andre midler. Disse begrepene omfavner administrering av to eller flere midler til et dyr slik at begge midler og/eller deres metabolitter foreligger i dyret på samme tid. De inkluderer simultan administrering i separate sammensetninger, administrering ved forskjellige tidspunkter i separate sammensetninger, og/eller administrering i en sammensetning som begge midler foreligger i. Således, i noen utførelsesformer, blir forbindelsene ifølge oppfinnelsen og de(t) andre midlet(ene) administrert i en enkelt sammensetning. I noen utførelsesformer, blir forbindelser ifølge oppfinnelsen og de(t) andre midlet(ene) sammenblandet i sammensetningen.

Forbindelser

Beskrevet heri er forbindelser med formel (I), metabolitter, farmasøytisk akseptable salter, solvater, polymorfer, estere, tautomerer eller prodruger deriv.

Beskrevet heri er en forbindelse med formel (I):



hvor:

R^a og R^b er valgt fra H, halogen, C1 til C6 alkyl; eller R^a og R^b , sammen med karbonatomet som de er knyttet til, danner en 3-, 4-, 5- eller 6-leddet ring, som eventuelt inneholder ett eller to heteroatomer valgt fra O, N og S;

M er H, C_{1-3} alkyl eller et farmasøytisk akseptabelt kation;

X^1 er N, CH, C(halogen) eller C(C1-C4 alkyl);

X^2 er N eller CH;

X^3 er N, CH, C(halogen) eller C(C1-C4 alkyl);

X^4 er N eller CH; hvori minst én av X^1 , X^2 , X^3 eller X^4 er N;

Y^1 er N eller CR^1 ;

Y^2 er N eller CR^2 ;

R^1 er H, CF_3 , CH_3 , OCH_3 , F eller Cl;

R^2 er H, metyl, etyl, propyl, isopropyl, *tert*-butyl, cyklopropyl, cyklobutyl, CF_3 , OH, OCH_3 , etoksy, SH, SCH_3 , SCH_2CH_3 , CH_2OH , $C(CH_3)_2OH$, Cl, F, CN, COOH, $COOR^2$, $CONH_2$, $CONHR^2$ eller SO_2NH_2 ; hvori R^2 er H eller C_{1-3} alkyl;

R^3 er H, halogen, -CN, C1 til C6 alkyl, C1 til C6 alkoksy; og

R^4 er H, halogen, -CN, C1 til C6 alkyl, C1 til C6 alkoksy; eller

R^3 og R^4 sammen med karbonatomene som de er knyttet til danner en eventuelt substituert 5- eller 6-leddet ring, som eventuelt inneholder ett eller to heteroatomer valgt fra O, N og S, hvori nevnte 5- eller 6-leddede ring kan være en mettet, en umettet eller en aromatisk ring.

I visse tilfeller, beskrevet heri er en forbindelse med formel (I), hvori hvis X^2 og X^4 begge er N, så er X^1 ikke C(halogen).

I videre eller alternative tilfeller, beskrevet heri er en forbindelse med formel (I), hvori X^2 og X^4 begge er N, og X^1 er N, CH, eller C(C1-C4 alkyl). I videre eller alternative tilfeller, beskrevet heri er en forbindelse med formel (I), hvori X^2 er N, X^4 er CH, og X^1 er N, CH, C(halogen) eller C(C1-C4 alkyl). I enda videre eller alternative tilfeller, beskrevet heri er en forbindelse med formel (I), hvori X^2 er CH, X^4 er N, og X^1 er N, CH, C(halogen) eller C(C1-C4 alkyl). I visse tilfeller er X^2 og X^4 begge CH, og X^1 er N, CH, C(halogen) eller C(C1-C4 alkyl).

I videre eller alternative tilfeller, beskrevet heri er en forbindelse med formel (I), hvori X^2 og X^4 begge er N, og X^1 er N. I noen tilfeller er X^2 og X^4 begge N, og X^1 er CH. I andre tilfeller er X^2 og X^4 begge N, og X^1 er C(C1-C4 alkyl). I enda videre eller alternative tilfeller er X^2 CH eller N og X^1 er N, CH, C(halogen) eller C(C1-C4 alkyl). I

enda videre eller alternative tilfeller, beskrevet heri er en forbindelse med formel (I), hvori X^4 er CH eller N, og X^1 er N, CH, C(halogen) eller C(C1-C4 alkyl).

I videre eller alternative tilfeller er X^2 og X^4 begge CH, og X^1 er N. I noen tilfeller er X^2 og X^4 begge CH, og X^1 er CH. I visse tilfeller er X^2 og X^4 begge CH, og X^1 er C(halogen). I andre tilfeller er X^2 og X^4 begge CH, og X^1 er C(C1-C4 alkyl).

I videre eller alternative tilfeller er X^2 CH, X^4 er N, og X^1 er N. I noen tilfeller er X^2 CH, X^4 er N, og X^1 er CH. I visse tilfeller er X^2 CH, X^4 er N, og X^1 er C(halogen). I andre tilfeller er X^2 CH, X^4 er N, og X^1 er C(C1-C4 alkyl).

I videre eller alternative tilfeller er X^2 N, X^4 er CH, og X^1 er N. I foreliggende oppfinnelse, er X^2 N, X^4 er CH, og X^1 er CH. I visse tilfeller er X^2 N, X^4 er CH, og X^1 er C(halogen). I andre tilfeller er X^2 N, X^4 er CH, og X^1 er C(C1-C4 alkyl).

I videre eller alternative tilfeller er X^2 N og X^1 er N. I foreliggende oppfinnelse, er X^2 N og X^1 er CH. I visse tilfeller er X^2 N og X^1 er C(halogen). I andre tilfeller er X^2 N og X^1 er C(C1-C4 alkyl). I videre eller alternative tilfeller er X^2 CH og X^1 er N. I noen tilfeller er X^2 CH og X^1 er CH. I visse tilfeller er X^2 CH og X^1 er C(halogen). I andre tilfeller er X^2 CH og X^1 er C(C1-C4 alkyl).

I videre eller alternative tilfeller er X^4 N og X^1 er N. I noen tilfeller er X^4 N og X^1 er CH. I visse tilfeller er X^4 N og X^1 er C(halogen). I andre tilfeller er X^4 N og X^1 er C(C1-C4 alkyl). I videre eller alternative tilfeller er X^4 CH og X^1 er N. I foreliggende oppfinnelse, er X^4 CH og X^1 er CH. I visse tilfeller er X^4 CH og X^1 er C(halogen). I andre tilfeller er X^4 CH og X^1 er C(C1-C4 alkyl).

I visse tilfeller, beskrevet heri er en forbindelse med formel (I), hvori hvis X^2 og X^4 begge er N, så er R^4 ikke Cl.

I videre eller alternative tilfeller, beskrevet heri er en forbindelse med formel (I), hvori X^2 og X^4 begge er N, og R^4 er H, halogen, -CN, C1 til C6 alkyl, C1 til C6 alkoksy; eller R^3 og R^4 sammen med karbonatomene som de er knyttet til danner en eventuelt substituert 5- eller 6-leddet ring, som eventuelt inneholder ett eller to heteroatomer valgt fra O, N og S, hvori nevnte 5- eller 6-leddede ring kan være en mettet, en umettet eller en aromatisk ring. I videre eller alternative tilfeller, beskrevet heri er en forbindelse med formel (I), hvori X^2 og X^4 begge er CH, og R^4 er H, halogen, -CN, C1 til C6 alkyl, C1 til C6 alkoksy; eller R^3 og R^4 sammen med karbonatomene som de er knyttet til danner en eventuelt substituert 5- eller 6-leddet ring, som eventuelt inneholder ett eller to heteroatomer valgt fra O, N og S, hvori nevnte 5- eller 6-leddede ring kan være en mettet, en umettet eller en aromatisk ring. I noen tilfeller er X^2 CH, X^4 er N, og R^4 er H, halogen, -CN, C1 til C6 alkyl, C1 til C6 alkoksy; eller R^3 og R^4 sammen med karbonatomene som de er knyttet til danner en eventuelt substituert 5- eller 6-leddet ring, som eventuelt inneholder ett eller to heteroatomer valgt fra O, N og S, hvori nevnte 5- eller 6-leddede ring kan være en mettet, en umettet eller en aromatisk ring. I andre tilfeller er X^2 N, X^4 er CH, og R^4 er H, halogen, -CN, C1 til C6 alkyl, C1 til C6 alkoksy; eller R^3 og R^4 sammen

med karbonatomene som de er knyttet til danner en eventuelt substituert 5- eller 6-leddet ring, som eventuelt inneholder ett eller to heteroatomer valgt fra O, N og S, hvori nevnte 5- eller 6-leddede ring kan være en mettet, en umettet eller en aromatisk ring.

I videre eller alternative tilfeller, beskrevet heri er en forbindelse med formel (I), hvori X^2 og X^4 begge er N, og R^4 er H, fluor, jod, brom, -CN, C1 til C6 alkyl, C1 til C6 alkoksy; eller R^3 og R^4 sammen med karbonatomene som de er knyttet til danner en eventuelt substituert 5- eller 6-leddet ring, som eventuelt inneholder ett eller to heteroatomer valgt fra O, N og S, hvori nevnte 5- eller 6-leddede ring kan være en mettet, en umettet eller en aromatisk ring. I visse tilfeller er X^2 og X^4 begge CH, og R^4 er H, fluor, klor, jod, brom, -CN, C1 til C6 alkyl, C1 til C6 alkoksy; eller R^3 og R^4 sammen med karbonatomene som de er knyttet til danner en eventuelt substituert 5- eller 6-leddet ring, som eventuelt inneholder ett eller to heteroatomer valgt fra O, N og S, hvori nevnte 5- eller 6-leddede ring kan være en mettet, en umettet eller en aromatisk ring. I noen tilfeller er X^2 CH, X^4 er N, og R^4 er H, fluor, klor, jod, brom, -CN, C1 til C6 alkyl, C1 til C6 alkoksy; eller R^3 og R^4 sammen med karbonatomene som de er knyttet til danner en eventuelt substituert 5- eller 6-leddet ring, som eventuelt inneholder ett eller to heteroatomer valgt fra O, N og S, hvori nevnte 5- eller 6-leddede ring kan være en mettet, en umettet eller en aromatisk ring. I andre tilfeller er X^2 N, X^4 er CH, og R^4 er H, fluor, klor, jod, brom, -CN, C1 til C6 alkyl, C1 til C6 alkoksy; eller R^3 og R^4 sammen med karbonatomene som de er knyttet til danner en eventuelt substituert 5- eller 6-leddet ring, som eventuelt inneholder ett eller to heteroatomer valgt fra O, N og S, hvori nevnte 5- eller 6-leddede ring kan være en mettet, en umettet eller en aromatisk ring.

I videre eller alternative tilfeller, beskrevet heri er en forbindelse med formel (I), hvori X^2 og X^4 begge er N, og R^4 er H. I noen tilfeller er X^2 og X^4 begge N, og R^4 er fluor. I andre tilfeller er X^2 og X^4 begge N, og R^4 er jod. I visse, er X^2 og X^4 begge N, og R^4 er brom. I noen tilfeller er X^2 og X^4 begge N, og R^4 er -CN. I visse spesifikke tilfeller er X^2 og X^4 begge N, og R^4 er C1 til C6 alkyl. I noen tilfeller er X^2 og X^4 begge N, og R^4 er C1 til C6 alkoksy. I andre tilfeller er X^2 og X^4 begge N, og R^3 og R^4 sammen med karbonatomene som de er knyttet til danner en eventuelt substituert 5- eller 6-leddet ring, som eventuelt inneholder ett eller to heteroatomer valgt fra O, N og S, hvori nevnte 5- eller 6-leddede ring kan være en mettet, en umettet eller en aromatisk ring.

I videre eller alternative tilfeller, beskrevet heri er en forbindelse med formel (I), hvori X^2 og X^4 begge er CH, og R^4 er H. I noen tilfeller er X^2 og X^4 begge CH, og R^4 er fluor. I noen tilfeller er X^2 og X^4 begge CH, og R^4 er klor. I andre tilfeller er X^2 og X^4 begge CH, og R^4 er jod. I visse, er X^2 og X^4 begge CH, og R^4 er brom. I noen tilfeller er X^2 og X^4 begge CH, og R^4 er -CN. I visse spesifikke tilfeller er X^2 og X^4 begge CH, og R^4 er C1 til C6 alkyl. I noen tilfeller er X^2 og X^4 begge CH, og R^4 er C1 til C6 alkoksy. I andre tilfeller er X^2 og X^4 begge CH, og R^3 og R^4 sammen med karbonatomene som de er knyttet til danner en eventuelt substituert 5- eller 6-leddet ring, som eventuelt inneholder

ett eller to heteroatomer valgt fra O, N og S, hvori nevnte 5- eller 6-leddede ring kan være en mettet, en umettet eller en aromatisk ring.

I videre eller alternative tilfeller, beskrevet heri er en forbindelse med formel (I), hvori X^2 er CH, X^4 er N, og R^4 er H. I noen tilfeller er X^2 CH, X^4 er N, og R^4 er fluor. I
 5 noen tilfeller er X^2 CH, X^4 er N, og R^4 er klor. I andre tilfeller er X^2 CH, X^4 er N, og R^4 er jod. I visse, er X^2 CH, X^4 er N, og R^4 er brom. I noen tilfeller er X^2 CH, X^4 er N, og R^4 er -CN. I visse spesifikke tilfeller er X^2 CH, X^4 er N, og R^4 er C1 til C6 alkyl. I noen tilfeller er X^2 CH, X^4 er N, og R^4 er C1 til C6 alkoksi. I andre tilfeller er X^2 CH, X^4 er N, og R^3
 10 og R^4 sammen med karbonatomene som de er knyttet til danner en eventuelt substituert 5- eller 6-leddet ring, som eventuelt inneholder ett eller to heteroatomer valgt fra O, N og S, hvori nevnte 5- eller 6-leddede ring kan være en mettet, en umettet eller en aromatisk ring.

I videre eller alternative tilfeller, beskrevet heri er en forbindelse med formel (I), hvori X^2 er N, X^4 er CH, og R^4 er H. I noen tilfeller er X^2 N, X^4 er CH, og R^4 er fluor. I
 15 noen tilfeller er X^2 N, X^4 er CH, og R^4 er klor. I andre tilfeller er X^2 N, X^4 er CH, og R^4 er jod. I visse, er X^2 N, X^4 er CH, og R^4 er brom. I noen tilfeller er X^2 N, X^4 er CH, og R^4 er -CN. I visse spesifikke tilfeller er X^2 N, X^4 er CH, og R^4 er C1 til C6 alkyl. I noen tilfeller er X^2 N, X^4 er CH, og R^4 er C1 til C6 alkoksi. I andre tilfeller er X^2 N, X^4 er CH, og R^3
 20 og R^4 sammen med karbonatomene som de er knyttet til danner en eventuelt substituert 5- eller 6-leddet ring, som eventuelt inneholder ett eller to heteroatomer valgt fra O, N og S, hvori nevnte 5- eller 6-leddede ring kan være en mettet, en umettet eller en aromatisk ring.

I visse tilfeller, beskrevet heri er en forbindelse med formel (I), hvori hvis X^2 og X^4 begge er N, så Y^2 er ikke C-Cl.

I videre eller alternative tilfeller, beskrevet heri er en forbindelse med formel (I), hvori X^2 og X^4 begge er N, og Y^2 er N eller CR^2 , hvori R^2 er H, metyl, etyl, propyl, isopropyl, *tert*-butyl, cyklopropyl, cyklobutyl, CF_3 , OH, OCH_3 , etoksy, SH, SCH_3 , SCH_2CH_3 , CH_2OH , $C(CH_3)_2OH$, F, CN, COOH, $COOR^2$, $CONH_2$, $CONHR^2$ eller SO_2NH_2 ; hvori R^2 er H eller C_{1-3} alkyl. I videre eller alternative tilfeller, beskrevet heri er
 30 en forbindelse med formel (I), hvori X^2 og X^4 begge er CH, og Y^2 er N eller CR^2 , hvori R^2 er H, metyl, etyl, propyl, isopropyl, *tert*-butyl, cyklopropyl, cyklobutyl, CF_3 , OH, OCH_3 , etoksy, SH, SCH_3 , SCH_2CH_3 , CH_2OH , $C(CH_3)_2OH$, Cl, F, CN, COOH, $COOR^2$, $CONH_2$, $CONHR^2$ eller SO_2NH_2 ; hvori R^2 er H eller C_{1-3} alkyl. I noen tilfeller er X^2 N, X^4 er CH, og Y^2 er N eller CR^2 , hvori R^2 er H, metyl, etyl, propyl, isopropyl, *tert*-butyl, cyklopropyl, cyklobutyl, CF_3 , OH, OCH_3 , etoksy, SH, SCH_3 , SCH_2CH_3 , CH_2OH , $C(CH_3)_2OH$, Cl, F,
 35 CN, COOH, $COOR^2$, $CONH_2$, $CONHR^2$ eller SO_2NH_2 ; hvori R^2 er H eller C_{1-3} alkyl. I andre tilfeller er X^2 CH, X^4 er N, og Y^2 er N eller CR^2 , hvori R^2 er H, metyl, etyl, propyl, isopropyl, *tert*-butyl, cyklopropyl, cyklobutyl, CF_3 , OH, OCH_3 , etoksy, SH, SCH_3 ,

SCH₂CH₃, CH₂OH, C(CH₃)₂OH, Cl, F, CN, COOH, COOR^{2'}, CONH₂, CONHR^{2'} eller SO₂NH₂; hvori R^{2'} er H eller C₁₋₃ alkyl.

I videre eller alternative tilfeller, beskrevet heri er en forbindelse med formel (I), hvori X² og X⁴ begge er N, og Y² er N. I noen tilfeller er X² og X⁴ begge N, og Y² er CR², hvori R² er H. I noen tilfeller er X² og X⁴ begge N, og Y² er CR², hvori R² er metyl. I 5 noen tilfeller er X² og X⁴ begge N, og Y² er CR², hvori R² er etyl. I andre tilfeller er X² og X⁴ begge N, og Y² er CR², hvori R² er propyl. I visse tilfeller er X² og X⁴ begge N, og Y² er CR², hvori R² er isopropyl. I noen tilfeller er X² og X⁴ begge N, og Y² er CR², hvori R² er *tert*-butyl. I noen tilfeller er X² og X⁴ begge N, og Y² er CR², hvori R² er cyklopropyl. I 10 andre tilfeller er X² og X⁴ begge N, og Y² er CR², hvori R² er cyklobutyl. I noen tilfeller er X² og X⁴ begge N, og Y² er CR², hvori R² er CF₃. I spesifikke tilfeller er X² og X⁴ begge N, og Y² er CR², hvori R² er OH. I visse tilfeller er X² og X⁴ begge N, og Y² er CR², hvori R² er OCH₃. I noen tilfeller er X² og X⁴ begge N, og Y² er CR², hvori R² er etoksy. I andre tilfeller er X² og X⁴ begge N, og Y² er CR², hvori R² er SH. I noen tilfeller 15 er X² og X⁴ begge N, og Y² er CR², hvori R² er SCH₃. I noen tilfeller er X² og X⁴ begge N, og Y² er CR², hvori R² er SCH₂CH₃. I noen tilfeller er X² og X⁴ begge N, og Y² er CR², hvori R² er CH₂OH. I visse tilfeller er X² og X⁴ begge N, og Y² er CR², hvori R² er C(CH₃)₂OH. I videre eller ytterligere tilfeller er X² og X⁴ begge N, og Y² er CR², hvori R² er F. I noen tilfeller er X² og X⁴ begge N, og Y² er CR², hvori R² er CN. I noen tilfeller er 20 X² og X⁴ begge N, og Y² er CR², hvori R² er COOH. I visse spesifikke tilfeller er X² og X⁴ begge N, og Y² er CR², hvori R² er COOR^{2'}, hvori R^{2'} er H eller C₁₋₃ alkyl. I noen tilfeller er X² og X⁴ begge N, og Y² er CR², hvori R² er CONH₂. I andre tilfeller er X² og X⁴ begge N, og Y² er CR², hvori R² er CONHR^{2'}, hvori R^{2'} er H eller C₁₋₃ alkyl. I visse tilfeller er X² og X⁴ begge N, og Y² er CR², hvori R² er SO₂NH₂.

I videre eller alternative tilfeller, beskrevet heri er en forbindelse med formel (I), hvori X² og X⁴ begge er CH, og Y² er N. I noen tilfeller er X² og X⁴ begge CH, og Y² er CR², hvori R² er H. I noen tilfeller er X² og X⁴ begge CH, og Y² er CR², hvori R² er metyl. I andre tilfeller er X² og X⁴ begge CH, og Y² er CR², hvori R² er etyl. I noen 25 tilfeller er X² og X⁴ begge CH, og Y² er CR², hvori R² er propyl. I visse tilfeller er X² og X⁴ begge CH, og Y² er CR², hvori R² er isopropyl. I noen tilfeller er X² og X⁴ begge CH, og Y² er CR², hvori R² er *tert*-butyl. I andre tilfeller er X² og X⁴ begge CH, og Y² er CR², hvori R² er cyklopropyl. I visse tilfeller er X² og X⁴ begge CH, og Y² er CR², hvori R² er cyklobutyl. I noen tilfeller er X² og X⁴ begge CH, og Y² er CR², hvori R² er CF₃. I andre tilfeller er X² og X⁴ begge CH, og Y² er CR², hvori R² er OH. I noen tilfeller er X² og X⁴ 30 begge CH, og Y² er CR², hvori R² er OCH₃. I noen tilfeller er X² og X⁴ begge CH, og Y² er CR², hvori R² er etoksy. I andre tilfeller er X² og X⁴ begge CH, og Y² er CR², hvori R² er SH. I noen tilfeller er X² og X⁴ begge CH, og Y² er CR², hvori R² er SCH₃. I visse tilfeller er X² og X⁴ begge CH, og Y² er CR², hvori R² er SCH₂CH₃. I noen tilfeller er X² og X⁴ begge CH, og Y² er CR², hvori R² er CH₂OH. I visse tilfeller er X² og X⁴ begge 35

CH, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er $C(CH_3)_2OH$. I noen tilfeller er X^2 og X^4 begge CH, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er F. I visse tilfeller er X^2 og X^4 begge CH, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er Cl. I noen tilfeller er X^2 og X^4 begge CH, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er CN. I andre tilfeller er X^2 og X^4 begge CH, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er COOH. I noen tilfeller er X^2 og X^4 begge CH, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er $COOR^{2'}$, hvori $R^{2'}$ er H eller C_{1-3} alkyl. I visse tilfeller er X^2 og X^4 begge CH, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er $CONH_2$. I noen tilfeller er X^2 og X^4 begge CH, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er $CONHR^{2'}$, hvori $R^{2'}$ er H eller C_{1-3} alkyl. I andre tilfeller er X^2 og X^4 begge CH, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er SO_2NH_2 .

I videre eller alternative tilfeller, beskrevet heri er en forbindelse med formel (I), hvori X^2 er CH, X^4 er N, og Y^2 er N. I noen tilfeller er X^2 CH, X^4 er N, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er H. I noen tilfeller er X^2 CH, X^4 er N, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er metyl. I andre tilfeller er X^2 CH, X^4 er N, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er etyl. I noen tilfeller er X^2 CH, X^4 er N, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er propyl. I visse tilfeller er X^2 CH, X^4 er N, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er isopropyl. I noen tilfeller er X^2 CH, X^4 er N, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er *tert*-butyl. I andre tilfeller er X^2 CH, X^4 er N, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er cyklopropyl. I visse tilfeller er X^2 CH, X^4 er N, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er cyklobutyl. I noen tilfeller er X^2 CH, X^4 er N, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er CF_3 . I andre tilfeller er X^2 CH, X^4 er N, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er OH. I noen tilfeller er X^2 CH, X^4 er N, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er OCH_3 . I noen tilfeller er X^2 CH, X^4 er N, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er etoksy. I andre tilfeller er X^2 CH, X^4 er N, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er SH. I noen tilfeller er X^2 CH, X^4 er N, hvori R^2 er SCH_3 . I visse tilfeller er X^2 CH, X^4 er N, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er SCH_2CH_3 . I noen tilfeller er X^2 CH, X^4 er N, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er CH_2OH . I visse tilfeller er X^2 CH, X^4 er N, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er $C(CH_3)_2OH$. I noen tilfeller er X^2 CH, X^4 er N, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er F. I visse tilfeller er X^2 CH, X^4 er N, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er Cl. I noen tilfeller er X^2 CH, X^4 er N, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er CN. I andre tilfeller er X^2 CH, X^4 er N, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er COOH. I noen tilfeller er X^2 CH, X^4 er N, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er $COOR^{2'}$, hvori $R^{2'}$ er H eller C_{1-3} alkyl. I visse tilfeller er X^2 CH, X^4 er N, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er $CONH_2$. I noen tilfeller er X^2 CH, X^4 er N, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er $CONHR^{2'}$, hvori $R^{2'}$ er H eller C_{1-3} alkyl. I andre tilfeller er X^2 CH, X^4 er N, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er SO_2NH_2 .

I videre eller alternative tilfeller, tilveiebrakt heri er en forbindelse med formel (I), hvori X^2 er N, X^4 er CH, og Y^2 er N. I noen tilfeller er X^2 N, X^4 er CH, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er H. I noen tilfeller er X^2 N, X^4 er CH, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er metyl. I andre tilfeller er X^2 N, X^4 er CH, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er etyl. I noen tilfeller er X^2 N, X^4 er CH, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er propyl. I visse tilfeller er X^2 N, X^4 er CH, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er isopropyl. I noen tilfeller er X^2 N, X^4 er CH, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er *tert*-butyl. I andre tilfeller er X^2 N, X^4 er CH, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er cyklopropyl. I visse tilfeller er X^2 N, X^4 er CH, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er cyklobutyl. I noen tilfeller er X^2 N, X^4 er CH, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er CF_3 . I andre tilfeller er X^2 N, X^4 er CH, og Y^2 er CR^2 ,

hvori R^2 er OH. I noen tilfeller er X^2 N, X^4 er CH, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er OCH_3 . I noen tilfeller er X^2 N, X^4 er CH, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er etoksy. I andre tilfeller er X^2 N, X^4 er CH, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er SH. I noen tilfeller er X^2 N, X^4 er CH, hvori R^2 er SCH_3 . I visse tilfeller er X^2 N, X^4 er CH, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er SCH_2CH_3 . I noen tilfeller er X^2 N, X^4 er CH, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er CH_2OH . I visse tilfeller er X^2 N, X^4 er CH, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er $C(CH_3)_2OH$. I noen tilfeller er X^2 N, X^4 er CH, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er F. I visse tilfeller er X^2 N, X^4 er CH, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er Cl. I foreliggende oppfinnelse er X^2 N, X^4 er CH, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er CN. I andre tilfeller er X^2 N, X^4 er CH, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er COOH. I noen tilfeller er X^2 N, X^4 er CH, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er COOR^{2'}, hvori R^{2'} er H eller C₁₋₃ alkyl. I visse tilfeller X^2 er N, X^4 er CH, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er CONH₂. I noen tilfeller er X^2 N, X^4 er CH, og Y^2 er CR^2 , hvori R^{2'} er CONHR^{2'}, hvori R^{2'} er H eller C₁₋₃ alkyl. I andre tilfeller er X^2 N, X^4 er CH, og Y^2 er CR^2 , hvori R^2 er SO₂NH₂.

I visse tilfeller, beskrevet heri er en forbindelse med formel (I), hvori hvis X^1 og X^2 begge er N, så er X^3 ikke C-Cl.

I videre eller alternative tilfeller, beskrevet heri er en forbindelse med formel (I), hvori X^1 og X^2 begge er N, og X^3 er N, CH, C-F, eller C(C1-C4 alkyl). I videre eller alternative tilfeller, beskrevet heri er en forbindelse med formel (I), hvori X^1 er N, X^2 er CH, og X^3 er N, CH, C(halogen) eller C(C1-C4 alkyl). I enda videre eller alternative tilfeller, beskrevet heri er en forbindelse med formel (I), hvori X^1 er CH, X^2 er N, og X^3 er N, CH, C(halogen) eller C(C1-C4 alkyl). I visse tilfeller er X^1 og X^2 begge CH, og X^3 er N, CH, C(halogen) eller C(C1-C4 alkyl).

I videre eller alternative tilfeller, tilveiebrakt heri er en forbindelse med formel (I), hvori X^1 og X^2 begge er N, og X^3 er N. I noen tilfeller er X^1 og X^2 begge N, og X^3 er CH. I noen tilfeller er X^1 og X^2 begge N, og X^3 er C-F. I noen tilfeller er X^1 og X^2 begge N, og X^3 er C-Br. I noen tilfeller er X^1 og X^2 begge N, og X^3 er C-I. I andre tilfeller er X^1 og X^2 begge N, og X^3 er C(C1-C4 alkyl). I enda videre eller alternative tilfeller er X^1 CH eller N og X^3 er N, CH, C(halogen) eller C(C1-C4 alkyl). I enda videre eller alternative tilfeller, beskrevet heri er en forbindelse med formel (I), hvori X^2 er CH eller N, og X^3 er N, CH, C(halogen) eller C(C1-C4 alkyl).

I videre eller alternative tilfeller er X^1 og X^2 begge CH, og X^3 er N. I noen tilfeller er X^1 og X^2 begge CH, og X^3 er CH. I visse tilfeller er X^1 og X^2 begge CH, og X^3 er C(halogen). I visse tilfeller er X^1 og X^2 begge CH, og X^3 er C-F. I visse tilfeller er X^1 og X^2 begge CH, og X^3 er C-Cl. I visse tilfeller er X^1 og X^2 begge CH, og X^3 er C-Br. I visse tilfeller er X^1 og X^2 begge CH, og X^3 er C-I. I andre tilfeller er X^1 og X^2 begge CH, og X^3 er C(C1-C4 alkyl).

I videre eller alternative tilfeller er X^1 CH, X^2 er N, og X^3 er N. I foreliggende oppfinnelse er X^1 CH, X^2 er N, og X^3 er CH. I visse tilfeller er X^1 CH, X^2 er N, og X^3 er C(halogen). I visse tilfeller er X^1 CH, X^2 er N, og X^3 er C-F. I visse tilfeller er X^1 CH, X^2

er N, og X³ er C-Cl. I visse tilfeller er X¹ CH, X² er N, og X³ er C-Br. I visse tilfeller er X¹ CH, X² er N, og X³ er C-I. I andre tilfeller er X¹ CH, X² er N, og X³ er C(C1-C4 alkyl).

I videre eller alternative tilfeller er X¹ N, X² er CH, og X³ er N. I noen tilfeller er X¹ N, X² er CH, og X³ er CH. I visse tilfeller er X¹ N, X² er CH, og X³ er C(halogen). I visse tilfeller er X¹ N, X² er CH, og X³ er C-F. I visse tilfeller er X¹ N, X² er CH, og X³ er C-Cl. I visse tilfeller er X¹ N, X² er CH, og X³ er C-Br. I visse tilfeller er X¹ N, X² er CH, og X³ er C-I. I andre tilfeller er X¹ N, X² er CH, og X³ er C(C1-C4 alkyl).

I videre eller alternative tilfeller er X¹ N og X³ er N. I noen tilfeller er X¹ N og X³ er CH. I visse tilfeller er X¹ N og X³ er C(halogen). I visse tilfeller er X¹ N og X³ er C-F. I visse tilfeller er X¹ N og X³ er C-Cl. I visse tilfeller er X¹ N og X³ er C-Br. I visse tilfeller er X¹ N og X³ er C-I. I andre tilfeller er X¹ N og X³ er C(C1-C4 alkyl).

I videre eller alternative tilfeller er X¹ CH og X³ er N. I foreliggende oppfinnelse er X¹ CH og X³ er CH. I visse tilfeller er X¹ CH og X³ er C(halogen). I visse tilfeller er X¹ CH og X³ er C-F. I visse tilfeller er X¹ CH og X³ er C-Cl. I visse tilfeller er X¹ CH og X³ er C-Br. I visse tilfeller er X¹ CH og X³ er C-I. I andre tilfeller er X¹ CH og X³ er C(C1-C4 alkyl).

I videre eller alternative tilfeller er X¹ C(halogen) og X³ er N. I noen tilfeller er X¹ C(halogen) og X³ er CH. I visse tilfeller er X¹ C(halogen) og X³ er C(halogen). I visse tilfeller er X¹ C(halogen) og X³ er C-F. I visse tilfeller er X¹ C(halogen) og X³ er C-Cl. I visse tilfeller er X¹ C(halogen) og X³ er C-Br. I visse tilfeller er X¹ C(halogen) og X³ er C-I. I andre tilfeller er X¹ C(halogen) og X³ er C(C1-C4 alkyl).

I videre eller alternative tilfeller er X¹ C(C₁-C₄ alkyl) og X³ er N. I noen tilfeller er X¹ C(C₁-C₄ alkyl) og X³ er CH. I visse tilfeller er X¹ C(C₁-C₄ alkyl) og X³ er C(halogen). I visse tilfeller er X¹ C(C₁-C₄ alkyl) og X³ er C-F. I visse tilfeller er X¹ C(C₁-C₄ alkyl) og X³ er C-Cl. I visse tilfeller er X¹ C(C₁-C₄ alkyl) og X³ er C-Br. I visse tilfeller er X¹ C(C₁-C₄ alkyl) og X³ er C-I. I andre tilfeller er X¹ C(C1-C4 alkyl) og X³ er C(C1-C4 alkyl).

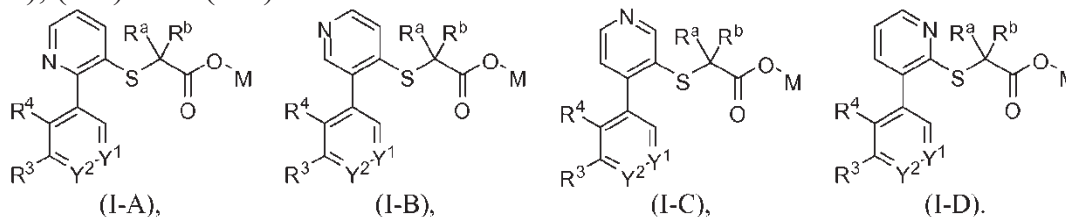
I videre eller alternative tilfeller er X² CH og X³ er N. I noen tilfeller er X² CH og X³ er CH. I visse tilfeller er X² CH og X³ er C(halogen). I visse tilfeller er X² CH og X³ er C-F. I visse tilfeller er X² CH og X³ er C-Cl. I visse tilfeller er X² CH og X³ er C-Br. I visse tilfeller er X² CH og X³ er C-I. I andre tilfeller er X² CH og X³ er C(C1-C4 alkyl).

I videre eller alternative tilfeller er X² N og X³ er N. I foreliggende oppfinnelse, er X² N og X³ er CH. I visse tilfeller er X² N og X³ er C(halogen). I visse tilfeller er X² N og X³ er C-F. I visse tilfeller er X² N og X³ er C-Cl. I visse tilfeller er X² N og X³ er C-Br. I visse tilfeller er X² N og X³ er C-I. I andre tilfeller er X² N og X³ er C(C1-C4 alkyl).

I visse tilfeller er forbindelsen med formel (I) ikke 1-(3-(4-cyanofenyl)pyridin-4-yltio)cyklopropankarboksylsyre.

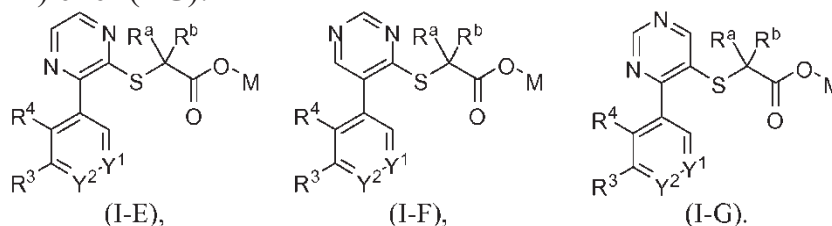
Også beskrevet er en forbindelse med formel (I), hvori én av X¹, X², X³ eller X⁴ er N.

Beskrevet heri er en forbindelse med formel (I) som har strukturen ifølge formel (I-A), (I-B), (I-C) eller (I-D):

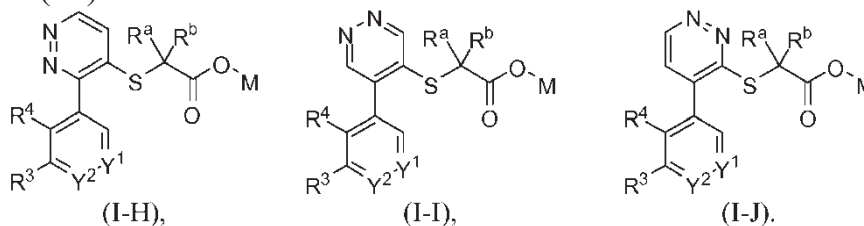


Et annet tilfelle tilveiebringer en forbindelse med formel (I) hvori to av X^1 , X^2 , X^3 eller X^4 er N.

Også beskrevet heri er en forbindelse med formel (I) som har strukturen ifølge formel (I-E), (I-F) eller (I-G):



Også beskrevet er en forbindelse med formel (I) som har strukturen ifølge formel (I-H), (I-I) eller (I-J):



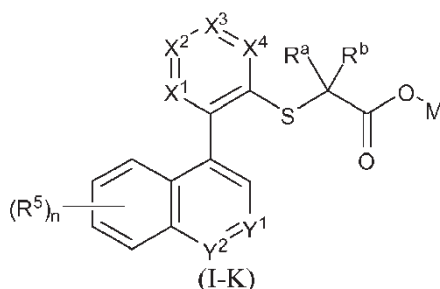
Også beskrevet er en forbindelse med formel (I) hvori R^3 er H, CH_3 , OCH_3 , CF_3 , F eller Cl; og R^4 er H, CH_3 , OCH_3 , CF_3 , F eller Cl.

Også beskrevet er en forbindelse med formel (I) hvori R^3 og R^4 begge er H.

Også beskrevet er en forbindelse med formel (I) hvori R^3 og R^4 sammen med karbonatomene som de er knyttet til danner en eventuelt substituert 5- eller 6-leddet ring, som eventuelt inneholder ett eller to heteroatomer valgt fra O, N og S, hvori nevnte 5- eller 6-leddede ring kan være en mettet, en umettet eller en aromatisk ring.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en forbindelse med formel (I) hvori R^3 og R^4 sammen med karbonatomene som de er knyttet til danner en eventuelt substituert, 6-leddet aromatisk ring.

Også beskrevet heri er en forbindelse med formel (I) som har strukturen ifølge formel (I-K):



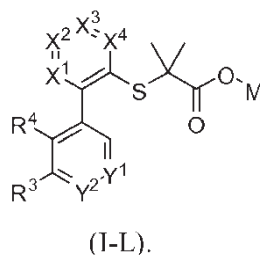
hvor n er 1, 2, 3 eller 4; og

hver R^5 er uavhengig valgt fra H, metyl, etyl, propyl, isopropyl, *tert*-butyl, cyklopropyl, cyklobutyl, CF_3 , OH, OCH_3 , etoksy, SH, SCH_3 , SCH_2CH_3 , CH_2OH , $C(CH_3)_2OH$, Cl, F, CN, COOH, $COOR^5$, $CONH_2$, $CONHR^5$ eller SO_2NH_2 ; hvori R^5 er H eller C_{1-3} alkyl.

Et annet tilfelle beskriver en forbindelse med formel (I) hvori R^a er H eller CH_3 ; og R^b er H eller CH_3 .

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en forbindelse med formel (I) hvori R^a og R^b begge er CH_3 .

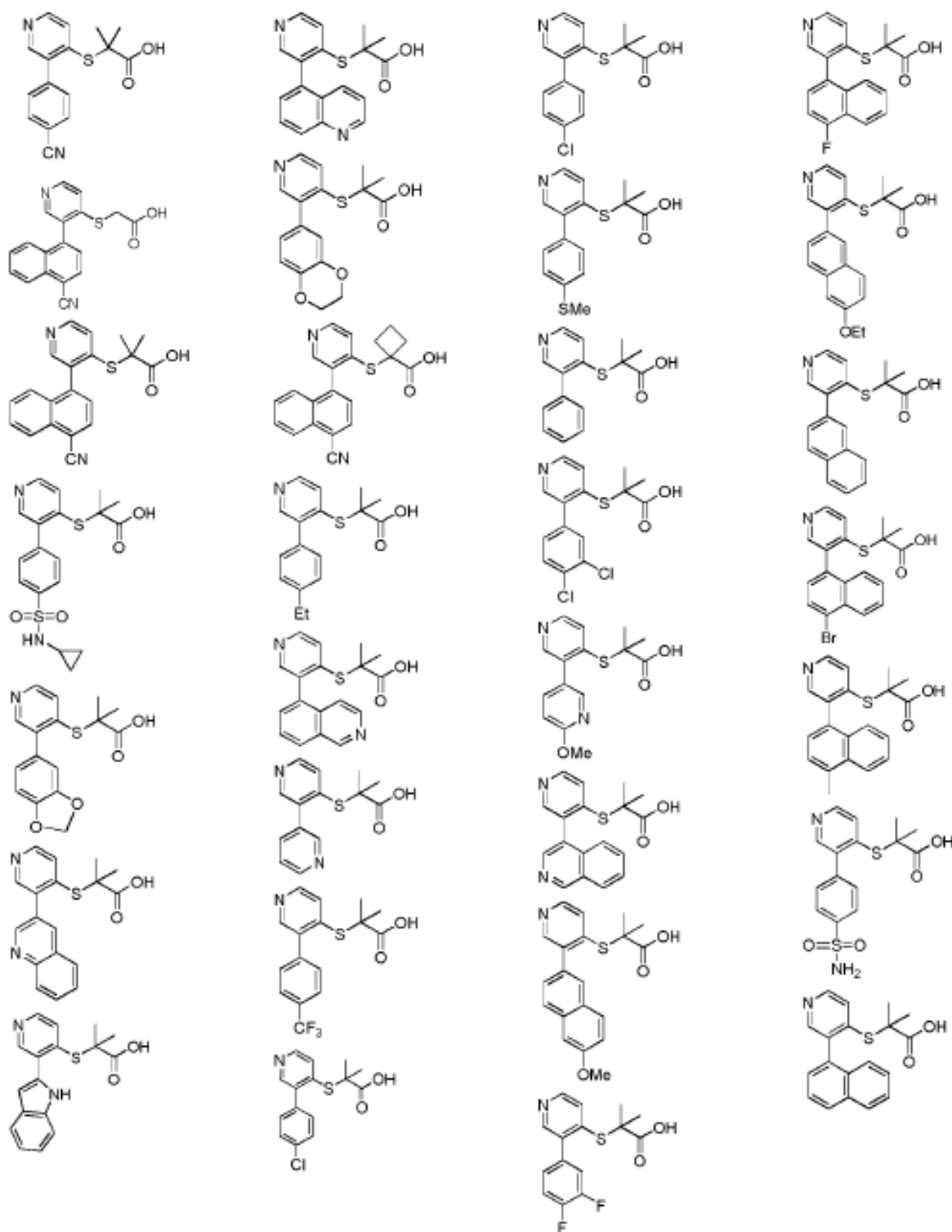
Også beskrevet heri er en forbindelse med formel (I) som har strukturen ifølge formel (I-L):

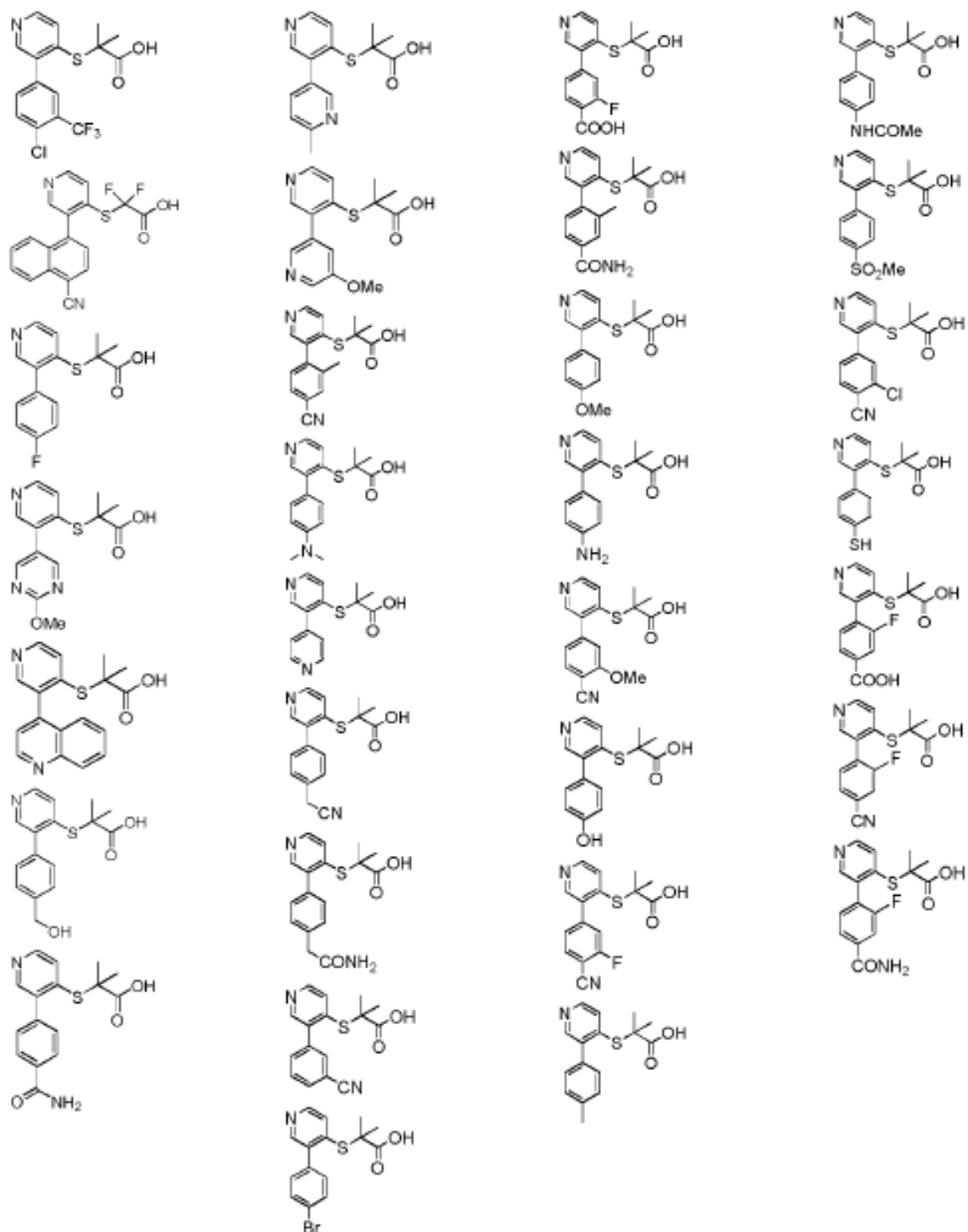


En annen utførelsesform tilveiebringer en forbindelse med formel (I-L) hvori X^1 er CH; X^2 er N; X^3 er CH; og X^4 er CH.

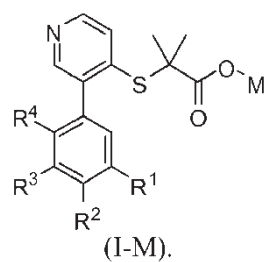
Et annet tilfelle beskriver en forbindelse med formel (I-L) hvori Y^1 er CR^1 ; og Y^2 er CR^2 .

Et annet tilfelle beskriver en forbindelse med formel (I-L) valgt fra:





Også beskrevet heri er en forbindelse med formel (I) som har strukturen ifølge formel (I-M):



Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en forbindelse med formel (I-M) hvori R^1 , R^3 og R^4 alle er H.

Et annet tilfelle beskriver en forbindelse med formel (I) hvori R^a og R^b sammen med karbonatomet som de er knyttet til danner en 3-, 4-, 5- eller 6-leddet ring, som eventuelt inneholder ett eller to heteroatomer valgt fra O, N og S.

Et annet tilfelle beskriver en forbindelse med formel (I) hvori R^a og R^b sammen med karbonatomet som de er knyttet til danner en 3-, 4-, 5- eller 6-leddet ring.

Et annet tilfelle beskriver en forbindelse med formel (I) hvori R^a og R^b sammen med karbonatomet som de er knyttet til danner en 3-leddet ring.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en forbindelse med formel (I) hvori M er H.

Også beskrevet er en forbindelse med formel (I) hvori M er C1-C3 alkyl.

Et annet tilfelle beskriver en forbindelse med formel (I) hvori M er et farmasøytisk akseptabelt kation.

Et annet tilfelle beskriver en forbindelse med formel (I) hvori det farmasøytisk akseptable kationet er Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , NH_4^+ , tetrametylammonium, tetraetylammonium, metylamino, dimetylamino, trimetylamino eller trietylamino.

Syntetiske prosedyrer

I et annet tilfelle, beskrevet heri er fremgangsmåter for å syntetisere forbindelsene beskrevet heri. Forbindelsene beskrevet heri kan bli fremstilt ved fremgangsmåtene beskrevet under. Prosedyrene og eksemplene under er tenkt å illustrere de fremgangsmåtene. Verken prosedyrene eller eksemplene skulle bli fortolket som begrensende for oppfinnelsen på noen måte. Forbindelser beskrevet heri kan bli syntetisert ved en hvilken som helst egnet fremgangsmåte.

Utgangsmaterialene anvendt for syntesen av forbindelsene som beskrevet heri blir oppnådd fra kommersielle kilder, slik som Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.), Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.). Utgangsmaterialene anvendt for syntesen av forbindelsene som beskrevet heri kan bli syntetisert ved anvendelse av teknikker og materialer beskrevet, for eksempel, i March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4. utg., (Wiley 1992); Carey og Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4. utg., bind. A og B (Plenum 2000, 2001), og Green og Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3. utg., (Wiley 1999). I noen tilfeller, blir de følgende syntetiske fremgangsmåter utnyttet.

Dannelse av kovalente sammenkoblinger ved reaksjon av en elektrofil med en nukleofil

Forbindelsene beskrevet heri kan bli modifisert ved anvendelse av ulike elektrofiler eller nukleofiler for å danne nye funksjonelle grupper eller substituenten. Tabellen under med tittel "Eksempler på kovalente sammenkoblinger og forstadier derav" lister valgte

eksempler på kovalente sammenkoblinger og forstadie funksjonelle grupper som gir og kan bli anvendt som veiledning mot mangfoldet av kombinasjoner av elektrofiler og nukleofiler som er tilgjengelige. Forstadie funksjonelle grupper er vist som elektrofile grupper og nukleofile grupper.

5

Eksempler på kovalente sammenkoblinger og forstadier derav

Kovalent sammenknytning	Elektrofil	Nukleofil
Karboksamider	Aktiverte estere	Aminer/aniliner
Karboksamider	Acy lazider	Aminer/aniliner
Karboksamider	Acy lhalogenider	Aminer/aniliner
Estere	Acy lhalogenider	Alkoholer/fenoler
Estere	Acy lnitriler	Alkoholer/fenoler
Karboksamider	Acy lnitriler	Aminer/aniliner
Iminer	Aldehyder	Aminer/aniliner
Hydrazoner	Aldehyder eller ketoner	Hydraziner
Oksimer	Aldehyder eller ketoner	Hydroksylaminer
Alkylaminer	Alkylhalogenider	Aminer/aniliner
Estere	Alkylhalogenider	Karboksylysyrer
Tioetere	Alkylhalogenider	Tioler
Etere	Alkylhalogenider	Alkoholer/fenoler
Tioetere	Alkylsulfonater	Tioler
Estere	Alkylsulfonater	Karboksylysyrer
Etere	Alkylsulfonater	Alkoholer/fenoler
Estere	Anhydrider	Alkoholer/fenoler
Karboksamider	Anhydrider	Aminer/aniliner
Tiofenoler	Ary lhalogenider	Tioler
Ary laminer	Ary lhalogenider	Aminer
Tioetere	Aziridiner	Tioler
Boronatestere	Boronater	Glykoler
Karboksamider	Karboksylysyrer	Aminer/aniliner
Estere	Karboksylysyrer	Alkoholer
Hydraziner	Hydrazider	Karboksylysyrer
<i>N</i> -acy lureaer eller anhydrider	Karbodiimider	Karboksylysyrer
Estere	Diazoalkaner	Karboksylysyrer
Tioetere	Epoksider	Tioler
Tioetere	Haloacetamider	Tioler
Ammotriaziner	Halotriaziner	Aminer/aniliner
Triazinyletere	Halotriaziner	Alkoholer/fenoler

Amidiner	Imidoestere	Aminer/aniliner
Ureaer	Isocyanater	Aminer/aniliner
Uretaner	Isocyanater	Alkoholer/fenoler
Tioureaer	Isotiocyanater	Aminer/aniliner
Tioetere	Maleimider	Tioler
Fosfittestere	Fosforamiditter	Alkoholer
Silyletere	Silylhalogenider	Alkoholer
Alkylaminer	Sulfonatestere	Aminer/aniliner
Tioetere	Sulfonatestere	Tioler
Estere	Sulfonatestere	Karboksylysyrer
Etere	Sulfonatestere	Alkoholer
Sulfonamider	Sulfonylhalogenider	Aminer/aniliner
Sulfonatestere	Sulfonylhalogenider	Fenoler/alkoholer

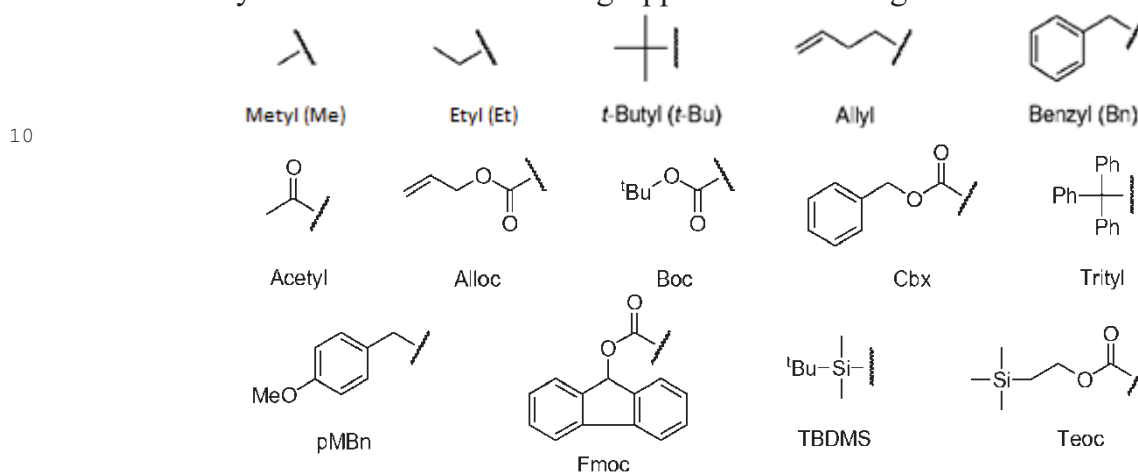
Anvendelse av beskyttende grupper

I noen tilfeller av reaksjonene beskrevet heri, er det nødvendig å beskytte reaktive funksjonelle grupper, for eksempel hydroksy, amino, imino, tio eller karboksygrupper, hvor disse er ønsket i sluttproduktet, for å unngå deres uønskede deltagelse i reaksjonene. Beskyttende grupper blir anvendt for å blokkere noen eller alle reaktive enheter og forhindre slike grupper fra å delta i kjemiske reaksjoner inntil den beskyttende gruppen er fjernet. Det er foretrukket at hver beskyttende gruppe kan fjernes ved en forskjellig metode. Beskyttende grupper som blir spaltet under totalt motstridende reaksjonsbetingelser oppfyller kravet ved differensiell fjerning. Beskyttende grupper kan bli fjernet ved syre, base og hydrogenolyse. Grupper slik som trityl, dimetoksytrityl, acetal og t-butyldimetylsilyl er syrelabile og blir, i noen utførelsesformer, anvendt for å beskytte karboksy og hydroksy reaktive enheter i nærværet av aminogrupper beskyttet med Cbz grupper, som kan fjernes ved hydrogenolyse, og Fmoc grupper, som er baselabile. Karboksylsyre og hydroksy reaktive enheter kan bli blokkert med baselabile grupper slik som, men ikke begrenset til, metyl, etyl, og acetyl i nærvær av aminer blokkert med syrelabile grupper slik som t-butyلكarbamat eller med karbamater som begge er syre- og basestabile men hydrolytisk fjernbare.

Karboksylsyre og hydroksy reaktive enheter kan også bli blokkert med hydrolytisk fjernbare beskyttende grupper slik som benzylgruppen, mens aminogrupper som er i stand til hydrogenbinding med syrer blir blokkert med baselabile grupper slik som Fmoc. Karboksylsyre reaktive enheter blir beskyttet ved omforming til enkle esterforbindelser som eksemplifisert heri, eller de blir blokkert med oksidativt-fjernbare beskyttende grupper slik som 2,4-dimetoksybenzyl, mens sam-eksisterende aminogrupper er blokkert med fluoridlabile silylkarbamater.

Allyl blokkerende grupper er nyttige i nærværet av syre- og base-beskyttende grupper siden den førstnevnte er stabil og påfølgende kan bli fjernet ved metall eller pi-syre katalysatorer. For eksempel kan en allyl-blokkert karboksylsyre bli avbeskyttet med en Pd-katalysert reaksjon i nærvær av syrelabile t-butyl karbamat eller base-labile acetat amin beskyttende grupper. Forbindelsene fremlagt heri, eller intermediære former derav, kan være knyttet til en harpiks. Så lenge resten er knyttet til harpiksen, er den funksjonelle gruppen blokkert og kan ikke reagere. Med én gang den blir frigjort fra harpiksen, er den funksjonelle gruppen tilgjengelig til å reagere.

Beskyttende eller blokkerende grupper kan være valgt fra:

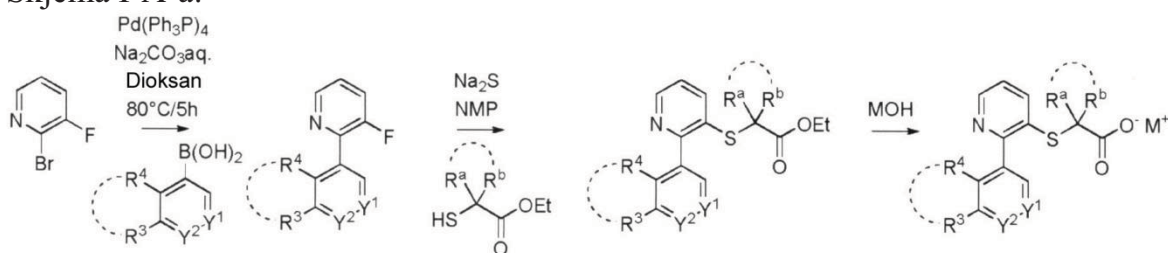


15 Andre beskyttende grupper, pluss en detaljert beskrivelse av teknikker som gjelder dannelsen av beskyttende grupper og deres fjerning er beskrevet i Greene og Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3. utg., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, og Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994.

Fremstilling av forbindelser med formel I

20 Beskrevet heri er fremgangsmåter for fremstillingen av forbindelser med formel I. Syntese av forbindelsene beskrevet heri blir utført ved å følge prosedyrene beskrevet under. Generelt er tioeddiksyre sidekjeden tilknyttet gjennom nukleofile substitusjonsreaksjoner og biarylbindingen er konstruert ved Pd (0) mediert kopling av en boronsyre til et arylbromid. Den resulterende biarylforbindelsen kan bli prosessert til de ønskede forbindelsene med formel (I) via standard teknikker. Skjemaer I-A-a til Skjema I-25 H-a illustrerer noen av de syntetiske tilnærmelsene som er overveiet men skal ikke bli betraktet som begrensende i omfanget av syntetisk fremgangsmåter nyttige for fremstillingen av forbindelser med formel I.

Skjema I-A-a:

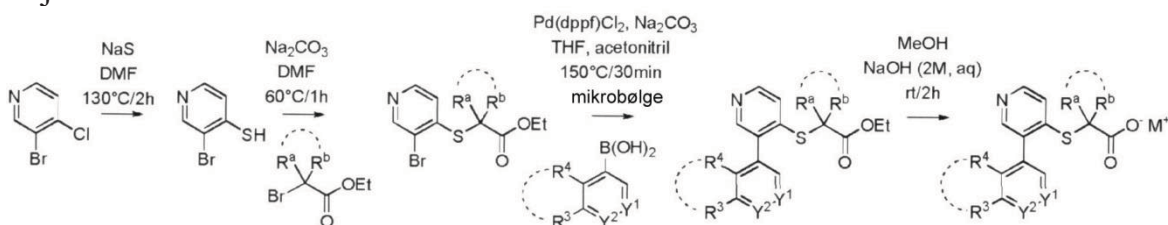


Skjema I-A-b:

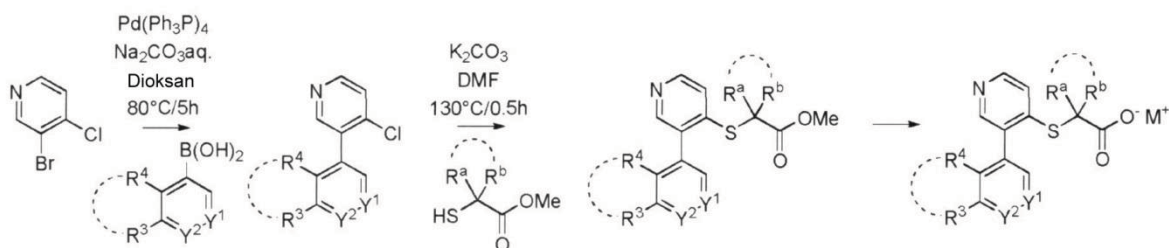


- 5 Lignende teknikker kan bli anvendt for syntesen av pyridinderivatene vist under.

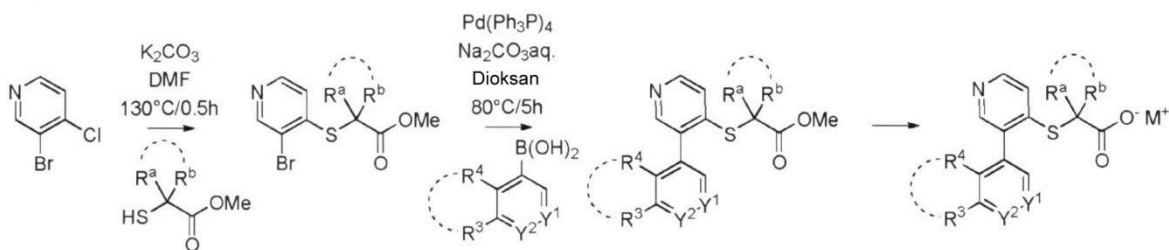
Skjema I-B-a:



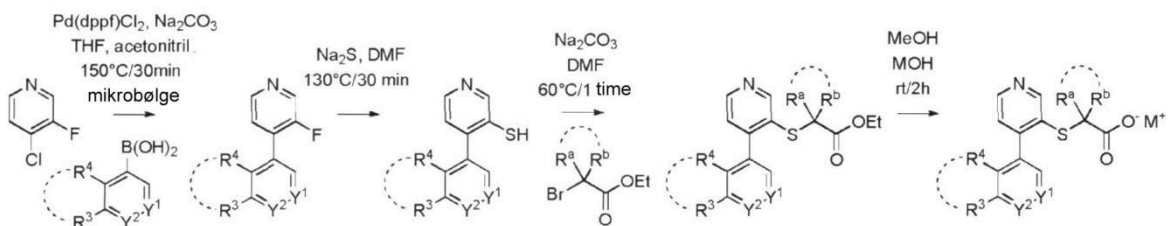
Skjema I-B-b:



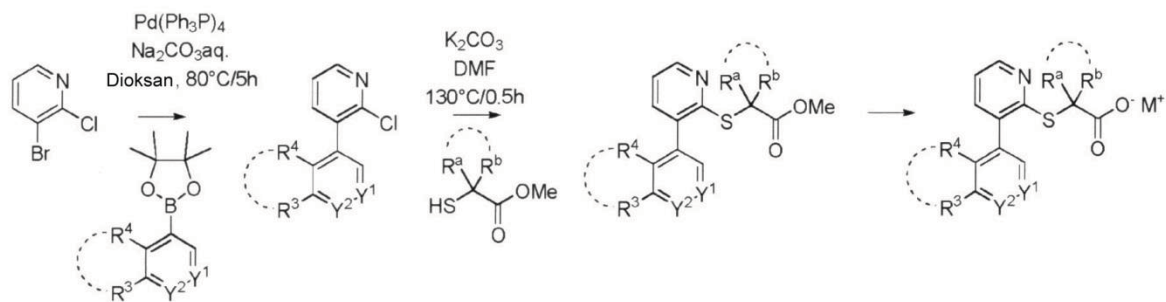
Skjema I-B-c:



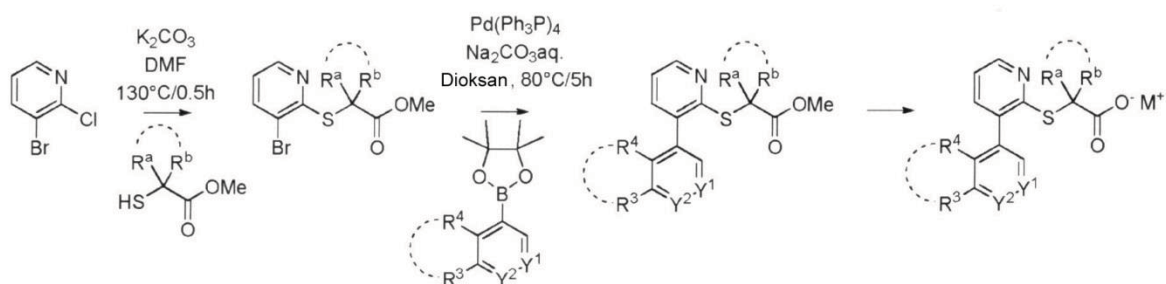
Skjema I-C:



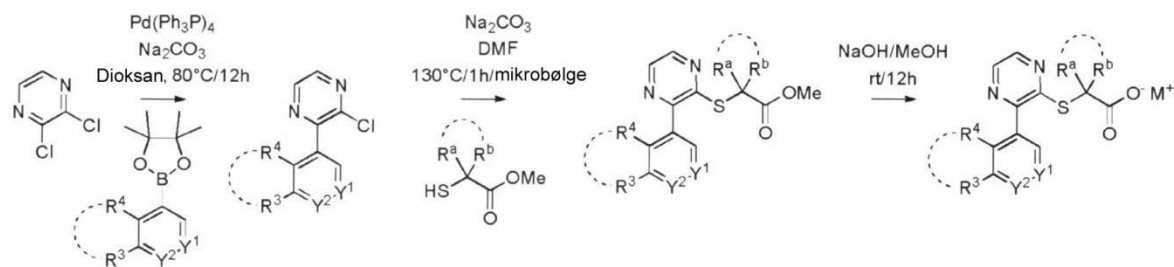
Skjema I-D-b:



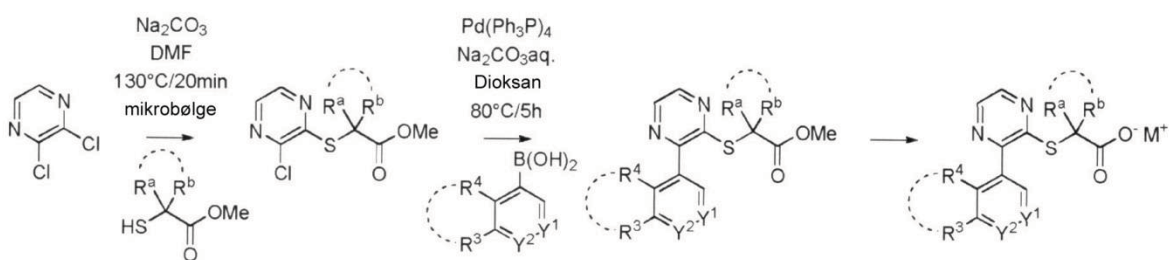
Skjema I-D-c:



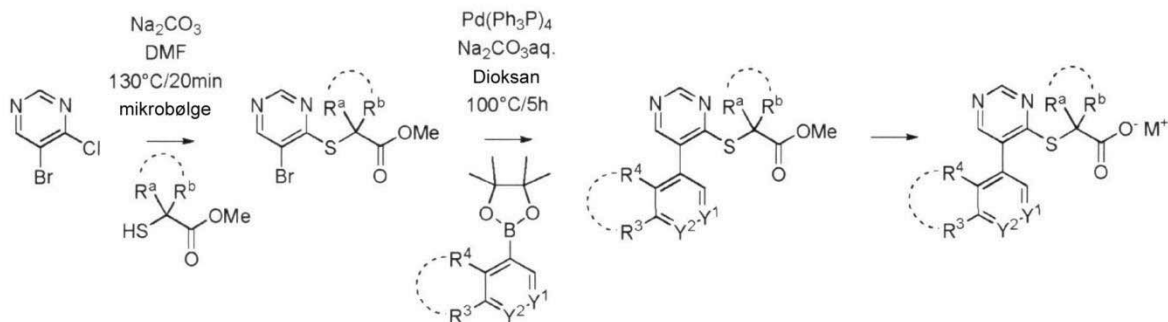
Skjema I-E-a:



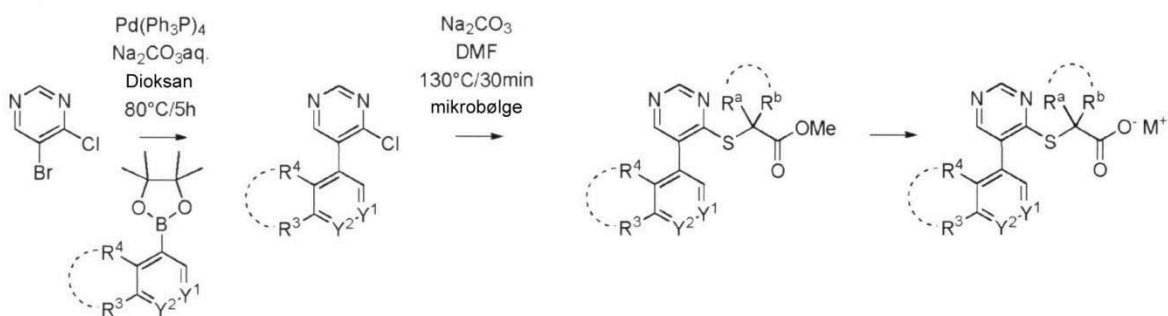
Skjema I-E-b:



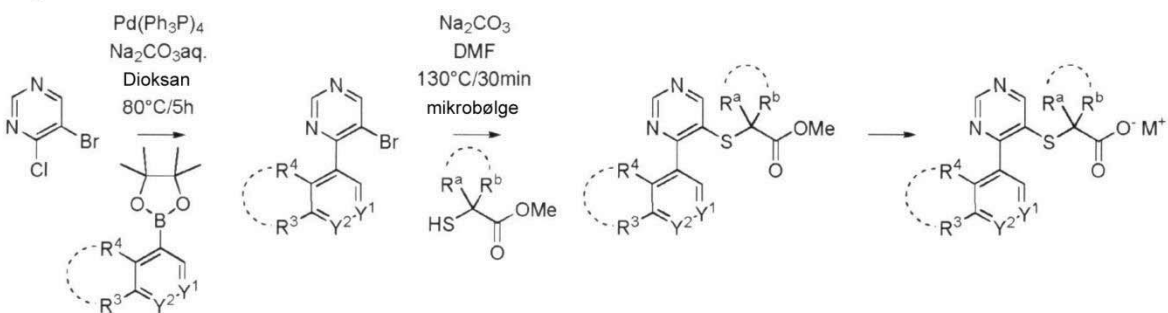
Skjema I-F-a:



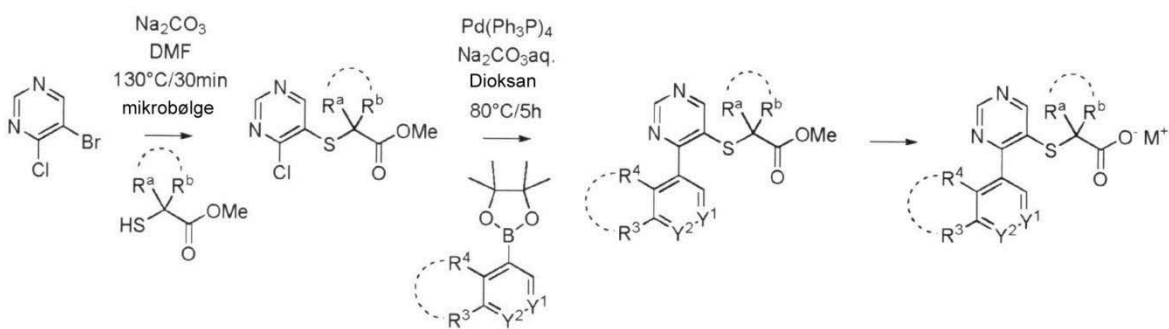
Skjema I-F-b:



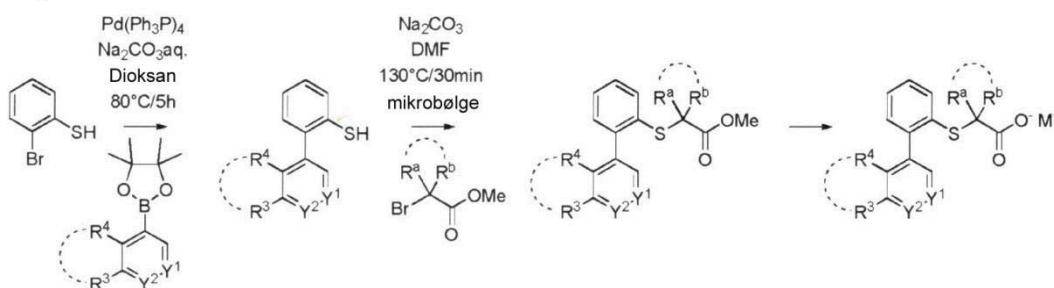
Skjema I-G-a:



Skjema I-G-b:



Skjema I-H-a:



Ytterligere former av forbindelser av forbindelsene fremlagt heri

5 Isomerer

I noen tilfeller, eksisterer forbindelsene beskrevet heri som geometriske isomerer. I noen tilfeller, innehar forbindelsene beskrevet heri én eller flere dobbeltbindinger. Forbindelsene presentert heri inkluderer alle cis, trans, syn, anti, entgegen (E) og sammen (Z) isomerer så vel som de tilsvarende blandingene derav. I noen situasjoner eksisterer forbindelser som tautomerer. Forbindelsene beskrevet heri inkluderer alle mulige tautomerer innen formlene beskrevet heri. I noen situasjoner innehar forbindelsene beskrevet heri ett eller flere chirale sentere og hvert senter eksisterer i R-konfigurasjonen eller S-konfigurasjonen. Forbindelsene beskrevet heri inkluderer alle diastereomeriske, enantiomeriske og epimeriske former så vel som de tilsvarende blandingene derav. I ytterligere tilfeller av forbindelsene og fremgangsmåtene tilveiebrakt heri, er blandinger av enantiomerer og/eller diastereoisomerer, som resulterer fra et enkelt preparativt trinn, kombinasjon, eller innbyrdes omforming nyttige for anvendelsene beskrevet heri. I noen tilfeller blir forbindelsene beskrevet heri fremstilt som deres individuelle stereoisomerer ved å reagere en racemisk blanding av forbindelsen med et optisk aktivt separerende middel for å danne et par av diastereoisomeriske forbindelser, og separere diastereomerene og utvinne de optisk rene enantiomerene. I noen tilfeller er dissosierbare komplekser foretrukket (f.eks. krystallinske diastereomeriske salter). I noen tilfeller har diastereomerene distinkte fysiske egenskaper (f.eks. smeltepunkter, kokepunkter, løseligheter, reaktivitet, etc.) og blir separert ved å ta fordel av disse ulikhetene. I noen tilfeller blir diastereomerene separert ved chiral kromatografi, eller foretrukket, ved separasjon/oppløsningsteknikker basert på forskjeller i løselighet. I noen tilfeller blir den optisk rene enantiomeren så utvunnet, sammen med det separerende midlet, ved en hvilken som helst praktisk metode som ikke ville resultere i racemisering.

30 Merkede forbindelser

I noen tilfeller eksisterer forbindelsene beskrevet heri i deres isotopisk-merkede former. I noen tilfeller inkluderer fremgangsmåtene fremlagt heri fremgangsmåter for å behandle sykdommer ved å administrere slike isotopisk-merkede forbindelser. I noen

tilfeller, inkluderer fremgangsmåtene fremlagt heri fremgangsmåter for å behandle sykdommer ved å administrere slike isotopisk-merkede forbindelser som farmasøytiske sammensetninger. I noen tilfeller, inkluderer forbindelsene fremlagt heri således isotopisk-merkede forbindelser, som er identiske med de anført heri, men for det faktum at ett eller flere atomer er erstattet ved et atom som har en atommasse eller massetall forskjellig fra atommassen eller massetallet som vanligvis finnes i naturen. Eksempler på isotoper som kan bli inkorporert i forbindelser ifølge oppfinnelsen inkluderer isotoper av hydrogen, karbon, nitrogen, oksygen, fosfor, svovel, fluor og klorid slik som henholdsvis ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F og ^{36}Cl . Forbindelser beskrevet heri, og metabolittene, farmasøytisk akseptable salter, estere, prodruger, solvat, hydrater eller derivater derav som inneholder de tidligere nevnte isotopene og/eller andre isotoper av andre atomer er innen omfanget av denne redegjørelsen. Visse isotopisk-merkede forbindelser, for eksempel de som radioaktive isotoper slik som ^3H og ^{14}C er inkorporert i, er nyttige i legemiddel og/eller substrat vevsfordelingsanalyser. Tritiert, dvs. ^3H og karbon-14, dvs., ^{14}C , isotoper er spesielt foretrukne for deres enkle fremstilling og detekterbarhet. Videre gir substitusjon med tunge isotoper slik som deuterium, dvs., ^2H , visse terapeutiske fordeler som resulterer fra større metabolsk stabilitet, for eksempel øket in vivo halveringstid eller reduserte doseringskrav. I noen tilfeller, blir de isotopisk merkede forbindelsene, farmasøytisk akseptabelt salt, ester, prodrug, solvat, hydrat eller derivat derav fremstilt ved en hvilken som helst egnet fremgangsmåte.

I noen tilfeller blir forbindelsene beskrevet heri merket ved andre metoder, som inkluderer, men ikke er begrenset til, anvendelsen av kromoforer eller fluorescerende enheter, bioluminescerende merker eller kjemiluminescerende merker.

25 Farmasøytisk akseptable salter

I noen utførelsesformer eksisterer forbindelsen ifølge oppfinnelsen som dens farmasøytisk akseptable salt. I noen utførelsesformer inkluderer anvendelsene fremlagt heri å behandle sykdommer ved å administrere slike farmasøytisk akseptable salter. I noen utførelsesformer inkluderer anvendelsene fremlagt heri å behandle sykdommer ved å administrere slike farmasøytisk akseptable salter som farmasøytiske sammensetninger.

I noen tilfeller innehar forbindelsene beskrevet heri sure eller basiske grupper og reagerer derfor med en hvilken som helst av en rekke uorganiske eller organiske baser, og uorganiske og organiske syrer, for å danne et farmasøytisk akseptabelt salt. I noen tilfeller, blir disse saltene fremstilt *in situ* i løpet av den endelige isoleringen og rensingen av forbindelsene ifølge oppfinnelsen, eller ved separat reaksjon av en rensset forbindelse i dens frie form med en egnet syre eller base, og isolere saltet dannet slik.

Eksempler på farmasøytisk akseptable salter inkluderer de saltene fremstilt ved reaksjon av forbindelsene beskrevet heri med en mineral-, organisk syre eller uorganisk base, slike salter som inkluderer, acetat, akrylat, adipat, alginat, aspartat, benzoat,

benzensulfonat, bisulfat, bisulfitt, bromid, butyrat, butyn-1,4-dioat, kamforat, kamfersulfonat, kaproat, kaprylat, klorbenzoat, klorid, citrat, cyklopentanpropionat, dekanooat, diglukonat, dihydrogenfosfat, dinitrobenzoat, dodekylsulfat, etansulfonat, format, fumarat, glukohheptanoat, glyserofosfat, glykolat, hemisulfat, heptanoat, 5 heksanoat, heksyn-1,6-dioat, hydroksybenzoat, γ -hydroksybutyrat, hydroklorid, hydrobromid, hydrojodid, 2-hydroksyetansulfonat, jodid, isobutyrat, laktat, maleat, malonat, metansulfonat, mandelat metafosfat, metansulfonat, metoksybenzoat, metylbenzoat, monohydrogenfosfat, 1-naftalensulfonat, 2-naftalensulfonat, nikotinat, nitrat, palmoat, pektinat, persulfat, 3-fenylpropionat, fosfat, pikrat, pivalat, propionat, 10 pyrosulfat, pyrofosfat, propiolat, ftalat, fenylacetat, fenylbutyrat, propansulfonat, salicylat, succinat, sulfat, sulfitt, succinat, suberat, sebacat, sulfonat, tartrat, tiocyanat, tosylat undekonat og xylensulfonat.

Videre kan forbindelsene beskrevet heri bli fremstilt som farmasøytisk akseptable salter dannet ved å reagere den fri base-formen av forbindelsen med en farmasøytisk 15 akseptabel uorganisk eller organisk syre, som inkluderer, men ikke er begrenset til, uorganiske syrer slik som saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre metafosforsyre og lignende; og organiske syrer slik som eddiksyre, propionsyre, heksansyre, cyklopentanpropionsyre, glykolsyre, pyruvinsyre, melkesyre, malonsyre, ravsyre, eplesyre, maleinsyre, fumarsyre, Q-toluensulfonsyre, vinsyre, 20 trifluoreddiksyre, sitronsyre, benzosyre, 3-(4-hydroksybenzoyl)benzosyre, kanelisyre, mandelsyre, arylsulfonsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, 1,2-etandisulfonsyre, 2-hydroksyetansulfonsyre, benzensulfonsyre, 2-naftalensulfonsyre, 4-metylbicyklo-[2.2.2]okt-2-en-1-karboksylyse, glukohheptonsyre, 4,4'-metylenbis-(3-hydroksy-2-en-1-karboksylyse), 3-fenylpropionsyre, trimetyleddiksyre, tertiær butyleddiksyre, lauryl 25 svovelsyre, glukonsyre, glutaminsyre, hydroksynaftoesyre, salisylyse, stearinsyre og mukonsyre. I noen tilfeller, blir andre syrer, slik som oksal-, selv om de ikke i seg selv er farmasøytisk akseptable, anvendt i fremstillingen av salter nyttige som mellomprodukter i oppnåelsen av forbindelsene ifølge oppfinnelsen og deres farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter.

30 I noen tilfeller reagerer de forbindelsene beskrevet heri som omfatter en fri syregruppe med en egnet base, slik som hydroksidet, karbonatet, bikarbonatet, sulfatet av et farmasøytisk akseptabelt metallkation, med ammoniakk, eller med et farmasøytisk akseptabelt organisk primært, sekundært eller tertiært amin. Representative alkali- eller jordalkalisalter inkluderer litium, natrium, kalium, kalsium, magnesium og aluminium- 35 saltene og lignende. Illustrerende eksempler på baser inkluderer natriumhydroksid, kaliumhydroksid, kolinhydroksid, natriumkarbonat, $N^+(C_{1-4} \text{ alkyl})_4$ og lignende.

Representative organiske aminer nyttige for dannelsen av baseaddisjonssalter inkluderer etylamin, dietylamin, etylendiamin, etanolamin, dietanolamin, piperazin og lignende. Det skulle bli forstått at forbindelsene beskrevet heri også inkluderer

kvaterniseringen av hvilke som helst basiske nitrogen-holdige grupper som de inneholder. I noen utførelsesformer, blir det ved slik kvaternisering oppnådd vann- eller olje-løselige eller dispergerbare produkter. Forbindelsene beskrevet heri kan bli fremstilt som farmasøytisk akseptable salter dannet når et surt proton som foreligger i opphavsforbindelsen enten blir erstattet ved et metallion, for eksempel et alkalimetallion, et jordalkaliion eller et aluminiumion; eller koordinerer med en organisk base. Baseaddisjonssalter kan også bli fremstilt ved å reagere den frie syreformen av forbindelsene beskrevet heri med en farmasøytisk akseptabel uorganisk eller organisk base, som inkluderer, men ikke er begrenset til organiske baser slik som etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, trometamin, N-metylglukamin, og lignende og uorganiske baser slik som aluminiumhydroksid, kalsiumhydroksid, kaliumhydroksid, natriumkarbonat, natriumhydroksid, og lignende. I tillegg kan saltformene av de fremlagte forbindelsene bli fremstilt ved anvendelse av salter av utgangsmaterialene eller mellomprodukter.

15 Solvater

I noen utførelsesformer eksisterer forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse som et solvat. Oppfinnelsen sørger for behandling av sykdommer ved å administrere slike solvater. Oppfinnelsen sørger videre for behandling av sykdommer ved å administrere slike solvater som farmasøytiske sammensetninger.

20 Solvater inneholder enten støkiometriske eller ikke-støkiometriske mengder av et løsemiddel, og blir i noen utførelsesformer, dannet i løpet av krystalliseringsprosessen med farmasøytisk akseptable løsemidler slik som vann, etanol og lignende. Hydrater blir dannet når løsemidlet er vann, eller alkoholater blir dannet når løsemidlet er alkohol. Solvater av forbindelsene beskrevet heri kan hensiktsmessig bli fremstilt eller dannet i løpet av fremgangsmåtene beskrevet heri. Bare ved hjelp av eksempel, kan hydrater av forbindelsene beskrevet heri bli hensiktsmessig fremstilt ved omkrystallisering fra en vandig/organisk løsemiddelblanding, ved anvendelse av organiske løsemidler som inkluderer, men ikke er begrenset til, dioksan, tetrahydrofuran eller metanol. I tillegg kan forbindelsene tilveiebrakt heri eksistere i usolvatiserte så vel som solvatiserte former. 25 Generelt, blir de solvatiserte formene vurdert som ekvivalente med de usolvatiserte formene for formålene av forbindelsene og fremgangsmåtene tilveiebrakt heri. 30

Polymorfer

I noen tilfeller eksisterer forbindelsene beskrevet heri som polymorfer. 35 Redegjørelsen beskriver fremgangsmåter for å behandle sykdommer ved å administrere slike polymorfer. Redegjørelsen beskriver videre fremgangsmåter for å behandle sykdommer ved å administrere slike polymorfer som farmasøytiske sammensetninger.

Således inkluderer forbindelsene beskrevet heri alle deres krystallinske former, kjent som polymorfer. Polymorfer inkluderer de forskjellige krystallpakkings-

arrangementene av den samme elementmessige sammensetningen av en forbindelse. I visse tilfeller har polymorfer forskjellige røntgen diffraksjonsmønstre, infrarøde spektra, smeltepunkter, tetthet, hardhet, krystallfasong, optiske og elektriske egenskaper, stabilitet og løselighet. I visse tilfeller, forårsaker ulike faktorer slik som omkrystalliseringsløse-
5 midlet, krystalliseringsraten og lagringstemperatur at en enkelt krystallform dominerer.

Farmasøytiske sammensetninger

Beskrevet heri er farmasøytiske sammensetninger. I noen tilfeller omfatter de farmasøytiske sammensetningene en effektiv mengde av en forbindelse med formel I,
10 eller en metabolitt, farmasøytisk akseptabelt salt, ester, prodrug, solvat, hydrat eller derivat derav. I noen utførelsesformer omfatter de farmasøytiske sammensetningene en effektiv mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav og minst én farmasøytisk akseptabel bærer. I noen utførelsesformer er de farmasøytiske sammensetningene for anvendelse i behandlingen av lidelser. I noen
15 utførelsesformer er de farmasøytiske sammensetningene for anvendelse i behandlingen av lidelser i et pattedyr. I noen utførelsesformer er de farmasøytiske sammensetningene for anvendelse i behandlingen av lidelser i et menneske.

Måter for administrering

I noen utførelsesformer blir forbindelsen og sammensetningene ifølge oppfinnelsen administrert enten alene eller i kombinasjon med farmasøytisk akseptable bærere, eksipienser eller fortynningsmidler, i en farmasøytisk sammensetning. Administrering av forbindelsene og sammensetningene beskrevet heri kan bli bevirket ved en hvilken som helst fremgangsmåte som muliggjør levering av forbindelsene til virkningssetet. Disse
25 fremgangsmåtene inkluderer, selv om de ikke er begrenset til levering via enterale ruter (inkludert oral, gastrisk eller duodenal magesonde, rektalt suppositorie og rektalt klyster), parenterale ruter (injeksjon eller infusjon, inkludert intraarteriell, intrakardial, intradermal, intraduodenal, intramedullær, intramuskulær, intraossøs, intraperitoneal, intratekal, intravaskulær, intravenøs, intravitreal, epidural og subkutan), inhalasjon, transdermal,
30 transmukosal, sublingval, bukkal og topisk (inkludert epikutan, dermal, klyster, øyedråper, øredråper, intranasal, vaginal) administrering, selv om den mest egnede ruten kan avhenge av for eksempel tilstanden og lidelsen til resipienten. Bare ved hjelp av eksempel, kan beskrevne forbindelser bli administrert lokalt til området med behov for behandling, ved for eksempel, lokal infusjon i løpet av kirurgi, topisk påføring slik som
35 kremer eller salver, injeksjon, kateter eller implantat, nevnte implantat er dannet for eksempel, av et porøst, ikke-porøst eller gelatinaktig materiale, som inkluderer membraner, slik som silikonholdige membraner, eller fibere. Administreringen kan også være ved direkte injeksjon ved setet av et sykt vev eller organ.

I noen utførelsesformer blir formuleringer egnet for oral administrering presentert som diskrete enheter slik som kapsler, doseposer eller tabletter som hver inneholder en forutbestemt mengde av den aktive ingrediensen; som et pulver eller granuler; som en løsning eller en suspensjon i en vandig væske eller en ikke-vandig væske; eller som en olje-i-vann flytende emulsjon eller en vann-i-olje flytende emulsjon. I noen utførelsesformer, blir den aktive ingrediensen presentert som en bolus, søtet preparat (electuary) eller pasta.

Farmasøytiske preparater som kan bli anvendt oralt inkluderer tabletter, presspassede kapsler dannet av gelatin, så vel som myke, forseglede kapsler dannet av gelatin og en mykgjører, slik som glyserol eller sorbitol. Tabletter kan bli dannet ved komprimering eller støping, eventuelt med én eller flere tilleggsingredienser. Komprimerte tabletter kan bli fremstilt ved å komprimere, i en egnet maskin, den aktive ingrediensen i en fritt-flytende form slik som et pulver eller granuler, eventuelt blandet med bindemidler, inerte fortynningsmidler, eller smørende, overflateaktive eller dispergeringsmidler. Støpte tabletter kan bli dannet ved å støpe, i en egnet maskin, en blanding av den pulveriserte forbindelsen fuktet med et inert flytende fortynningsmiddel. I noen utførelsesformer, er tablettene belagt eller strekmerket og blir formulert for å tilveiebringe langsom eller kontrollert frigivelse av den aktive ingrediensen deri. Alle formuleringer for oral administrering skulle være i doseringer egnet for slik administrering. De presspassede kapslene kan inneholde de aktive ingrediensene i sammenblanding med fyllstoff slik som laktose, bindemidler slik som stivelsler, og/eller smøremidler slik som talk eller magnesiumstearat og, eventuelt, stabilisatorer. I myke kapsler, kan de aktive forbindelsene være oppløst eller suspendert i egnede væsker, slik som fettoljer, flytende parafin eller flytende polyetylenglykoler. I noen utførelsesformer blir det tilsatt stabilisatorer. Dragékjerner er forsynt med egnede belegg. For dette formålet, kan konsentrerte sukkerløsninger bli anvendt, som eventuelt kan inneholde gummi arabicum, talk, polyvinylpyrrolidon, karbopolgel, polyetylenglykol og/eller titandioksid, lakkløsninger og egnede organiske løsemidler eller løsemiddelblandinger. Fargestoffer eller pigmenter kan bli tilsatt til tablettene eller dragébeleggene for identifikasjon eller for å karakterisere forskjellige kombinasjoner av doser av aktiv forbindelse.

I noen utførelsesformer blir farmasøytiske preparater formulert for parenteral administrering ved injeksjon, f.eks. ved bolusinjeksjon eller kontinuerlig infusjon. Formuleringer for injeksjon kan bli presentert i enhetsdoseringsform, f.eks. i ampuller eller i multi-dose beholdere, med et tilsatt konserveringsmiddel. Sammensetningene kan ta slike former som suspensjoner, løsninger eller emulsjoner i oljeaktige eller vandige vehikler, og kan inneholde formulatoriske midler slik som suspenderings-, stabiliserings- og/eller dispergeringsmidler. Formuleringene kan bli presentert i enhetsdose eller multi-dose beholdere, for eksempel forseglede ampuller og vialer, og kan bli lagret i pulverform eller i en frysetørket (lyofilisert) tilstand som krever bare tilsetningen av den sterile

flytende bæreren, for eksempel, saltløsning eller sterilt pyrogen-fritt vann, umiddelbart før
anvendelse. Ekstemporerte injeksjonsløsninger og suspensjoner kan bli fremstilt fra sterile
pulvere, granuler og tabletter av typen tidligere beskrevet.

5 Formuleringer for parenteral administrering inkluderer vandige og ikke-vandige
(oljeaktige) sterile injeksjonsløsninger av de aktive forbindelsene som kan inneholde
antioksidanter, buffere, bakteriestater og oppløste stoffer som gjør formuleringen
isotonisk med blodet til den tenkte resipienten; og vandige og ikke-vandige sterile
suspensjoner som kan inkludere suspenderingsmidler og fortykningsmidler. Egnede
lipofile løsemidler eller vehikler inkluderer fettoljer slik som sesamolje, eller syntetiske
10 fettsyreestere, slik som etyloleat eller triglyserider eller liposomer. Vandige injeksjons-
suspensjoner kan inneholde substanser som øker viskositeten av suspensjonen, slik som
natrium karboksymetylcellulose, sorbitol eller dekstran. Eventuelt kan suspensjonen også
inneholde egnede stabilisatorer eller midler som øker løseligheten av forbindelsene for å
sørge for fremstillingen av svært konsentrerte løsninger.

15 Farmasøytiske preparater kan også bli formulert som et depotpreparat. Slike
langvarig virksomme formuleringer kan bli administrert ved implantering (for eksempel
subkutant eller intramuskulært) eller ved intramuskulær injeksjon. Således kan for
eksempel forbindelsene bli formulert med egnede polymere eller hydrofobe materialer
(for eksempel, som en emulsjon i en akseptabel olje) eller ionebytteharpikser, eller som
20 sparsomt løselige derivater, for eksempel, som et sparsomt løselig salt.

For bukkal eller sublingval administrering, kan sammensetningene ta formen av
tabletter, sugetabletter, pastiller eller geler formulert på konvensjonell måte. Slike
sammensetninger kan omfatte den aktive ingrediensen i en smaksatt basis slik som
sukrose og akasie eller tragant.

25 Farmasøytiske preparater kan også bli formulert i rektalsammensetninger slik som
suppositorier eller retensjonsklyster, som f.eks. inneholder konvensjonelle suppositorie-
basiser slik som kakaosmør, polyetylenglykol eller andre glyserider.

Farmasøytiske preparater kan bli administrert topisk, det vil si ved ikke-systemisk
administrering. Dette inkluderer påføringen av en forbindelse ifølge foreliggende opp-
30 finnelse utvendig til epidermis eller munnhulen og inndryppingen av en slik forbindelse
til øret, øyet og nesen, slik at forbindelsen ikke signifikant entrer blodstrømmen. I
motsetning refererer systemisk administrering til oral, intravenøs, intraperitoneal og
intramuskulær administrering.

Farmasøytiske preparater egnet for topisk administrering inkluderer flytende eller
35 halv-flytende preparater egnet for penetrering gjennom huden til inflammasjonssetet slik
som geler, linimenter, losjoner, kremer, salver eller pastaer, og dråper egnet for
administrering til øyet, øret eller nesen. Den aktive ingrediensen kan omfatte, for topisk
administrering, fra 0,001 % til 10 % w/w, for eksempel fra 1 % til 2 % på vektbasis av

formuleringen. Den kan imidlertid omfatte så mye som 10 % w/w men vil foretrukket omfatte mindre enn 5 % w/w, mer foretrukket fra 0,1 % til 1 % w/w av formuleringen.

Farmasøytiske preparater for administrering ved inhalasjon blir hensiktsmessig levert fra et pusteapparat, forstøver trykksatte pakker eller andre passende metoder for å
5 levere en aerosolspray. Trykksatte pakker kan omfatte et egnet drivmiddel slik som diklordifluormetan, triklorfluormetan, diklortetrafluoretan, karbondioksid eller annen egnet gass. I tilfellet med en trykksatt aerosol, kan doseringsenheten bli bestemt ved å tilveiebringe en ventil for å levere en tilmålt mengde. Alternativt, for administrering ved inhalasjon eller insufflasjon, kan farmasøytiske preparater ta formen av en tørr
10 pulversammensetning, for eksempel en pulvermiks av forbindelsen og en egnet pulverbasis slik som laktose eller stivelse. Pulversammensetningen kan bli presentert i enhetsdoseringsform, i for eksempel, kapsler, patroner, gelatin eller blisterpakker som pulveret kan bli administrert fra med hjelp av en inhalator eller pusteapparat.

Det skulle bli forstått at i tillegg til ingrediensene spesielt nevnt over, kan
15 forbindelsene og sammensetningene beskrevet heri inkludere andre midler som er konvensjonelle innen faget med hensyn til typen av den aktuelle formuleringen, for eksempel kan de egnet for oral administrering inkludere smaksstoffer.

Formuleringer

20 Forbindelsene eller sammensetningene beskrevet heri kan bli levert i en vesikkel, slik som et liposom. Forbindelsene og de farmasøytiske sammensetningene beskrevet heri kan også bli levert i et kontrollert frigivelsessystem, eller et kontrollert frigivelsessystem kan bli plassert i nærheten av det terapeutiske målet. I én utførelsesform, kan en pumpe bli anvendt.

25 De farmasøytiske sammensetningene beskrevet heri kan også inneholde den aktive ingrediensen i en form egnet for oral anvendelse, for eksempel, som tabletter, pastiller, sugetabletter, vandige eller oljeaktige suspensjoner, dispergerbare pulvere eller granuler, emulsjoner, harde eller myke kapsler, eller siruper eller eliksirer. Sammensetninger tenkt for oral anvendelse blir eventuelt fremstilt i henhold til kjent fremgangsmåte, og slike
30 sammensetninger kan inneholde ett eller flere midler valgt fra gruppen bestående av søtende midler, smaksstoffer, fargestoffer og konserveringsmidler for å tilveiebringe farmasøytisk elegante og tiltalende preparater. Tabletter inneholder den aktive ingrediensen i sammenblanding med ikke-toksisk farmasøytisk akseptable eksipienser som er egnet for tilvirkningen av tabletter. Disse eksipiensene kan være, for eksempel,
35 inerte fortynningsmidler, slik som kalsiumkarbonat, natriumkarbonat, laktose, kalsiumfosfat eller natriumfosfat; granulerings- og desintegreringsmidler, slik som mikrokrystallisk cellulose, natrium krysskarmellose, maisstivelse eller alginsyre; bindemidler, for eksempel stivelse, gelatin, polyvinyl-pyrrolidon eller akasie, og smøremidler, for eksempel, magnesiumstearat, stearinsyre eller talk. Tablettene kan være

ubelagt eller belagt ved kjente teknikker for å maskere smaken av legemidlet eller forsinke desintegrering og absorpsjon i den gastrointestinale kanalen og derved tilveiebringe en forlenget virkning over en lengre periode. For eksempel kan et vannløselig smaksmaskerende materiale slik som hydroksypropylmetyl-cellulose eller hydroksypropylcellulose, eller et tidsforsinkelsesmateriale slik som etylcellulose, eller celluloseacetatbutyrat bli anvendt ettersom passende. Formuleringer for oral anvendelse kan også bli presentert som harde gelatinkapsler hvori den aktive ingrediensen blir blandet med et inert fast fortynningsmiddel, for eksempel, kalsiumkarbonat, kalsiumfosfat eller kaolin, eller som myke gelatinkapsler hvor den aktive ingrediensen er blandet med vannløselig bærer slik som polyetylen glykol eller et oljemedium, for eksempel peanøttolje, flytende parafin eller olivenolje.

Vandige suspensjoner inneholder det aktive materialet i sammenblanding med eksipienser egnet for tilvirkningen av vandige suspensjoner. Slike eksipienser er suspenderingsmidler, for eksempel natrium karboksymetylcellulose, metylcellulose, hydroksypropylmetyl-cellulose, natriumalginat, polyvinyl-pyrrolidon, gummi tragant og gummi akasie; dispergerings- eller fuktemidler kan være et naturlig-forekommende fosfatid, for eksempel lecitin, eller kondensasjonsprodukter av et alkyleneoksid med fettsyrer, for eksempel polyoksyetylenstearat, eller kondensasjonsprodukter av etyleneoksid med langkjedede alifatiske alkoholer, for eksempel heptadekaetylenoksysetanol, eller kondensasjonsprodukter av etyleneoksid med delvis estere avledet fra fettsyrer og en heksitol slik som polyoksyetylen sorbitol monooleat, eller kondensasjonsprodukter av etyleneoksid med delvis estere avledet fra fettsyrer og heksitol anhydrid, for eksempel polyetylen sorbitan monooleat. De vandige suspensjonene kan også inneholde ett eller flere konserveringsmidler, for eksempel etyl, eller n-propyl p-hydroksybenzoat, ett eller flere fargestoffer, ett eller flere smaksstoffer, og ett eller flere søtende midler, slik som sukrose, sakkarin eller aspartam.

Egnede farmasøytiske bærere inkluderer inerte fortynningsmidler eller fyllstoffer, vann og ulike organiske løsemidler. De farmasøytiske sammensetningene kan, hvis ønsket, inneholde ytterligere ingredienser slik som smaksstoffer, bindemidler, eksipienser og lignende. For oral administrering kan således tabletter som inneholder ulike eksipienser, slik som sitronsyre bli anvendt sammen med ulike desintegreringsmidler slik som stivelse, alginsyre og visse komplekse silikater og med bindemidler slik som sukrose, gelatin og akasie. I tillegg er smøremidler slik som magnesiumstearat, natriumlaurylsulfat og talk ofte nyttige for tableteringsformål. Faste sammensetninger av en lignende type kan også bli anvendt i myke og harde fylte gelatinkapsler. Foretrukne materialer inkluderer derfor laktose eller melkesukker og polyetylen glykoler med høy molekylvekt. Når vandige suspensjoner eller eliksirer er ønsket for oral administrering kan den aktive forbindelsen deri bli kombinert med ulike søtnings- eller smaksstoffer, fargende materier eller fargestoffer og, hvis ønsket, emulgeringsmidler eller suspenderingsmidler, sammen

med fortynningsmidler slik som vann, etanol, propylenglykol, glyserol eller kombinasjoner derav.

Oljeaktige suspensjoner kan bli formulert ved å suspendere den aktive ingrediensen i en vegetabilsk olje, for eksempel arakisolje, olivenolje, sesamolje eller kokosnøttolje, eller i mineralolje slik som flytende parafin. De oljeaktige suspensjonene kan inneholde et fortykningsmiddel, for eksempel bivoks, hard parafin eller cetylalkohol. Søtningstoffer slik som de fremlagt over, og smaksstoffer kan bli tilsatt for å tilveiebringe et tiltalende oralt preparat. Disse sammensetningene kan bli konservert ved tilsetningen av en antioksidant slik som butylert hydroksyanisol eller alfa-tokoferol.

Dispergerbare pulvere og granuler egnet for fremstilling av en vandig suspensjon ved tilsetningen av vann tilveiebringer den aktive ingrediensen i sammenblanding med et dispergerings- eller fuktemiddel, suspenderingsmiddel og ett eller flere konserveringsmidler. Egnede dispergerings- eller fuktemidler og suspenderingsmidler er eksemplifisert ved de allerede nevnt over. Ytterligere eksipienser, for eksempel søtning-, smaks- og fargestoffer, kan også foreligge. Disse sammensetningene kan bli konservert ved tilsetningen av en antioksidant slik som askorbinsyre.

Farmasøytiske sammensetninger kan også være i form av olje-i-vann emulsjoner. Den oljeaktige fasen kan være en vegetabilsk olje, for eksempel olivenolje eller arakisolje, eller en mineralolje, for eksempel flytende parafin eller blandinger av disse. Egnede emulgeringsmidler kan være naturlig-forekommende fosfatider, for eksempel sojabønnelecitin, og estere eller delvis estere avledet fra fettsyrer og heksitolanhydrider, for eksempel sorbitanmonooleat, og kondensasjonsprodukter av de nevnte delvis estere med etylenoksid, for eksempel polyoksyetylen sorbitan monooleat. Emulsjonene kan også inneholde søtningstoffer, smaksstoffer, konserveringsmidler og antioksidanter.

Siruper og eliksirer kan være formulert med søtende midler, for eksempel glyserol, propylenglykol, sorbitol eller sukrose. Slike formuleringer kan også inneholde et slimholdig middel (demulcent), et konserveringsmiddel, smaks- og fargestoffer og antioksidant.

Farmasøytiske sammensetninger kan være i form av en steril injiserbar vandig løsning. Blant de akseptable vehiklene og løsemidlene som kan bli anvendt er vann, Ringers løsning og isotonisk natriumkloridløsning. Det sterile injiserbare preparatet kan også være en steril injiserbar olje-i-vann mikroemulsjon hvor den aktive ingrediensen er oppløst i den oljeaktige fasen. For eksempel kan den aktive ingrediensen først bli oppløst i en blanding av sojabønneolje og lecitin. Oljeløsningen blir så introdusert til en vann- og glyserolblanding og prosessert for å danne en mikroemulsjon. De injiserbare løsningene eller mikroemulsjonene kan bli introdusert til et individs blod-strøm ved lokal bolus-injeksjon. Alternativt kan det være fordelaktig å administrere løsningen eller mikroemulsjonen på en slik måte for å opprettholde en konstant sirkulerende konsentrasjon av den foreliggende forbindelsen. For å opprettholde en slik konstant konsentrasjon, kan det

bli utnyttet en kontinuerlig intravenøs leveringsanordning. Et eksempel på en slik anordning er Deltec CADD-PLUS™ modell 5400 intravenøs pumpe. De farmasøytiske sammensetningene kan være i form av en steril injiserbar vandig eller oljeaktig suspensjon for intramuskulær og subkutan administrering. Denne suspensjonen kan bli formulert i henhold til den kjente teknikken ved anvendelse av de egnede dispergerings- eller fuktemidler og suspenderingsmidler som har blitt nevnt over. Det sterile injiserbare preparatet kan også være en steril injiserbar løsning eller suspensjon i et ikke-toksisk parenteralt-akseptabelt fortynningsmiddel eller løsemiddel, for eksempel som en løsning i 1,3-butandiol. I tillegg blir sterile, fikserte oljer konvensjonelt anvendt som et løsemiddel eller suspenderingsmedium. For dette formål kan en hvilken som helst smakløs fiksert olje bli anvendt inkludert syntetiske mono- eller diglyserider. I tillegg finner fettsyrer slik som oleinsyre anvendelse i fremstillingen av injiserbare sammensetninger.

Farmasøytiske sammensetninger kan også bli administrert i form av suppositorier for rektal administrering av legemidlet. Disse sammensetningene kan bli fremstilt ved å blande den aktive ingrediensen med en egnet ikke-irriterende eksipiens som er fast ved ordinære temperaturer men flytende ved rektaltemperaturen og derfor vil smelte i rektum for å frigjøre legemidlet. Slike materialer inkluderer kakaosmør, glyserinert gelatin, hydrogenerte vegetabiliske oljer, blandinger av polyetylenglykoler av ulike molekylvekter og fettsyreestere av polyetylenglykol.

For topisk anvendelse, kan det bli anvendt kremer, salver, geléer, løsninger eller suspensjoner, etc., som inneholder en forbindelse eller sammensetning ifølge oppfinnelsen. Som anvendt heri, kan topisk påføring inkludere munnskyllinger og gurglemidler.

Farmasøytiske sammensetninger kan bli administrert i intranasal form via topisk anvendelse av egnede intranasale vehikler og leveringsanordninger, eller via transdermale ruter, ved anvendelse av transdermale hudplaster. For å bli administrert i form av et transdermalt leveringssystem vil doseringsadministreringen, selvsagt, være kontinuerlig snarere enn intermitterende gjennom hele doseringsregimet.

Formuleringene kan hensiktsmessig bli presentert i enhetsdoseringsform og kan bli fremstilt ved en hvilken som helst av fremgangsmåtene velkjent innen faget farmasi. Alle fremgangsmåter inkluderer trinnet med å bringe en forbindelse ifølge den aktuelle oppfinnelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav ("aktiv ingrediens") til assosiasjon med bæreren som utgjør én eller flere tilleggsingredienser. Generelt blir formuleringene fremstilt ved enhetlig og grundig å bringe den aktive ingrediensen til assosiasjon med flytende bærere eller findelte faste bærere eller begge deler og så, hvis nødvendig, forme produktet til den ønskede formuleringen.

Doseringsformer

Den farmasøytiske sammensetningen kan, for eksempel, være i en form egnet for oral administrering som en tablett, kapsel, pille, pulver, forlenget-frigivelses formuleringer, løsning, suspensjon, for parenteral injeksjon som en steril løsning, suspensjon eller emulsjon, for topisk administrering som en salve eller krem eller for rektal administrering som et suppositorie. Den farmasøytiske sammensetningen kan være i enhetsdoseringsformer egnet for enkeltadministrering av nøyaktige doseringer. Den farmasøytiske sammensetningen kan inkludere en konvensjonell farmasøytisk bærer eller eksipiens og en forbindelse i henhold til oppfinnelsen som en aktive ingrediens. I tillegg, kan den inkludere andre medisinske eller farmasøytiske midler, bærere, adjuvanter, etc.

Eksempelvis parenterale administreringsformer inkluderer løsninger eller suspensjoner av aktive forbindelser i sterile vandige løsninger, for eksempel, vandig propylenglykol eller dekstroseløsninger. Slike doseringsformer kan være passende bufret, hvis ønsket.

Doser

Mengden farmasøytisk sammensetning administrert vil for det første være avhengig av pattedyret som blir behandlet. I tilfellene hvor farmasøytiske sammensetninger blir administrert til et humant individ, vil den daglige doseringen normalt bli bestemt ved den foreskrivende lege og doseringen generelt variere i henhold til alderen, kjønn, diett, vekt, generell helsetilstand og respons til individet, alvorlighetsgraden av individets symptomer, den nøyaktige indikasjon eller tilstand som blir behandlet, alvorlighetsgraden av indikasjonen eller tilstanden som blir behandlet, tiden for administrering, rute for administrering, fordelingen av sammensetningen, ekskresjonsrate, legemiddelkombinasjon, og dømmekraften til den foreskrivende lege. Ruten for administrering kan også variere avhengig av tilstanden og dens alvorlighetsgrad. Foretrukket er den farmasøytiske sammensetningen i enhetsdoseringsform. I slik form, blir preparatet delt inn videre i enhetsdoser som inneholder passende mengder av den aktive komponenten, f.eks. en effektiv mengde for å oppnå det ønskede formålet. Bestemmelse av den passende doseringen for en spesiell situasjon er innen kunnskapen innen faget. Generelt blir behandling initiert med mindre doseringer som er mindre enn den optimale dosen av forbindelsen. Deretter blir doseringen øket ved små mengder inntil den optimale effekten under omstendighetene blir nådd. For enkelhets skyld kan den totale daglige doseringen bli delt opp og administrert i porsjoner i løpet av dagen hvis ønsket. Mengden og frekvensen for administrering av forbindelsene beskrevet heri, og hvis aktuelt, andre terapeutiske midler og/eller terapier, vil bli regulert i henhold til vurderingen til den pleiende kliniker (lege) når en tar hensyn til slike faktorer som beskrevet over. Således kan mengden av farmasøytisk sammensetning som skal bli administrert variere vidt. Administrering kan forekomme i en mengde på mellom omkring

0,001 mg/kg kroppsvekt til omkring 100 mg/kg kroppsvekt per dag (administrert i enkle eller oppdelte doser), mer foretrukket minst omkring 0,1 mg/kg kroppsvekt per dag. En spesiell terapeutisk dosering kan inkludere, *f.eks.* fra omkring 0,01 mg til omkring 7000 mg forbindelse, og inkluderer foretrukket, *f.eks.* fra omkring 0,05 mg til omkring 2500 mg. Kvantiteten av aktiv forbindelse i en enhetsdose av preparat kan bli variert eller justert fra omkring 0,1 mg til 1000 mg, foretrukket fra omkring 1 mg til 300 mg, mer foretrukket 10 mg til 200 mg, i henhold til den spesielle anvendelsen. I noen tilfeller, kan doseringsnivåer under den nedre grensen av det tidligere nevnte området være mer enn tilfredsstillende, mens i andre tilfeller kan enda større doser bli anvendt uten å forårsake noen skadelig bivirkning, *f.eks.* ved å dele slike større doser inn i flere små doser for administrering gjennom hele dagen. Mengden administrert vil variere avhengig på den spesielle IC_{50} verdien for forbindelsen anvendt. I kombinasjonsmessige anvendelser hvori forbindelsen ikke er den eneste terapien, kan det være mulig å administrere mindre mengder av forbindelse og enda ha terapeutisk eller profylaktisk effekt.

15

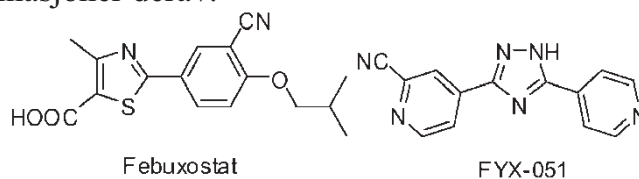
Kombinasjonsterapier

Forbindelsene beskrevet heri eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat, polymorf, ester, tautomer eller prodrug derav kan bli administrert som en eneste terapi. Forbindelsene beskrevet heri eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat, polymorf, ester, tautomer eller prodrug derav kan også bli administrert i kombinasjon med en annen terapi eller terapier.

For eksempel kan den terapeutiske effektiviteten av én av forbindelsene beskrevet heri bli forbedret ved å administrere en adjuvans (dvs. ved seg selv kan adjuvansen bare ha minimal terapeutisk fordel, men i kombinasjon med et annet terapeutisk middel, blir den totale terapeutiske fordel for individet forbedret). Eller, bare ved hjelp av eksempel, kan fordelene opplevd ved et individ bli øket ved å administrere én av forbindelsene beskrevet heri med et annet terapeutisk middel (som også inkluderer et terapeutisk regime) som også har terapeutisk fordel. Bare ved hjelp av eksempel, i en behandling for gikt som involverer administrering av én av forbindelsene beskrevet heri, kan øket terapeutisk fordel resultere ved også å forsyne individet med et annet terapeutisk middel for gikt. Eller, bare ved hjelp av eksempel, hvis én av bivirkningene opplevt ved et individ etter å ha mottatt én av forbindelsene beskrevet heri er kvalme, så kan det være passende å administrere et anti-kvalme middel i kombinasjon med forbindelsen. Eller, den ytterligere terapi eller terapier kan inkludere, men er ikke begrenset til fysioterapi, psykoterapi, strålingsterapi, påføring av kompresser til et sykt område, hvile, endret diett, og lignende. Uavhengig av sykdommen, lidelsen eller tilstanden som blir behandlet, kan den totale fordel opplevt ved individet være additiv for de to terapiene eller terapeutiske midlene eller individet kan oppleve en synergistisk fordel.

I tilfellene hvor forbindelsene beskrevet heri blir administrert i kombinasjon med andre terapeutiske midler, trenger ikke forbindelsene beskrevet heri å bli administrert i den samme farmasøytiske sammensetningen som andre terapeutiske midler, og kan, på grunn av forskjellige fysiske og kjemiske karakteristikk, bli administrert ved en
 5 forskjellig rute. For eksempel kan forbindelsene/sammensetningene bli administrert oralt for å generere og opprettholde gode blodnivåer derav, mens det andre terapeutiske midlet kan bli administrert intravenøst. Således kan forbindelsene beskrevet heri bli administrert samtidig (f.eks. simultant, grunnleggende simultant eller innen den samme behandlings-
 10 protokollen), sekvensielt eller dosert separat til andre terapeutiske midler. Den innledende administreringen kan bli gjort i henhold til etablerte protokoller kjent innen faget, og så, basert på de observerte virkningene, kan doseringen, modusene for administrering og tidene for administrering bli modifisert ved den erfarne klinikerens.

Det spesielle valget av forbindelse og annet terapeutisk middel vil avhenge av diagnosen ved de behandelende legene og deres vurdering av tilstanden til individet og den
 15 passende behandlingsprotokollen. I noen tilfeller er det ytterligere midlet en URAT 1 inhibitor, en xantinoksidaseinhibitor, en xantindehydrogenase, en xantinoksidoreduktaseinhibitor, en purin nukleosidfosforylase (PNP) inhibitor, en urinsyretransportør inhibitor, en glukosetransportør (GLUT) inhibitor, en GLUT-9 inhibitor, en oppløst stoff bærerfamilie 2 (fremmet glukosetransportør), medlem 9 (SLC2A9) inhibitor, en organisk anion
 20 transportør (OAT) inhibitor, en OAT-4 inhibitor, eller kombinasjoner derav. I visse tilfeller er URAT 1 en ionebytter som medierer urattransportering. I visse tilfeller medierer URAT I urattransportering i den proksimale tubulus. I visse tilfeller, bytter URAT I urat i en proksimal tubulus for laktat og nikotinat. I visse tilfeller, oksiderer xantinoksidase hypoxantin til xantin, og videre til urinsyre. I visse tilfeller, katalyserer
 25 xantindehydrogenase omformingen av xantin, NAD^+ og H_2O til urat, NADH og H^+ . I noen tilfeller er det ytterligere middel allopurinol, febuxostat (2-(3-cyano-4-isobutoksyfenyl)-4-metyl-1,3-tiazol-5-karboksylysyre), FYX-051 (4-(5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)pyridin-2-karbonitril), probenecid, sulfipyrazon, benzbromaron, acetaminofen, steroider, ikke-steroid anti-inflammatoriske legemidler (NSAIDs),
 30 adrenokortikotropisk hormon (ACTH), colchicin, et glukokortikoid, et adrogen, en cox-2 inhibitor, en PPAR agonist, naproxen, sevelamer, sibutmain, troglitazon, proglitazon, et annet urinsyresenkende middel, losartan, fibrinsyre, benziodaron, salisylat, anlodipin, vitamin C eller kombinasjoner derav.



Sykdommer

Beskrevet heri er fremgangsmåter for å behandle en sykdom i et individ som lider
5 av nevnte sykdom som omfatter å administrere til nevnte individ en effektiv mengde av
en sammensetning som omfatter en forbindelse fremlagt heri eller et farmasøytisk
akseptabelt salt, solvat, polymorf, ester, tautomer eller prodrug derav.

Også beskrevet heri er fremgangsmåter for å forhindre eller forsinke begynnelse av
en sykdom i et individ med risiko for å utvikle nevnte sykdom som omfatter å
10 administrere til nevnte individ en effektiv mengde for å forhindre eller forsinke
begynnelse av nevnte sykdom, av en sammensetning som omfatter en forbindelse
fremlagt heri eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat, polymorf, ester, tautomer eller
prodrug derav.

Videre beskrevet heri er fremgangsmåter for profylaksen eller behandlingen av en
15 hvilken som helst sykdom eller lidelse hvori aberrante nivåer av urinsyre spiller en rolle
som inkluderer, uten begrensning: hyperurikemi, gikt, giktisk artritt, inflammatorisk
artritt, nyresykdom, nefrolitiasis (nyrestein), leddinflammasjon, avsetning av
uratkrystaller i ledd, urolitiasis (dannelse av stein i urinveien), avsetning av uratkrystaller
i nyreparenkym, Lesch-Nyhan syndrom, Kelley-Seegmiller syndrom, giktoppblussing,
20 toføs gikt, nyresvikt eller kombinasjoner derav i et menneske eller annet pattedyr.
Fremgangsmåtene fremlagt heri strekker seg til en slik anvendelse og til anvendelsen av
forbindelsene for tilvirkningen av et medikament for behandling av slike sykdommer eller
lidelser. Videre strekker fremgangsmåtene fremlagt heri seg til å administrere til et
menneske en effektiv mengde av en forbindelse fremlagt heri for å behandle en hvilken
25 som helst slik sykdom eller lidelse.

Individer som kan bli behandlet med forbindelsene beskrevet heri, eller et
farmasøytisk akseptabelt salt, ester, prodrug, solvat, hydrat eller derivat av nevnte
forbindelser inkluderer, for eksempel, individer som har blitt diagnostisert som å ha gikt,
giktisk artritt, inflammatorisk artritt, nyresykdom, nefrolitiasis (nyrestein),
30 leddinflammasjon, avsetning av uratkrystaller i ledd, urolitiasis (dannelse av stein i
urinveien), avsetning av uratkrystaller i nyreparenkym, Lesch-Nyhan syndrom, Kelley-
Seegmiller syndrom, giktoppblussing, toføs gikt, nyresvikt eller kombinasjoner derav.

I noen utførelsesformer blir et individ som har et aberrant urinsyrenivå administrert
en mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen tilstrekkelig til å modulere det aberrante
35 urinsyrenivået (f.eks. til et medisinsk-akseptabelt nivå). I noen utførelsesformer viser et
individ behandlet med forbindelsen ifølge oppfinnelsen aberrante urinsyrenivåer hvori
urinsyrenivåene i blod overstiger et medisinsk-akseptert område (dvs. hyperurikemi). I
noen utførelsesformer, viser et individ behandlet med forbindelsen ifølge oppfinnelsen
aberrante urinsyrenivåer hvori urinsyrenivåer i blodet overstiger 360 µmol/L (6 mg/dL)

for et hunnindivid eller 400 $\mu\text{mol/L}$ (6,8 mg/dL) for et hannindivid. I noen utførelsesformer viser et individ behandlet med forbindelsen ifølge oppfinnelsen aberrante urinsyrenivåer hvori urinsyrenivåene i urin overstiger et medisinsk-akseptert område (dvs. hyperurikosuri). I noen utførelsesformer viser et individ behandlet med forbindelsen ifølge oppfinnelsen aberrante urinsyrenivåer hvori urinsyrenivåer i urin overstiger 800 mg/dag (i et hannindivid) og større enn 750 mg/dag (i et hunnindivid).

I noen utførelsesformer viser et individ behandlet med forbindelsen ifølge oppfinnelsen (1) aberrante urinsyrenivåer, og (2) lider av en kardiovaskulær lidelse. I noen utførelsesformer viser et individ behandlet med forbindelsen ifølge oppfinnelsen (1) aberrante urinsyrenivåer, og (2) lider av en aneurisme; angina; aterosklerose; et slag; cerebrovaskulær sykdom; kongestiv hjertesvikt; koronar arteriesykdom; og/eller et myokardial infarkt. I noen utførelsesformer viser et individ behandlet med forbindelsen ifølge oppfinnelsen (1) aberrante urinsyrenivåer, og (2) viser (a) c-reaktivt protein (CRP) nivåer over omkring 3,0 mg/L; (b) homocysteinnivåer over omkring 15,9 mmol/L; (c) LDL nivåer over omkring 160 mg/dL; (d) HDL nivåer under omkring 40 mg/dL; og/eller (e) serum kreatininnivåer over omkring 1,5 mg/dL.

I noen utførelsesformer viser et individ behandlet med forbindelsen ifølge oppfinnelsen (1) aberrante urinsyrenivåer, og (2) lider av diabetes. I noen utførelsesformer viser et individ behandlet med forbindelsen ifølge oppfinnelsen (1) aberrante urinsyrenivåer, og (2) lider av Type I diabetes. I noen utførelsesformer viser et individ behandlet med forbindelsen ifølge oppfinnelsen (1) aberrante urinsyrenivåer, og (2) lider av Type II diabetes. I noen utførelsesformer viser et individ behandlet med forbindelsen ifølge oppfinnelsen (1) aberrante urinsyrenivåer, og (2) lider av et tap av betaceller i de Langerhanske øyer i bukspyttkjertelen. I noen utførelsesformer viser et individ behandlet med forbindelsen ifølge oppfinnelsen (1) aberrante urinsyrenivåer, og (2) lider av insulinresistens og/eller redusert insulinsensitivitet. I noen utførelsesformer viser et individ behandlet med forbindelsen ifølge oppfinnelsen (1) aberrante urinsyrenivåer, og (2) viser (a) et fastende plasmaglukosenivå ≥ 126 mg/dL; (b) et plasmaglukosenivå ≥ 200 mg/dL to timer etter en glukosetoleransetest; og/eller (c) symptomer på hyperglykemi og tilfeldige plasmaglukosenivåer ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/l).

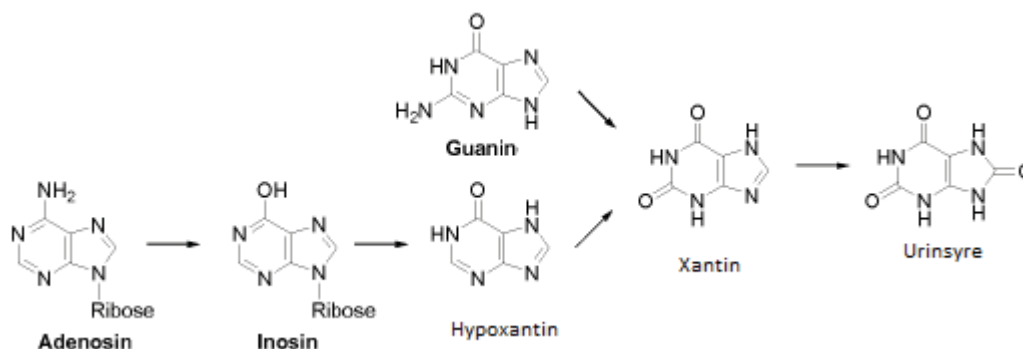
I noen utførelsesformer viser et individ behandlet med forbindelsen ifølge oppfinnelsen (1) aberrante urinsyrenivåer, og (2) lider av metabolsk syndrom. I noen utførelsesformer viser et individ behandlet med forbindelsen ifølge oppfinnelsen (1) aberrante urinsyrenivåer, og (2) lider av (a) diabetes mellitus, svekket glukosetoleranse, svekket fastende glukose og/eller insulinresistens, (b) minst to av (i) blodtrykk: $\geq 140/90$ mmHg; (ii) dyslipidemi: triglyserider (TG): $\geq 1,695$ mmol/L og høy-tetthet lipoprotein kolesterol (HDL-C) $\geq 0,9$ mmol/L (mann), $\geq 1,0$ mmol/L (kvinne); (iii) sentral obesitet: midje:hofte forhold $> 0,90$ (mann); $> 0,85$ (kvinne), og/eller kroppsmasseindeks > 30 kg/m²; og (iv) mikroalbuminuri: urinveis albuminekskresjonsforhold ≥ 20 mg/min eller

albumin:kreatinin forhold ≥ 30 mg/g. I noen utførelsesformer viser et individ behandlet med forbindelsen ifølge oppfinnelsen (1) aberrante urinsyrenivåer, og (2) lider av insulinresistens (dvs. de øvre 25 % av fastende insulinverdier blant ikke-diabetiske individer) og (b) minst to av (i) sentral obesitet: midjeomkrets ≥ 94 cm (menn), ≥ 80 cm (kvinner); (ii) dyslipidemi: TG $\geq 2,0$ mmol/L og/eller HDL-C $< 1,0$ mmol/L eller behandlet for dyslipidemi; (iii) hypertensjon: blodtrykk $\geq 140/90$ mmHg eller antihypertensiv medisinering; og (iv) fastende plasmaglukose $\geq 6,1$ mmol/L. I noen utførelsesformer viser et individ behandlet med forbindelsen ifølge oppfinnelsen (1) aberrante urinsyrenivåer, og (2) viser minst tre av (a) forhøyet midjeomkrets: Menn ≥ 40 tommer (menn) og ≥ 35 tommer (kvinner); (b) forhøyede triglyserider: ≥ 150 mg/dL; (c) redusert HDL: < 40 mg/dL (menn) og < 50 mg/dL (kvinner); (d) forhøyet blodtrykk: $\geq 130/85$ mm Hg eller anvendelse av medisinering for hypertensjon; og (e) forhøyet fastende glukose: ≥ 100 mg/dL (5,6 mmol/L) eller anvendelse av medisinering for hyperglykemi.

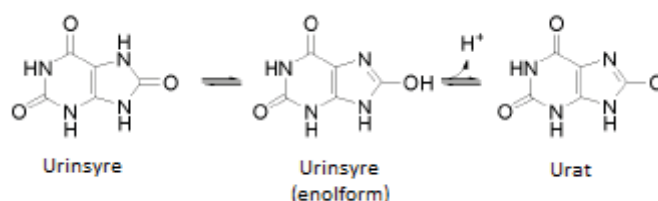
I noen utførelsesformer viser et individ behandlet med forbindelsen ifølge oppfinnelsen (1) aberrante urinsyrenivåer, og (2) lider av nyresykdom eller nyresvikt. I noen utførelsesformer viser et individ behandlet med forbindelsen ifølge oppfinnelsen (1) aberrante urinsyrenivåer, og (2) viser oliguri (reduisert urinproduksjon. I noen utførelsesformer viser et individ behandlet med forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse (1) aberrante urinsyrenivåer, og (2) produserer mindre enn 400 mL per dag av urin (voksne), produserer mindre enn 0,5 mL/kg/h av urin (barn), eller produserer mindre enn 1 mL/kg/h av urin (småbarn).

URINSYRE

I visse tilfeller blir puriner (adenin, guanin), avledet fra mat eller vevsomsatning (cellulære nukleotider undergår kontinuerlig omsetning), katabolisert i mennesker til deres endelige oksidasjonsprodukt, urinsyre. I visse tilfeller blir guanin oksidert til xantin, som i sin tur blir videre oksidert til urinsyre ved virkningen av xantinoksidase; adenosin blir omformet til inosin som blir videre oksidert til hypoxantin. I visse tilfeller, oksiderer xantinoksidase hypoxantin til xantin, og videre til urinsyre. I visse tilfeller, som del av den omvendte prosessen, gjenvinner enzymet hypoxantin-guanin fosforibosyltransferase (HGPRT) guanin og hypoxantin.



I visse tilfeller er keto-formen av urinsyre i likevekt med enol-formen som taper et proton ved fysiologisk pH for å danne urat. I visse tilfeller (f.eks. under serumbetingelser (pH 7,40, 37 °C)), blir omkring 98 % av urinsyre ionisert som mononatrium uratsaltet. I visse tilfeller er urat et sterkt reduserende middel og potent antioksidant. I mennesker kommer omkring halvparten av antioksidantkapasiteten av plasma fra urinsyre.



I visse tilfeller blir mest urinsyre oppløst i blod og passerer til nyrene, hvor den blir utsondret ved glomerulær filtrering og tubulær sekresjon. I visse tilfeller blir en betydelig fraksjon av urinsyre reabsorbert ved de renale tubuli. Én av de egenartede karakteristikkene ved urinsyretransportsystemet er at, selv om nettoaktiviteten av tubulær funksjon er reabsorpsjon av urinsyre, blir molekylet både utsondret og reabsorbert i løpet av dets passasje gjennom nefronet. I visse tilfeller, dominerer reabsorpsjon i S1 og S3 segmentene av den proksimal tubulus, og sekresjon dominerer i S2 segmentet. I visse tilfeller resulterer den bidireksjonale transporten i legemidler som inhiberer urinsyretransport som reduserer, snarere enn øker, ekskresjonen av urinsyre, noe som setter deres terapeutiske nytte i fare. I visse tilfeller er normale urinsyrenivåer i voksne mennesker (5,1 +/- 0,93 mg/dL) nær grensene for uratløselighet (~7 mg/dL ved 37 °C), som skaper en ømfintlig fysiologisk uratbalanse. I visse tilfeller er det normale urinsyreområdet for kvinner omtrent 1 mg/dL under det mannlige området.

HYPERURIKEMI

I visse tilfeller er hyperurikemi kjennetegnet ved blodnivåer av urinsyre som er høyere enn normalt, vedvarende over lange tidsperioder. I visse tilfeller, kan økede blod uratnivåer være på grunn av forsterket urinsyreproduksjon (~10-20 %) og/eller redusert renal ekskresjon (~80-90 %) av urinsyre. I visse tilfeller kan årsaker til hyperurikemi inkludere:

- Obesitet/vektøkning
- Overdreven alkoholbruk

- Overdrevent diettmessig purininntak (matvarer slik som skalldyr, fiskerogn, kamskjell, erter, linser, bønner og rødt kjøtt, spesielt innmat - hjerner, nyrer, innvoller, lever)
- Visse medisineringer, som inkluderer lav-dose aspirin, diuretika, niacin, cyklosporin, pyrazinamid, etambutol, noen legemidler mot høyt blodtrykk og noen kreft kjemoterapeutika, immunosuppressive og cytotoxiske midler
- Spesifikke sykdomstilstander, spesielt de assosiert med en høy celleomsetningsrate (så som ondartethet, leukemi, lymfom eller psoriasis), og også som inkluderer høyt blodtrykk, hemoglobinlidelser, hemolytisk anemi, sigdcelleanemi, ulike nefropatier, myeloproliferative og lymfoproliferative lidelser, hyperparatyroidisme, nyresykdom, tilstander assosiert med insulinresistens og diabetes mellitus, og i transplantatmottakere, og muligens hjertesykdom
- Arvelige enzymdefekter
- Abnormal nyrefunksjon (f.eks. øket ATP omsetning, redusert glomerulær uratfiltrering)
- Eksponering for bly (blyforgiftning eller "blyindusert gikt")

I visse tilfeller kan hyperurikemi være asymptomatisk, selv om det er assosiert med de følgende tilstander:

- Gikt
- Giktisk artritt
- Urinsyrestein i urinveien (uroлитiasis)
- Avsetninger av urinsyre i det myke vevet (tofi)
- Avsetninger av urinsyre i nyrene (urinsyre nefropati)
- Svekket nyrefunksjon, som muligens fører til kronisk og akutt nyresvikt

GIKT

Prevalens

Insidensen av gikt har øket over de siste to tiårene og rammer, i USA, så mye som 2,7 % av befolkningen på 20 år og eldre, totalt over 5,1 millioner voksne amerikanere. Gikt er vanligere hos menn enn kvinner, (3,8 % eller 3,4 millioner menn vs. 1,6 % eller 1,7 millioner kvinner), og rammer typisk menn i 40- og 50-årene (selv om giktanfall kan forekomme etter puberteten som ser en økning i urinsyrenivåer). En økning i prevalens av gikt fra 2,9 til 5,2 per 1000 i tidsperioden 1990 til 1999 ble observert, hvor det meste av økningen forekommer hos de over 65 års alder. Giktanfall er vanligere hos kvinner etter menopausen. I visse tilfeller er gikt én av de mest vanlige formene for artritt, og svarer for omtrent 5 % av alle artritttilfeller. I visse tilfeller forekommer nyresvikt og urolitiasis i 10-18 % av individer med gikt og er vanlige kilder til sykdom og dødelighet fra sykdommen.

Viktigste årsaker

I de fleste tilfeller er gikt assosiert med hyperurikemi. I visse tilfeller utsondrer individer som lider av gikt omtrent 40 % mindre urinsyre enn individer som ikke har gikt for hvilke som helst gitte plasmauratkonsentrasjoner. I visse tilfeller øker uratnivåer inntil metningspunktet blir nådd. I visse tilfeller forekommer utfelling av uratkrystaller når metningspunktet er nådd. I visse tilfeller dannes disse harde, krystalliserte avsetningene (tofi) i leddene og huden, og forårsaker leddinflammasjon (artritt). I visse tilfeller blir det gjort avsetninger i leddvæsken (synovial fluid) og/eller leddhinne (synovialhinne). Vanlige områder for disse avsetningene er stortåen, føtter, ankler og hender (mindre vanlige områder inkluderer ørene og øynene). I visse tilfeller blir huden rundt et rammet ledd rød og blank mens det rammede området er ømt og smertefullt å berøre. I visse tilfeller øker giktanfall i frekvens. I visse tilfeller fører ubehandlede akutte giktanfall til permanent leddskade og uførhet. I visse tilfeller fører vevsavsetning av urat til: akutt inflammatorisk artritt, kronisk artritt, avsetning av uratkrystaller i nyreparenkym og urolitiasis. I visse tilfeller øker insidensen av giktisk artritt 5 ganger i individer med serumuratnivåer på 7 til 8,9 mg/dL og opp til 50 ganger i individer med nivåer > 9 mg/dL (530 µmol/L). I visse tilfeller utvikler individer med gikt nyreinsuffisiens og siste stadium nyresykdom (dvs. "giktisk nefropati"). I visse tilfeller er giktisk nefropati kjennetegnet ved en kronisk interstitiell nefropati, som blir fremmet ved medullær avsetning av mononatriumurat.

I visse tilfeller, inkluderer gikt smertefulle anfall av akutt, monartikulær, inflammatorisk artritt, avsetning av uratkrystaller i ledd, avsetning av uratkrystaller i nyreparenkym, urolitiasis (dannelse av stein i urinveien), og nefrolitiasis (dannelse av nyresteiner). I visse tilfeller forekommer sekundær gikt i individer med kreft, spesielt leukemi, og de med andre blodlidelser (f.eks. polycytemi, myeloid metaplasi, etc).

Symptomer

I visse tilfeller, utvikler anfall av gikt seg svært hurtig, ofte forekommer det første anfallet på natten. I visse tilfeller inkluderer symptomer plutselig, kraftig leddsmerte og ekstrem ømhet i leddområdet, leddopphovning og blank rød eller lilla hud rundt leddet. I visse tilfeller er anfallene sjeldne og varer 5-10 dager, uten symptomer mellom episodene. I visse tilfeller er anfallene oftere og kan vare lengre, spesielt hvis lidelsen ikke er kontrollert. I visse tilfeller skader episoder de(t) rammede leddet(ene) og resulterer i stivhet, opphovning, begrenset bevegelse og/eller vedvarende mild til moderat smerte.

Behandling

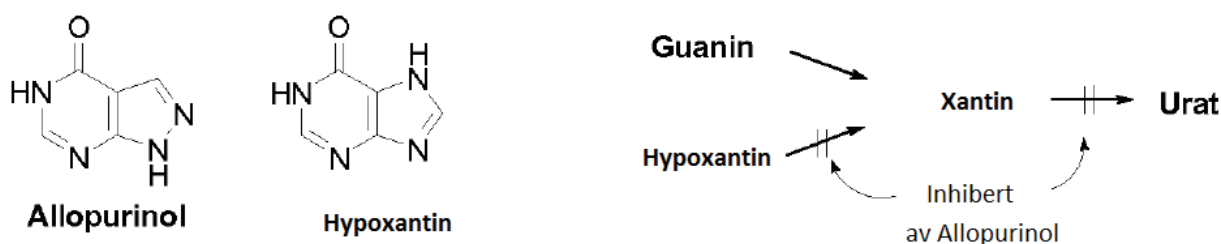
I visse tilfeller blir gikt behandlet ved å senke produksjonen av urinsyre. I visse tilfeller blir gikt behandlet ved å øke ekskresjonen av urinsyre. I visse tilfeller blir gikt

behandlet ved URAT 1, xantinoksidase, xantindehydrogenase, xantinoksidoreduktase, en purin nukleosid fosforylase (PNP) inhibitor, en urinsyretransportør (URAT) inhibitor, en glukosetransportør (GLUT) inhibitor, en GLUT-9 inhibitor, en oppløst stoff bærerfamilie 2 (fremmet glukosetransportør), medlem 9 (SLC2A9) inhibitor, en organisk anion transportør (OAT) inhibitor, en OAT-4 inhibitor eller kombinasjoner derav. Generelt er målene med giktbehandling å i) redusere smerten, opphovningen og varigheten av et akutt anfall, og ii) forhindre fremtidige anfall og leddskade. I visse tilfeller blir giktanfall vellykket behandlet ved anvendelse av en kombinasjon av behandlinger. I visse tilfeller er gikt én av de mest behandelbare formene av artritt.

i) Behandling av giktanfallet. I visse tilfeller kan smerten og opphovningen assosiert med et akutt anfall av gikt bli tatt fatt i med medisineringslik som acetaminofen, steroider, ikke-steroid anti-inflammatoriske legemidler (NSAIDs), adrenokortikotropisk hormon (ACTH) eller colchicin. I visse tilfeller kontrollerer riktig medisineringslik gikt innen 12 til 24 timer og behandling blir stoppet etter noen få dager. I visse tilfeller blir medisineringslik anvendt i forbindelse med hvile, øket fluidinntak, is-pakker, heving og/eller beskyttelse av de(t) rammede området/ene. I visse tilfeller vil de tidligere nevnte behandlingene ikke forhindre tilbakevendende anfall og de vil ikke påvirke de underliggende lidelsene av abnormal urinsyremetabolisme.

ii) Forhindring av fremtidige anfall. I visse tilfeller er det å redusere serum urinsyrenivåer under metningsnivået målet for å forhindre videre giktanfall. I noen tilfeller blir dette oppnådd ved å senke urinsyreproduksjon (f.eks. allopurinol), eller øke urinsyreekskresjon med urikosuriske midler (f.eks. probenecid, sulfinpyrazon, benzbromaron).

I visse tilfeller inhiberer *allopurinol*, urinsyredannelse, noe som resulterer i en reduksjon i både serum- og urin-urinsyrenivåene og blir fullstendig effektiv etter 2 til 3 måneder.



I visse tilfeller er allopurinol en strukturell analog av hypoxantin, (avviker bare i transposisjonen av karbon- og nitrogenatomene ved posisjonene 7 og 8), som inhiberer virkningen av xantinoksidase, enzymet ansvarlig for omformingen av hypoxantin til xantin, og xantin til urinsyre. I visse tilfeller blir det metabolisert til den tilsvarende xantinanalogen, alloxantin (oksyapurinol), som også er en inhibitor av xantinoksidase. I visse tilfeller er alloxantin, selv om den er kraftigere i inhibering av xantinoksidase,

mindre farmasøytisk akseptabel på grunn av lav oral biologisk tilgjengelighet. I visse tilfeller har det blitt rapportert fatale reaksjoner med Allopurinol på grunn av hypersensitivitet, benmargssuppresjon, hepatitt og vaskulitt. I visse tilfeller, kan forekomsten av bivirkninger være totalt 20 % av alle individer behandlet med legemidlet.

5 Behandling for lidelser av urinsyremetabolisme har ikke utviklet seg signifikant i de følgende to tiårene siden introduksjonen av allopurinol.

I visse tilfeller øker *Urikosuriske midler* (f.eks. probenecid, sulfinpyrazon, og benzbromaron) urinsyresekresjon. I visse tilfeller forårsaker probenecid en økning i urinsyresekresjon ved de renale tubuli og mobiliserer, når den anvendes kronisk, kroppslagre av urat. I visse tilfeller mislykkes 25-50 % av individer behandlet med probenecid i å oppnå reduksjon av serum urinsyrenivåer < 6 mg/dL. I visse tilfeller resulterer insensitivitet til probenecid fra legemiddelintoleranse, ledsagende salicylatinntak, og nyresvekkelse. I visse tilfeller utvikler en tredjedel av individene intoleranse til probenecid. I visse tilfeller vil administrering av urikosuriske midler også resultere i urinstein, gastrointestinal obstruksjon, gulsott og anemi.

BLYFORGIFTNING ELLER "BLYINDUSERT GIKT"

I visse tilfeller, resulterer overdreven eksponering for bly (blyforgiftning eller "plumbisme") i "blyindusert gikt," en bly-indusert hyperurikemi på grunn av blyinhibering av tubulær urattransport som forårsaker redusert nyresekresjon av urinsyre. I visse tilfeller lider mer enn 50 % av individer som lider av bly-nefropati også av gikt. I visse tilfeller, forekommer akutte anfall av blyindusert gikt i kneet oftere enn stortåen. I visse tilfeller er nyresykdom hyppigere og mer alvorlig i blyindusert gikt enn i primær gikt. I visse tilfeller består behandling av å ekskludere individet fra videre eksponering for bly, anvendelsen av kompleksdannere for å fjerne bly, og kontroll av akutt giktisk artritt og hyperurikemi. I visse tilfeller er blyindusert gikt kjennetegnet ved mindre hyppige anfall enn primær gikt. I visse tilfeller forekommer bly-assosiert gikt i pre-menopausale kvinner, en uvanlig forekomst i ikke bly-assosiert gikt.

LESCH-NYHAN SYNDROM

I visse tilfeller rammer Lesch-Nyhan syndrom (LNS eller Nyhans syndrom) omkring én av 100.000 levende fødte. I visse tilfeller er LNS forårsaket av en genetisk mangel på enzymet hypoxantin-guanin fosforibosyltransferase (HGPRT). I visse tilfeller er LNS en X-linket recessiv sykdom. I visse tilfeller er LNS til stede ved fødselen hos guttebabyer. I visse tilfeller fører lidelsen til alvorlig gikt, dårlig muskelkontroll, og moderat mental utviklingshemning, som opptrer i det første leveåret. I visse tilfeller resulterer lidelsen også i selvskadende adferd (f.eks. biting i leppe og finger, dunking av hodet) som begynner i det andre leveåret. I visse tilfeller resulterer lidelsen også i gikt-lignende opphovning i leddene og alvorlige nyreproblemer. I visse tilfeller fører lidelsen

til nevrologiske symptomer inkludert ansiktsgrimaser, ufrivillige rykninger, og gjentatte bevegelser av armene og beina lignende de sett i Huntingtons sykdom. Prognosen for individer med LNS er dårlig. I visse tilfeller er forventet levetid for et ubehandlet individ med LNS mindre enn omkring 5 år. I visse tilfeller er forventet levetid for et behandlet individ med LNS mer enn omkring 40 års alder.

HYPERURIKEMI OG ANDRE SYKDOMMER

I visse tilfeller blir hyperurikemi funnet i individer med kardiovaskulær sykdom (CVD) og/eller nyresykdom. I visse tilfeller blir hyperurikemi funnet i individer med prehypertensjon, hypertensjon, øket proksimal natrium reabsorpsjon, mikroalbuminuri, proteinuri, nyresykdom, obesitet, hypertriglyseridemi, lav høy-tetthet lipoprotein kolesterol, hyperinsulinemi, hyperleptinemi, hypoadiponektinemi, perifer, karotid og koronar arteriesykdom, aterosklerose, kongenital hjertesvikt, slag, tumor lysis syndrom, endotelial dysfunksjon, oksidativt stress, forhøyede reninnivåer, forhøyede endotelinnivåer og/eller forhøyet C-reaktivt protein nivåer. I visse tilfeller blir hyperurikemi funnet i individer med obesitet (f.eks. sentral obesitet), høyt blodtrykk, hyperlipidemi og/eller svekket fastende glukose. I visse tilfeller blir hyperurikemi funnet i individer med metabolsk syndrom. I visse tilfeller er giktisk artritt indikerende for en øket risiko for akutt myokardial infarkt. I noen utførelsesformer er administrering av forbindelsene beskrevet heri til et individ nyttig for å redusere sannsynligheten for en klinisk hendelse assosiert med en sykdom eller tilstand knyttet til hyperurikemi, som inkluderer, men ikke er begrenset til, prehypertensjon, hypertensjon, øket proksimal natrium reabsorpsjon, mikroalbuminuri, proteinuri, nyresykdom, obesitet, hypertriglyseridemi, lav høy-tetthet lipoprotein kolesterol, hyperinsulinemi, hyperleptinemi, hypoadiponektinemi, perifer, karotid og koronar arteriesykdom, aterosklerose, kongenital hjertesvikt, slag, tumor lysis syndrom, endotelial dysfunksjon, oksidativt stress, forhøyede reninnivåer, forhøyede endotelinnivåer og/eller forhøyede C-reaktivt proteinnivåer.

Én utførelsesform tilveiebringer forbindelsen ifølge oppfinnelsen for anvendelse i behandling av eller forhindring en tilstand kjennetegnet ved abnormale vevs- eller organnivåer av urinsyre i et individ. En annen utførelsesform tilveiebringer anvendelsen hvori tilstanden er gikt, et tilbakevendende giktanfall, giktisk artritt, hyperurikemi, hypertensjon, en kardiovaskulær sykdom, koronar hjertesykdom, Lesch-Nyhan syndrom, Kelley-Seegmiller syndrom, nyresykdom, nyresteiner, nyresvikt, leddinflammasjon, artritt, urolitiasis, blyforgiftning, hyperparatyroidisme, psoriasis, sarkoidose, hypoxantinguanin fosforibosyltransferase (HPRT) mangel eller en kombinasjon derav. En annen utførelsesform tilveiebringer anvendelsen hvori tilstanden er gikt.

En annen utførelsesform tilveiebringer anvendelsen som videre omfatter å administrere et andre middel effektivt for behandlingen av gikten. En annen utførelsesform tilveiebringer anvendelsen hvori det andre midlet er en xantinoksidase inhibitor. En

annen utførelsesform tilveiebringer anvendelsen hvori det andre midlet er allopurinol, febuxostat eller kombinasjoner derav.

I noen utførelsesformer blir forbindelsen ifølge oppfinnelsen administrert til et individ som lider av en sykdom eller tilstand som krever behandling med en forbindelse som er et diuretikum. I noen utførelsesformer blir forbindelsen ifølge oppfinnelsen administrert til et individ som lider av en sykdom eller tilstand som krever behandling med en forbindelse som er et diuretikum, hvori diuretikumet forårsaker renal retensjon av urat. I noen utførelsesformer er sykdommen eller tilstanden kongestiv hjertesvikt eller essensiell hypertensjon.

I noen utførelsesformer er administrering av forbindelsen ifølge oppfinnelsen til et individ nyttig for å forbedre bevegelighet eller forbedre livskvalitet.

I noen utførelsesformer er administrering av forbindelsen ifølge oppfinnelsen til et individ nyttig for å behandle eller redusere bivirkningene av kreftbehandling.

I noen utførelsesformer er administrering av forbindelsen ifølge oppfinnelsen til et individ nyttig for å redusere nyretoksisitet av cis-platin.

Kits

Forbindelsene, sammensetningene og fremgangsmåtene beskrevet heri tilveiebringer kits for behandlingen av lidelser, slik som de beskrevet heri. Disse kitene omfatter en forbindelse, forbindelser eller sammensetninger beskrevet heri i en beholder og, eventuelt, instruksjoner som lærer anvendelsen av kitet i henhold til de ulike fremgangsmåtene og tilnærmelsene beskrevet heri. Slike kits kan også inkludere informasjon, slik som vitenskapelige litteraturreferanser, pakningsinnleggsmaterialer, resultater av kliniske forsøk, og/eller oppsummeringer av disse og lignende, som indikerer eller etablerer aktivitetene og/eller fordelene av sammensetningen, og/eller som beskriver dosering, administrering, bivirkninger, legemiddelvekselvirkninger, eller annen informasjon som er nyttig for den som tilbyr helsetjenester. Slik informasjon kan være basert på resultatene av ulike studier, for eksempel, studier som anvender forsøksdyr som involverer in vivo modeller og studier basert på humane kliniske forsøk. Kits beskrevet heri kan være tilveiebrakt, markedsført og/eller promotert til helseleverandører, som inkluderer leger, sykepleiere, farmasøyter, formulerende offisineller (formulary officials), og lignende. Kits kan også bli markedsført direkte til forbrukeren.

Forbindelsene beskrevet heri kan bli utnyttet for diagnostikk og som forsøksreagenser. For eksempel kan forbindelsene beskrevet heri, enten alene eller i kombinasjon med andre forbindelser, bli anvendt som verktøyer i differensielle og/eller kombinatoriske analyser for å belyse ekspresjonsmønstre av gener uttrykt innen celler og vev. Som ett ikke-begrensende eksempel, blir ekspresjonsmønstre innen celler eller vev behandlet med én eller flere forbindelser sammenlignet med kontrollceller eller vev som ikke er behandlet med forbindelser og de produserte mønstrene blir analysert for differensielle

nivåer av genekspressjon som de tilhører, for eksempel, sykdomsassosiasjon, signaleringsvei, cellulær lokalisering, ekspressjonsnivå, størrelse, struktur eller funksjon av de undersøkte genene. Disse analysene kan bli utført på stimulerte eller ustimulerte celler og i nærværet eller fraværet av andre forbindelser som påvirker ekspressjonsmønstre.

5 Ut over å være nyttige for behandling av mennesker, er forbindelsene og formuleringene ifølge foreliggende oppfinnelse også nyttige for veterinærbehandling av selskapsdyr, eksotiske dyr og gårdsdyr, som inkluderer pattedyr, gnagere og lignende. Mer foretrukne dyr inkluderer hester, hunder og katter.

Eksemplene og preparatene tilveiebrakt under illustrerer og eksemplifiserer videre
10 forbindelsene beskrevet heri og fremgangsmåter for fremstilling av slike forbindelser. Det skal bli forstått at omfanget av foreliggende oppfinnelse ikke er begrenset på noen måte ved omfanget av de følgende eksemplene og preparatene. I de følgende eksemplene eksisterer molekyler med et enkelt chiralt senter, med mindre det er anført på annen måte, som en racemisk blanding. De molekylene med to eller flere chirale sentere eksisterer,
15 med mindre det er anført på annen måte, som en racemisk blanding av diastereomerer. Enslige enantiomerer/diastereomerer kan bli oppnådd ved fremgangsmåter kjent for fagpersonene.

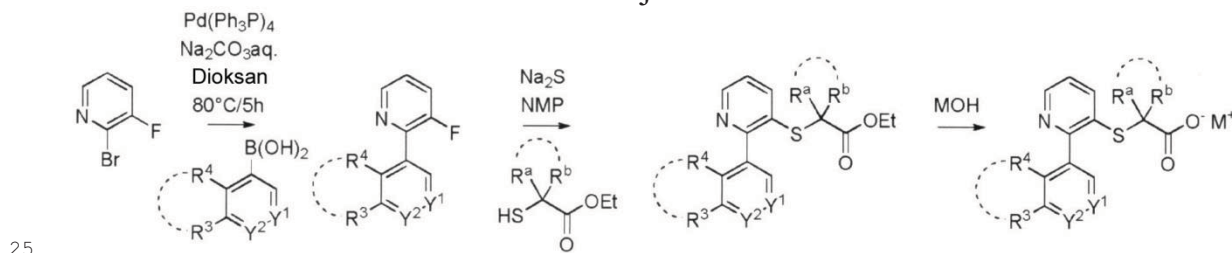
REFERANSEEKSEMPLER

20 I. Kjemiske synteser

Eksempel 1: Fremstilling av forbindelser med formel (I-A)

Forbindelser med formel (I-A) kan bli fremstilt i henhold til de generelle skjemaene vist under:

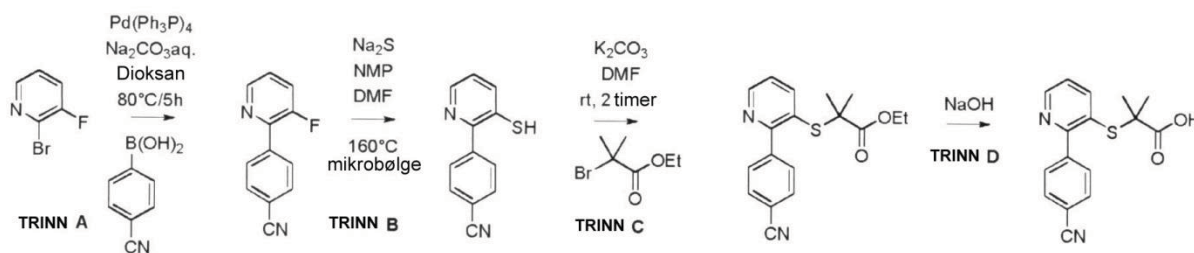
Skjema I-A-a



Skjema I-A-b:



Eksempel 1A: 2-(3-(4-Cyanofenyl)pyridin-3-yltio)-2-metylpropansyre



Trinn A: 4-(3-Fluorpyridin-2-yl)benzonitril

En blanding av 2-brom-3-fluorpyridin (1,05 g, 6,0 mmol), 4-cyanofenylboronsyre (0,882 g, 6,0 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,138 g, 0,12 mmol) og vandig natriumkarbonatløsning (2 M, 6 mL), i dioksan (6 mL) ble avgasset i 15 minutter. Blandingen ble forseglet, varmet til 80 °C i 12 timer, vasket med vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over magnesiumsulfat, konsentrert og rensset ved kromatografi for å gi 4-(3-fluorpyridin-2-yl)benzonitril (1,16 g, 89 %).

Trinn B: 4-(3-Merkaptopyridin-2-yl)benzonitril

En blanding av 4-(3-fluorpyridin-2-yl)benzonitril (0,198 g, 1,0 mmol), Na₂S (0,39 g, 5 mmol), N-metylmorfolin (0,5 mL) og DMF (2 mL) ble varmet til 160 °C under mikrobølgebestråling i 30 minutter. Etter at reaksjonen var fullført, ble blandingen vasket med vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over MgSO₄, konsentrert og rensset ved kromatografi for å gi 4-(3-mercaptopyridin-2-yl)benzonitril (0,18 g, 85 %).

Trinn C: Etyl 2-(2-(4-cyanofenyl)pyridin-3-yltio)-2-metylpropanoat

En blanding av 4-(3-mercaptopyridin-2-yl)benzonitril (0,18 g, 0,85 mmol), etyl 2-brom-2-metylpropanoat (0,195 g, 1 mmol) og K₂CO₃ (0,138 g, 1,0 mmol) i DMF (2 mL) ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Etter at reaksjonen var fullført, ble reaksjonsblandingen vasket med vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over MgSO₄, konsentrert og rensset ved kromatografi for å gi etyl 2-(2-(4-cyanofenyl)pyridin-3-yltio)-2-metylpropanoat (0,137 g, 49 %).

Trinn D: 2-(2-(4-Cyanofenyl)pyridin-3-yltio)-2-metylpropansyre

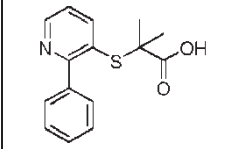
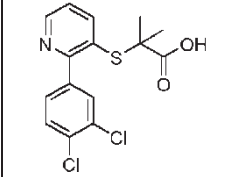
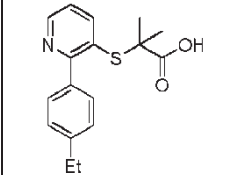
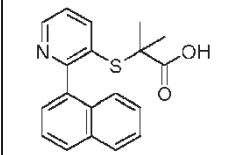
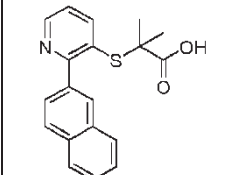
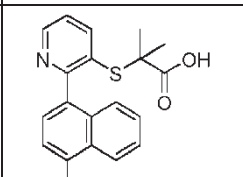
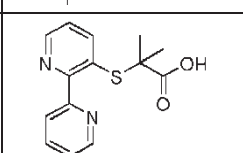
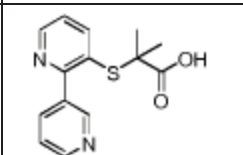
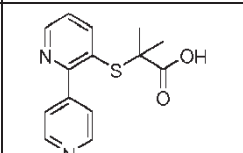
En blanding av etyl 2-(2-(4-cyanofenyl)pyridin-3-yltio)-2-metylpropanoat (0,137 g, 0,42 mmol), vandig natriumhydroksidløsning (1M, 1 mL) og metanol (2 mL) ble omrørt ved 60 °C i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert for å fjerne metanol, surgjort og filtrert for å oppnå 2-(2-(4-cyanofenyl)pyridin-3-yltio)-2-metylpropansyre som et hvitt pulver (0,121 g, 96 %).

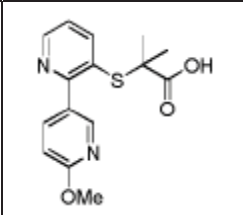
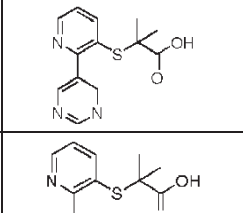
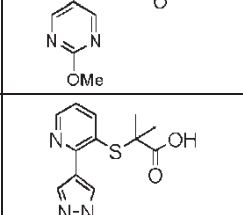
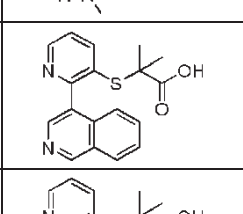
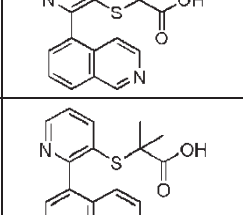
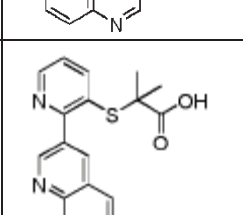
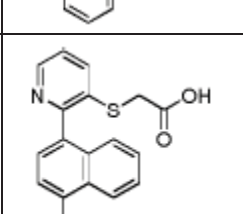
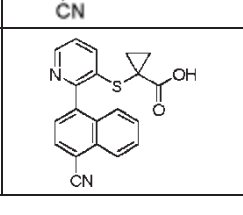


¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) 12,72 (bs, COOH), 8,71 ((d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,04 (dd, *J* = 6,4, 3,2 Hz, 1H), 1,22 (s, 6H).

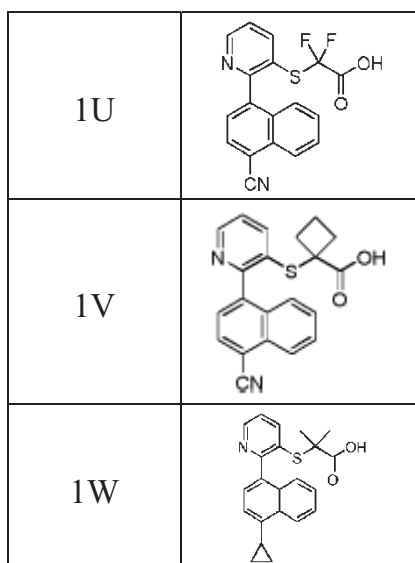
m/z (M+1) 298,99

Eksempler 1B-1V

5 Forbindelsene i tabellen under blir fremstilt i henhold til prosedyrene beskrevet i eksempel 1A.

Eksempel	Struktur
1B	
1C	
1D	
1E	
1F	
1G	
1H	
1I	
1J	

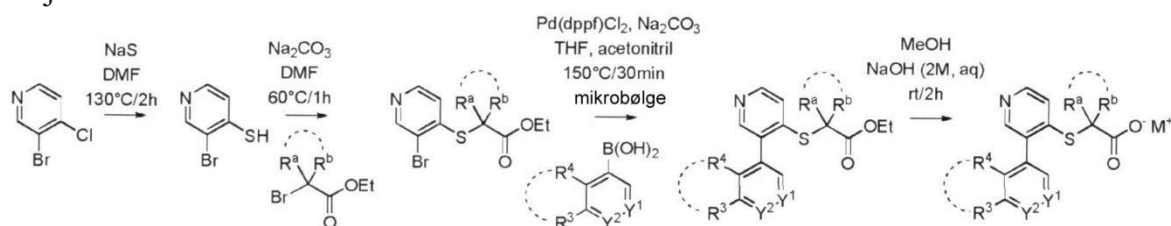
1K	
1L	
1M	
1N	
1O	
1P	
1Q	
1R	
1S	
1T	



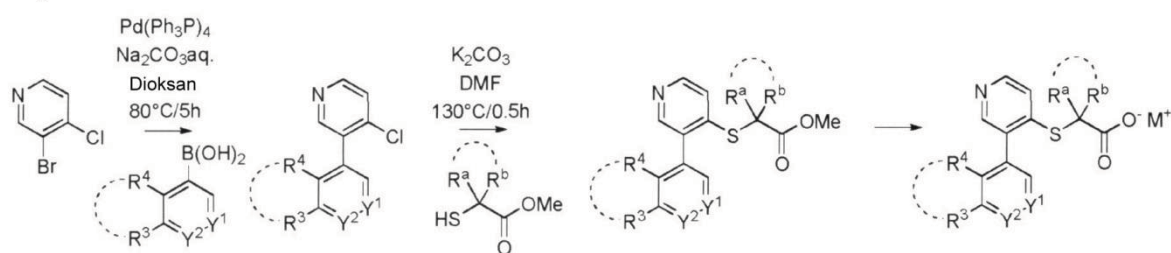
Eksempel 2: Fremstilling av forbindelser med formel (I-B)

Forbindelser med formel (I-B) kan bli fremstilt i henhold til de generelle skjemaene vist under:

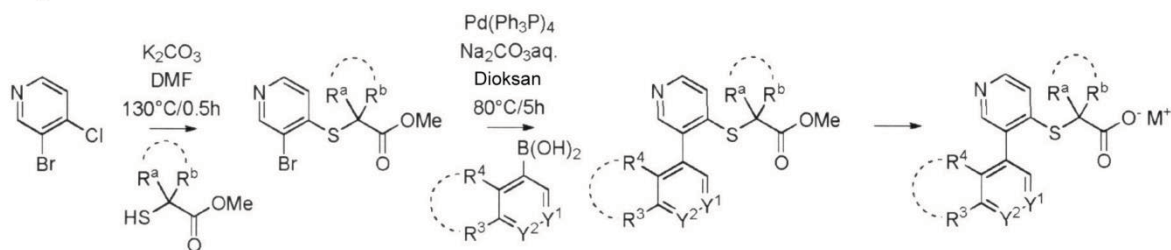
5 Skjema I-B-a:



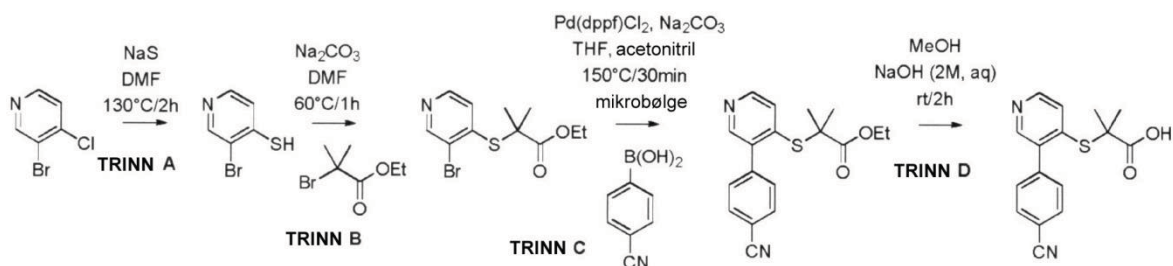
Skjema I-B-b:



Skjema I-B-c:



Eksempel 2A: 2-(3-(4-Cyanofenyl)pyridin-4-yltio)-2-metylpropansyre



Trinn A: 3-Brompyridin-4-tiol

En blanding av 3-brom-4-klorpyridin (10,0 g, 52 mmol) og natriumsulfid (12,2 g, 156 mmol) i DMF (100 mL) ble omrørt ved 130 °C i 2 timer. Mens reaksjonen ble kjølt i et isvannbad, ble vandig HCl (6N, 45 mL) tilsatt dråpevis med kraftig omrøring. Den resulterende gule pastaen ble konsentrert ved anvendelse av rotasjonsfordamping på et vannbad (80 °C) til tørrhet. Det resulterende gule faststoffet ble ekstrahert med metanol (4x50 mL), og de kombinerte ekstraktene konsentrert for å gi et gult faststoff (9,5 g, 96 %).

Trinn B: Etyl 2-(3-brompyridin-4-yltio)-2-metylpropanoat

En blanding av 3-brompyridin-4-tiol (trinn A, 4,75 g, 25 mmol), etyl 2-bromisobutyrat (9,75 g, 50 mmol) og natriumkarbonat (7,95 g, 75 mmol) i DMF (50 mL) ble omrørt ved 60 °C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom vann (100 mL) og etylacetat (100 mL). Det organiske laget ble vasket med vann (2x100 mL) og mettet natriumklorid (100 mL). De vandige vaskeløsningene ble tilbakeekstrahert med etylacetat (2x100 mL). De kombinerte organiske lagene ble tørket over natriumsulfat, konsentrert og renset ved normal fase kromatografi (en gradient på 0-25 % etylacetat i heksan) for å gi etyl 2-(3-brompyridin-4-yltio)-2-metylpropanoat som en blek gul olje (6,6 g, 88 %).

Trinn C: Etyl 2-(3-(4-cyanofenyl)pyridin-4-yltio)-2-metylpropanoat

Til en blanding av 4-cyanofenylboronsyre (49 mg, 0,33 mmol) og Pd(dppf)Cl₂ (9 mg, 5 mol-%) ble det tilsatt en løsning av nylig renset etyl 2-(3-brompyridin-4-yltio)-2-metylpropanoat fra (trinn B, 67 mg, 0,22 mmol) i THF (1 mL), acetonitril (0,5 mL) og natriumkarbonat (1M vandig, 0,5 mL). Den resulterende blandingen ble avgasset ved nitrogenbobling i 1 minutt, og så varmet til 150 °C i 30 minutter under mikrobølgebestråling. Blandingen ble lastet på en 5 g ISCO beladningspatron og eluert med en gradient av 0-100 % etylacetat i heksan på en 12 g ISCO kolonne for å gi etyl 2-(3-(4-cyanofenyl)pyridin-4-yltio)-2-metylpropanoat (0,049 g, 70 %).

Trinn D: 2-(3-(4-cyanofenyl)pyridin-4-yltio)-2-metylpropansyre

Til etyl 2-(3-(4-cyanofenyl)pyridin-4-yltio)-2-metylpropanoat (trinn C, 49 mg, 0,15 mmol) ble det tilsatt metanol (0,8 mL), og natriumhydroksid (2 M vandig, 0,8 mL). Den resulterende blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 2 timer. Volumet ble

redusert (~0,8 mL) ved rotasjonsfordampning. Til resten ble det tilsatt HCl (6 N vandig) med omrøring inntil pH nådde 6, som resulterer i dannelsen av et hvitt bunnfall, som ble isolert ved filtrering. Faststoffet ble vasket med vann (6x1 mL), lufttørket i 1 time og tørket under vakuum (P₂O₅) over natten for å gi et hvitt pulver (28 mg, 64 %).

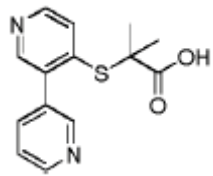
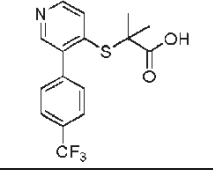
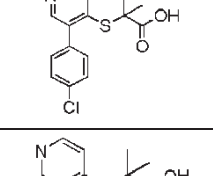
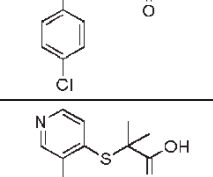
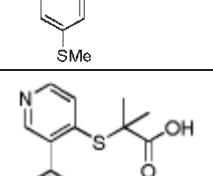
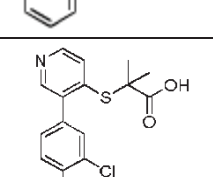
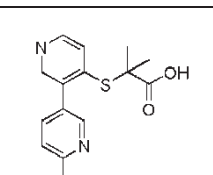
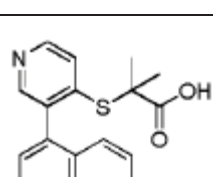

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,46 (s, 6 H) 7,44 (d, *J*=5,39 Hz, 1 H) 7,60 - 7,70 (m, 2 H) 7,98 (d, *J*=8,29 Hz, 2 H) 8,44 (s, 1 H) 8,56 (d, *J*=5,18 Hz, 1 H) 13,14 (br. s., 1 H). MS (m/z), M+1, 299.

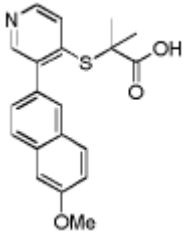
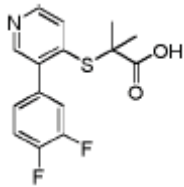
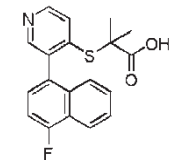
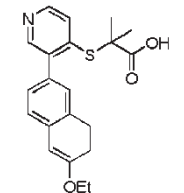
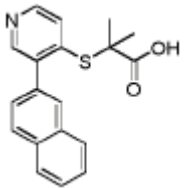
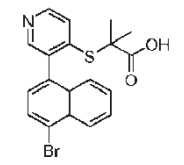
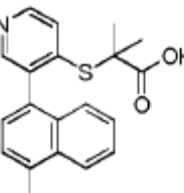
Eksempler 2B-2JJJ

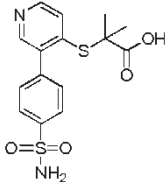
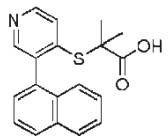
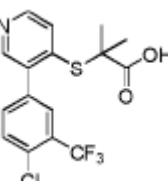
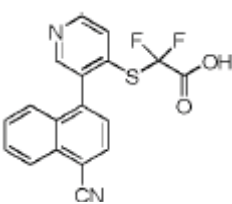
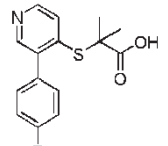
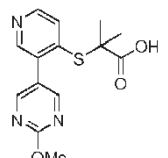
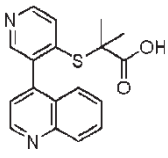
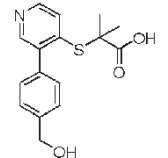
10 Forbindelsene i tabellen under ble fremstilt i henhold til prosedyren beskrevet i eksempel 2A.

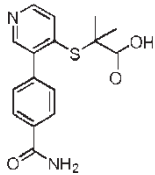
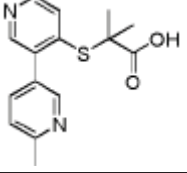
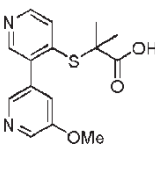
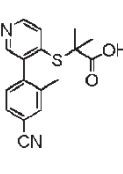
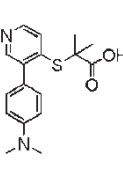
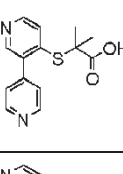
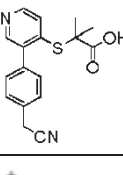
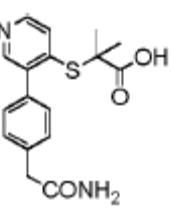
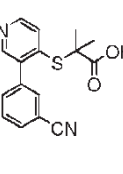
Eksempel	Struktur	¹ H NMR δ ppm (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	MS (m/z) M+1
2B		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 25 °C) 8,77 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,91 (dd, <i>J</i> = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 7,68-7,80 (m, 3H), 7,61 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H).	321,07
2C		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 25 °C) 13,22 (bs, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,34-8,39 (m, 2H), 8,02 (dd, <i>J</i> = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 7,74-7,79 (m, 2H), 7,60 (dd, <i>J</i> = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,44-7,53 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,54 (s, 3H).	349,14
2D		0,37 - 0,49 (m, 2 H) 0,49 - 0,60 (m, 2 H) 1,50 (s, 6 H) 2,12 - 2,27 (m, 1H) 7,50 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1 H) 7,68 (d, <i>J</i> =8,09 Hz, 2 H) 7,93 (d, <i>J</i> =8,29 Hz, 2 H) 8,08 (br. s., 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,60 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1 H)	393
2E		1,58 (s, 6 H) 4,32 (s, 3 H) 6,82 - 6,87 (m, 1 H) 6,89 (d, <i>J</i> =2,07 Hz, 1H) 6,91 - 6,96 (m, 1 H) 7,38 - 7,41 (m, 1H) 7,41 - 7,42 (m, 1H) 7,54 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H) 8,22 (s, 1H) 8,31 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H)	318

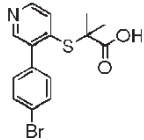
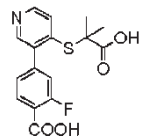
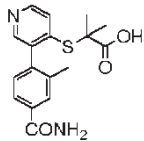
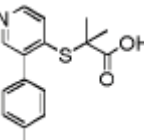
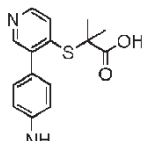
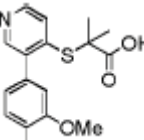
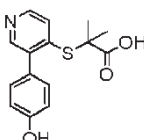
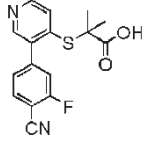
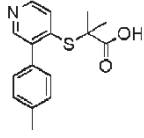
2F		1,46 (s, 6 H) 7,51 (d, $J=5,39$ Hz, 1H) 7,66-7,77 (m, 1H) 7,87 (ddd, $J=8,34, 6,89, 1,55$ Hz, 1 H) 8,11 (t, $J=8,60$ Hz, 2 H) 8,46 (d, $J=2,07$ Hz, 1 H) 8,55 - 8,65 (m, 2 H) 8,94 (d, $J=2,28$ Hz, 1 H) 13,16 (s, 1 H)	325
2G		1,56 (s, 6 H) 7,21 (dd, $J=8,81, 2,38$ Hz, 1H) 7,31 (d, $J=2,49$ Hz, 1 H) 7,48 (dd, $J=8,40, 1,76$ Hz, 1 H) 7,60 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 7,85 (t, $J=8,29$ Hz, 2 H) 8,37 (s, 1 H) 8,38 (d, $J=5,39$ Hz, 1H)	313
2H		1,40 (d, $J=8,50$ Hz, 6H) 7,49 - 7,55(m, 2H) 7,58 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 7,72 (d, $J=7,88$ Hz, 1 H) 7,88 (dd, $J=8,50, 7,26$ Hz, 1 H) 8,14 (d, $J=8,50$ Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,58 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 8,97 (dd, $J=4,15, 1,66$ Hz, 1 H)	325
2I		1,58 (s, 6 H) 4,29 - 4,35 (m, 3 H) 6,81 - 6,87 (m, 1H) 6,89 (d, $J=2,07$ Hz, 1 H) 6,91 - 6,97 (m, 1 H) 7,54 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,31 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H)	332
2J		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C) 13,30 (bs, 1H), 8,74 (d, $J= 6,0$ Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,37 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J= 7,6$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,71-7,77 (m, 2H), 7,60 (d, $J = 7,6$, Hz, 1H), 7,45 (d, $J= 6,0$ Hz, 1H), 2,78-2,92 (m, 2H), 2,14-2,22 (m, 2H), 1,92-2,04 (m, 2H).	360,93
2K		1,31 (t, $J=7,57$ Hz, 3 H) 1,57 (s, 6 H) 2,74 (q, $J=7,53$ Hz, 2 H) 7,28 - 7,36 (m, 4 H) 7,57 (d, $J=5,18$ Hz, 1 H) 8,25 (br. s., 1 H) 8,34 (d, $J=4,35$ Hz, 1 H)	301
2L		1,44 - 1,56 (m, 6 H) 7,35 - 7,39 (m, 1 H) 7,73 - 7,79 (m, 2 H) 7,79 - 7,86 (m, 1 H) 8,25 (d, $J=7,05$ Hz, 2 H) 8,42 (d, $J=6,01$ Hz, 1 H) 8,45 - 8,50 (m, 1 H) 9,35 (s, 1 H)	325

2M		1,58 (s, 6 H) 7,58 (dd, $J=7,57, 5,08$ Hz, 1 H) 7,68 (d, $J=5,60$ Hz, 1 H) 7,98 (dt, $J=7,88, 1,87$ Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,36 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 8,56 - 8,65 (m, 2 H)	275
2N		1,58 (s, 6 H) 7,60 - 7,70 (m, 3 H) 7,79 (d, $J=8,09$ Hz, 2 H) 8,22 (s, 1 H) 8,35 (d, $J=5,60$ Hz, 6 H)	342
2O		1,42 (s, 6 H) 7,42 (d, $J=8,50$ Hz, 2 H) 7,54 (d, $J=8,50$ Hz, 2 H) 7,77 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,31 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H)	308
2P		1,57 (s, 6 H) 7,36 - 7,44 (m, 2 H) 7,45 - 7,54 (m, 2 H) 7,60 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,37 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H)	308
2Q		1,57 (s, 6 H) 2,56 (s, 3 H) 7,30 - 7,40 (m, 4 H) 7,59 (d, $J=5,60$ Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,33 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H)	320
2R		1,56 (s, 6 H) 7,35 - 7,44 (m, 2 H) 7,44 - 7,52 (m, 3 H) 7,56 (d, $J=5,60$ Hz, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,39 (d, $J=5,60$ Hz, 1 H)	274
2S		1,58 (s, 6 H) 7,37 (dd, $J=8,29, 2,07$ Hz, 1 H) 7,57 - 7,67 (m, 3 H) 8,27 (s, 1 H) 8,38 (d, $J=5,60$ Hz, 1 H)	342
2T		1,56 (s, 6 H) 4,00 (s, 3 H) 6,93 (dd, $J=8,50, 0,62$ Hz, 1 H) 7,58 (d, $J=5,18$ Hz, 1 H) 7,77 (dd, $J=8,71, 2,49$ Hz, 1 H) 8,13 - 8,19 (m, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,43 (d, $J=5,60$ Hz, 1 H)	305
2U		1,51 (d, $J=8,71$ Hz, 6 H) 7,48 (d, $J=7,67$ Hz, 1 H) 7,68 (d, $J=5,60$ Hz, 1 H) 7,78 - 7,83 (m, 2 H) 8,22 - 8,30 (m, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 8,57 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 9,38 (s, 1 H)	325

2V		1,57 (s, 6 H) 3,94 - 4,00 (m, 3 H) 7,20 (dd, $J=9,02, 2,59$ Hz, 1 H) 7,32 (d, $J=2,49$ Hz, 1 H) 7,51 (dd, $J=8,40, 1,76$ Hz, 1 H) 7,65 (d, $J=5,60$ Hz, 1 H) 7,78 - 7,91 (m, 3 H) 8,28 (s, 1 H) 8,32 (d, $J=5,60$ Hz, 1 H)	354
2W		1,59 (s, 6 H) 7,24 (ddd, $J=6,27, 4,20, 1,97$ Hz, 1 H) 7,32 - 7,46 (m, 2 H) 7,62 (d, $J=5,60$ Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,32 (d, $J=5,18$ Hz, 1 H)	310
2X		1,46 - 1,57 (m, 6 H) 7,31 (dd, $J=10,37, 7,88$ Hz, 1 H) 7,35 - 7,46 (m, 2 H) 7,49 - 7,58 (m, 1 H) 7,59 - 7,68 (m, 1 H) 7,74 (d, $J=5,60$ Hz, 1 H) 8,14 - 8,25 (m, 2 H) 8,43 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H)	342
2Y		1,51 (t, $J=6,95$ Hz, 3 H) 1,56 (s, 6 H) 4,22 (q, $J=6,98$ Hz, 2 H) 7,21 (dd, $J=8,81, 2,38$ Hz, 1 H) 7,31 (d, $J=2,49$ Hz, 1 H) 7,48 (dd, $J=8,40, 1,76$ Hz, 1 H) 7,60 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 7,85 (t, $J=8,29$ Hz, 2 H) 8,34 - 8,42 (m, 2 H)	368
2Z		1,58 (s, 6 H) 7,52 - 7,61 (m, 3 H) 7,68 (d, $J=5,60$ Hz, 1 H) 7,88 - 7,99 (m, 4 H) 8,27 (s, 1 H) 8,32 (d, $J=5,60$ Hz, 1 H)	324
2AA		1,51 (d, $J=15,76$ Hz, 6 H) 7,30 (d, $J=7,46$ Hz, 1 H) 7,40 (d, $J=8,29$ Hz, 1 H) 7,54 (td, $J=7,62, 1,14$ Hz, 1 H) 7,64 - 7,72 (m, 2 H) 7,94 (d, $J=7,67$ Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,35 (d, $J=8,50$ Hz, 1 H) 8,50 (d, $J=5,60$ Hz, 1 H)	402,404
2BB		1,50 (d, $J=17,41$ Hz, 6 H) 2,78 (s, 3 H) 7,27 (d, $J=7,26$ Hz, 1 H) 7,32 - 7,40 (m, 1 H) 7,40 - 7,48 (m, 2 H) 7,58 (t, $J=7,15$ Hz, 1 H) 7,67 (d, $J=5,60$ Hz, 1 H) 8,13 (d, $J=8,29$ Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,45 (d, $J=5,60$ Hz, 1 H)	338

2CC		1,57 (s, 6 H) 7,57 - 7,67 (m, 3 H) 7,97 - 8,06 (m, 2 H) 8,28 (s, 1 H) 8,39 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H)	353
2DD		1,41-1,52 (m, 6 H) 7,30 - 7,46 (m, 3 H) 7,45 - 7,60 (m, 2 H) 7,70 (d, $J=5,60$ Hz, 1 H) 7,95 (t, $J=7,57$ Hz, 2 H) 8,20 (s, 1 H) 8,40 (d, $J=5,60$ Hz, 1 H)	324
2EE		1,69 (s, 6 H) 7,70 - 7,78 (m, 1 H) 7,79 - 7,87 (m, 2 H) 7,91 (d, $J=2,07$ Hz, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 8,59 (d, $J=6,22$ Hz, 1 H)	376
2FF		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C) 8,81 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,85-7,98 (m, 2H), 7,79 (dd, $J = 7,2, 7,2$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H).	356,88
2GG		1,48 (s, 6 H) 7,30 - 7,37 (m, 2 H) 7,39 (d, $J=5,18$ Hz, 1 H) 7,42 - 7,49 (m, 2 H) 8,38 (s, 1 H) 8,50 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H)	292
2HH		1,49 (s, 6 H) 3,18 (s, 3 H) 7,57 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 8,60 (s, 1 H) 8,64 (d, $J=5,60$ Hz, 1 H) 8,72 (s, 2 H)	306
2II		1,37 (d, $J=4,98$ Hz, 6 H) 7,38 - 7,45 (m, 2 H) 7,59 (ddd, $J=8,29, 6,95, 1,14$ Hz, 1 H) 7,82 (ddd, $J=8,34, 6,89, 1,35$ Hz, 1 H) 7,91 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 8,13 (d, $J=7,88$ Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,48 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 9,00 (d, $J=4,35$ Hz, 1 H)	325
2JJ		1,49 (s, 6 H) 4,59 (s, 2 H) 7,33 - 7,37 (m, 2 H) 7,38 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 7,40 - 7,46 (m, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,47 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H)	304

2KK		1,54 (s, 6 H) 7,48 - 7,57 (m, 4 H) 8,02 (d, $J=8,29$ Hz, 2 H) 8,18 (br. s., 1 H) 8,50 (s, 1 H) 8,62 (d, $J=5,60$ Hz, 1 H)	317
2LL		1,47 (s, 6 H) 7,50 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 7,55 (d, $J=7,88$ Hz, 1 H) 7,96 (d, $J=6,43$ Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 8,54 - 8,61 (m, 2 H)	289
2MM		1,59 (s, 6H) 3,97 (s, 3 H) 7,72 (d, $J=6,01$ Hz, 1 H) 7,84 (d, $J=1,66$ Hz, 1 H) 8,43 (d, $J=1,66$ Hz, 1 H) 8,57 (d, $J=2,70$ Hz, 1 H) 8,71 (s, 1 H) 8,77 (d, $J=6,01$ Hz, 1 H)	305
2NN		1,51 (d, $J=4,98$ Hz, 6 H) 2,10 (s, 3 H) 7,35 (d, $J=7,88$ Hz, 1 H) 7,43 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 7,78 (d, $J=7,88$ Hz, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,55 (d, $J=4,77$ Hz, 1 H)	313
2OO		1,43 (s, 6 H) 2,97 (s, 6 H) 6,80 (d, $J=8,71$ Hz, 2 H) 7,22 (d, $J=8,71$ Hz, 2 H) 7,62 (d, $J=5,18$ Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,25 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H)	317
2PP		1,47 (s, 6 H) 7,43 - 7,50 (m, 3 H) 8,45 (s, 1 H) 8,57 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 8,70 (d, $J=5,80$ Hz, 2 H)	275
2RR		1,48 (s, 6 H) 4,15 (s, 2 H) 7,40 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 7,42-7,45 (m, 2 H) 7,45-7,50 (m, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 8,49 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H)	313
2SS		1,50 (s, 6 H) 2,57 (s, 2 H) 6,98 (br. s., 1 H) 7,31 - 7,40 (m, 5 H) 7,59 (br. s., 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,47 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H)	331
2TT		1,56 (s, 6 H) 7,61 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 7,66 - 7,72 (m, 1 H) 7,72 - 7,78 (m, 1 H) 7,80 - 7,88 (m, 2 H) 8,37 (s, 1 H) 8,46 (d, $J=5,18$ Hz, 1 H)	299

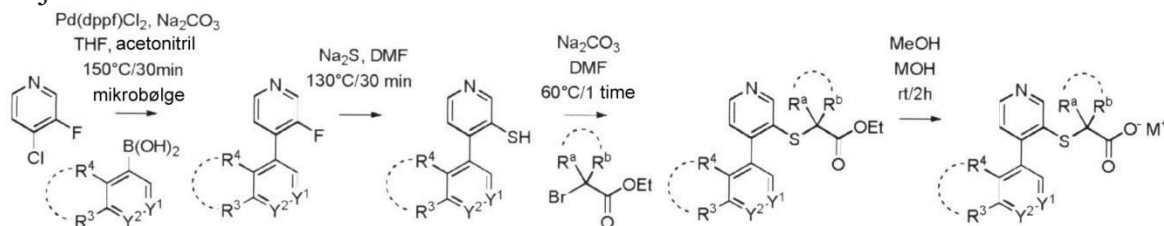
2UU		1,47 (s, 6 H) 7,37 (d, $J=8,50$ Hz, 2 H) 7,43 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 7,70 (d, $J=8,50$ Hz, 2 H) 8,37 (s, 1 H) 8,49 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H)	352
2VV		1,49 (s, 6 H) 7,31 (dd, $J=7,88, 1,45$ Hz, 1 H) 7,35 - 7,41 (m, 1 H) 7,43 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 7,71 - 7,79 (m, 2 H) 7,87 (br. s., 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,54 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H)	335
2WW		1,51 (d, $J=5,80$ Hz, 6 H) 2,10 (s, 3 H) 7,20 (d, $J=7,88$ Hz, 1 H) 7,39 (d, $J=5,18$ Hz, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,77 (dd, $J=7,88, 1,24$ Hz, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 8,05 (s, 5 H) 8,25 (br. s., 1 H) 8,51 (br. s., 1 H)	331
2XX		1,47 (s, 6 H) 7,05 (d, $J=8,71$ Hz, 2 H) 7,33 (d, $J=8,71$ Hz, 2 H) 7,40 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,42 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H)	304
2YY		1,43 (s, 6 H) 5,30 (br. s., 2 H) 6,63 (d, $J=8,50$ Hz, 2 H) 7,04 (d, $J=8,29$ Hz, 2 H) 7,67 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,19 (d, $J=5,39$ Hz, 6 H)	289
2ZZ		1,49 (s, 6 H) 3,99 (s, 3 H) 7,16 (dd, $J=7,88, 1,45$ Hz, 1 H) 7,30 (d, $J=1,04$ Hz, 1 H) 7,44 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 7,84 (d, $J=7,88$ Hz, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 8,56 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H)	329
2AAA		1,49 (s, 6 H) 6,87 (d, $J=8,50$ Hz, 2 H) 7,21 (d, $J=8,50$ Hz, 2 H) 7,33 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,42 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 9,70 (s, 1 H) 13,14 (br. s., 1 H)	290
2BBB		1,45 (s, 6 H) 7,46 - 7,55 (m, 2 H) 7,69 (dd, $J=10,26, 1,14$ Hz, 1 H) 8,06 (t, $J=7,46$ Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 8,56 (d, $J=5,18$ Hz, 1 H)	317
2CCC		1,48 (s, 6 H) 2,39 (s, 3 H) 7,25 - 7,33 (m, 4 H) 7,36 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,46 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H)	288

2DDD		1,43 (s, 6 H) 2,10 (s, 3 H) 7,31 (d, $J=8,50$ Hz, 2 H) 7,68 (d, $J=8,71$ Hz, 3 H) 8,19 (s, 1 H) 8,29 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 10,22 (s, 1 H)	331
2EEE		1,44 (s, 6 H) 3,33 (s, 3 H) 7,69 (d, $J=8,50$ Hz, 2 H) 7,73 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 8,03 (d, $J=8,29$ Hz, 2 H) 8,27 (s, 1 H) 8,40 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H)	352
2FFF		1,46 (s, 6 H) 7,47 (d, $J=5,18$ Hz, 1 H) 7,63 (dd, $J=7,98, 1,55$ Hz, 1 H) 7,87 (d, $J=1,45$ Hz, 1 H) 8,11 (d, $J=8,09$ Hz, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 8,59 (d, $J=5,18$ Hz, 1 H)	333
2GGG		1,48 (s, 6 H) 7,21 - 7,26 (m, 2 H) 7,35 - 7,41 (m, 2 H) 7,76 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,28 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H)	306
2HHH		1,43 (s, 6 H) 7,48 - 7,54 (m, 2 H) 7,75 - 7,81 (m, 1 H) 7,88 (dd, $J=7,88, 1,24$ Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,57 (d, $J=5,18$ Hz, 1 H)	336
2III		1,42 (s, 6 H) 7,58 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H) 7,64 (t, $J=7,57$ Hz, 1 H) 7,85 (dd, $J=7,88, 1,24$ Hz, 1 H) 8,00 - 8,07 (m, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,57 (d, $J=4,98$ Hz, 1 H)	317
2JJJ		1,44 (s, 6 H) 7,44 - 7,53 (m, 2 H) 7,64 (s, 1 H) 7,75 - 7,86 (m, 2 H) 8,18 (br. s., 1 H) 8,44 (s, 1 H) 8,58 (d, $J=5,39$ Hz, 1 H)	335

Eksempel 3: Fremstilling av forbindelser med formel (I-C)

Forbindelser med formel (I-C) kan bli fremstilt i henhold til det generelle skjemaet vist under:

5 Skjema I-C:



Eksempel 3A: 2-(4-(4-Cyanofenyl)pyridin-3-yltio)-2-metylpropansyre



Trinn A: 4-(3-Fluorpyridin-4-yl)benzonitril

4-Cyanofenylboronsyre (1,77 g, 12 mmol) og Pd(dppf)Cl₂ (400 mg, 5 mol-%) ble
 5 veid inn i en 20 mL mikrobølge reaksjonsvial. En løsning av 4-klor-3-fluorpyridin (1,31
 g, 10 mmol) i THF (6 mL), acetonitril (6 mL) og vandig natriumkarbonatløsning (2M, 0,8
 mL) ble tilsatt. Den resulterende suspensjonen ble avgasset ved bobling av N₂ i 1 min.
 Blandingen ble så varmet til 150 °C i 30 minutter under mikrobølgebestråling.
 Blandingen ble lastet på en 5 g ISCO beladningspatron og eluert med en gradient av 0-80
 10 % etylacetat i heksan på en 40 g ISCO kolonne for å gi etyl 2-(4-(4-cyanofenyl)pyridin-3-
 yltio)-2-metylpropanoat som et hvitt pulver (1,08 g, 54%).

Trinn B: 4-(3-Merkaptopyridin-4-yl)benzonitril

En blanding av 4-(3-fluorpyridin-4-yl)benzonitril (1,08 g, 5,4 mmol) og
 15 natriumsulfid (0,84 g, 10,8 mmol) i DMF (20 mL) ble omrørt ved 130 °C i 0,5 timer.
 Mens reaksjonen ble kjølt i is-vannbad, ble vandig HCl (6N, 2,5 mL) tilsatt dråpevis med
 kraftig omrøring. Den resulterende gule pastaen ble konsentrert ved anvendelse av
 rotasjonsfordampning på et vannbad (80 °C) til tørrhet. Det resulterende gule faststoffet ble
 ekstrahert med metanol (4x20 mL). De kombinerte ekstraktene ble konsentrert til tørrhet
 20 for å gi et gult faststoff (1,1 g, 96 %).

Trinn C: Etyl 2-(4-(4-cyanofenyl)pyridin-3-yltio)-2-metylpropanoat

En blanding av 4-(3-mercaptopyridin-4-yl)benzonitril (1,1 g, 5,2 mmol), etyl 2-
 bromisobutyrat (2,0 g, 10,4 mmol) og natriumkarbonat (1,6 g, 15,5 mmol) i DMF (20
 25 mL) ble omrørt ved 60 °C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom vann (20
 mL) og etylacetat (20 mL). Det organiske laget ble vasket med vann (2x20 mL) og mettet
 natriumkloridløsning (20 mL). De vandige vaskeløsningene ble tilbakeekstrahert med
 etylacetat (2x20 mL). De kombinerte organiske ekstraktene ble tørket over natriumsulfat,
 konsentrert og rensset ved normal fase kromatografi ved anvendelse av en gradient av 0-25
 30 % etylacetat i heksan for å gi etyl 2-(3-brompyridin-4-yltio)-2-metylpropanoat som en
 blek gul olje (0,25 g, 15 %).

Trinn D: 2-(4-(4-Cyanofenyl)pyridin-3-yltio)-2-metylpropansyre

Metanol (1 mL) og vandig natriumhydroksidløsning (2M, 1 mL) ble tilsatt til etyl
 2-(4-(4-cyanofenyl)pyridin-3-yltio)-2-metylpropanoat (0,25 g, 0,77 mmol) og omrørt ved

omgivelsestemperatur i 2 timer. Volumet ble redusert (~1 mL) ved rotasjonsfordamping og den resulterende resten behandlet med vandig HCl (6N) med omrøring til pH 6, noe som resulterer i dannelselse av et hvitt bunnfall, som ble isolert ved filtrering. Faststoffet ble vasket med vann (6x1 mL), lufttørket i 1 time og tørket under vakuum over P₂O₅ over natten for å gi et hvitt pulver (0,072 g, 32 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,17 (s, 6 H) 7,50 (d, *J*=4,98 Hz, 1 H) 7,67 (d, *J*=8,29 Hz, 2 H) 7,97 (d, *J*=8,29 Hz, 2 H) 8,69 (d, *J*=4,98 Hz, 1 H) 8,73 (s, 1 H) 12,65 (br, 1 H).

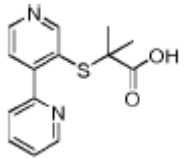
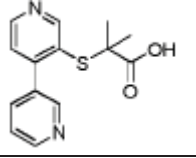
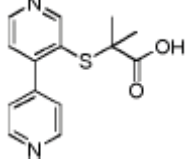
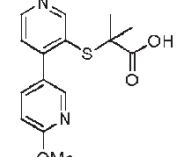
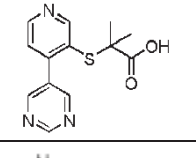
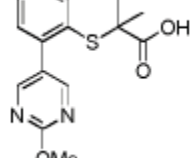
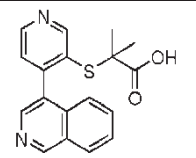
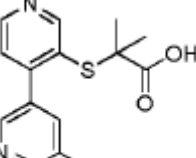
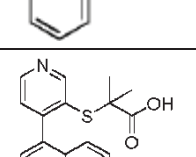
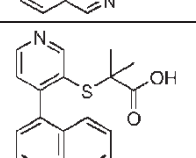
MS (m/z), M+1, 299.

10

Eksempler 3B-3Z

Forbindelsene i tabellen under blir fremstilt i henhold til prosedyrene beskrevet i eksempel 3A.

Eksempel	Struktur
3B	
3C	
3D	
3E	
3F	
3G	

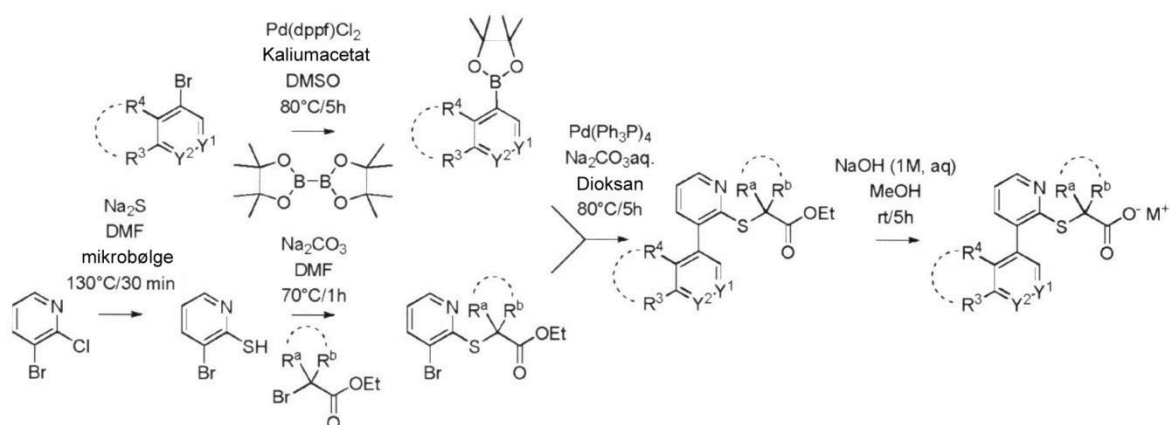
3H	
3I	
3J	
3K	
3L	
3M	
3O	
3P	
3Q	
3R	

3S	
3T	
3U	
3V	
3W	
3X	
3Y	
3Z	

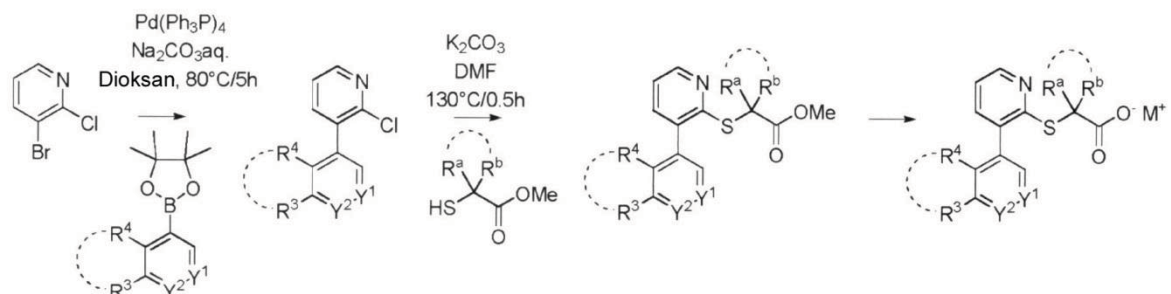
Eksempel 4: Fremstilling av forbindelser med formel (I-D)

Forbindelser med formel (I-D) kan bli fremstilt i henhold til de generelle skjemaene vist under:

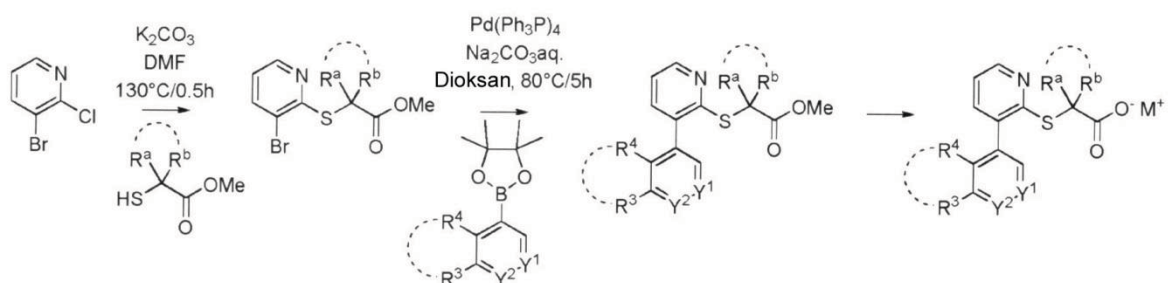
Skjema I-D-a:



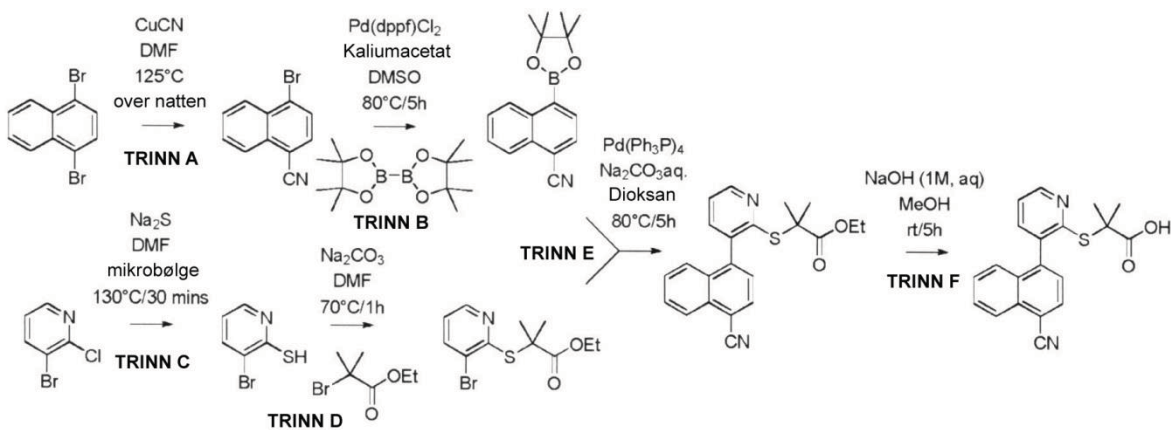
Skjema I-D-b:



Skjema I-D-c:



Eksempel 4A: 2-(3-(4-Cyanonaftalen-1-yl)pyridin-2-yltio)-2-metylpropansyre



Trinn A: 4-Brom-1-naftonitril

En blanding av 1,4-dibromnaftalen (24,06 g, 84 mmol) og kobbercyanid (6,02 g, 67 mmol) i DMF (85 mL) ble varmet til 125 °C over natten. Blandingen ble delvis konsentrert for å fjerne DMF og den resulterende resten vasket med vandig ammoniumhydroksid og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble konsentrert og renses ved kromatografi for å gi 4-brom-1-naftonitril (5,13 g, 26 %).

Trinn B: 4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1-naftonitril

En blanding av 4-brom-1-naftonitril (4,58 g, 19,7 mmol), bis(pinakol)diboron (5,00 g, 19,7 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,49 g, 0,6 mmol) og kaliumacetat (5,78 g, 59,1 mmol) i DMSO ble varmet til 80 °C i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble vasket med HCl aq. 1M, ekstrahert med etylacetat og renses ved kromatografi for å gi 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1-naftonitril (2,00 g, 36 %).

Trinn C: 3-brompyridin-2-tiol

En blanding av 3-brom-2-klorpyridin (0,769 g, 4 mmol) og natriumsulfid (0,336 g, 6 mmol) i DMF (3 mL) ble varmet under mikrobølgebestråling ved 130 °C i 0,5 time. Vann (50 mL) og etylacetat (20 mL) ble tilsatt og lagene separert. Det vandige laget ble surgjort til pH 6 som resulterer i dannelsen av et bunnfall, som ble isolert ved filtrering og tørket under vakuum for å gi produktet som et gult faststoff (0,42 g, 55 %).

Trinn D: Etyl 2-(3-brompyridin-2-yltio)-2-metylpropanoat

En blanding av 3-brompyridin-2-tiol (189 mg, 1 mmol), etyl-2-bromisobutyrat (390 mg, 2 mmol) og natriumkarbonat (159 mg, 1,5 mmol) i DMF (2 mL) ble varmet til 70 °C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble nøytralisert med HCl aq. 1M og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over Mg₂SO₄, konsentrert og renses ved kromatografi for å gi etyl 2-(3-brompyridin-2-yltio)-2-metylpropanoat (0,271 g, 89 %).

Trinn E: Etyl 2-(3-(4-cyanonaftalen-1-yl)pyridin-2-yltio)-2-metylpropanoat

En blanding av etyl 2-(3-brompyridin-2-yltio)-2-metylpropanoat (271 mg, 0,89 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1-naftonitril (248 mg, 0,89 mmol), palladium tetrakis trifenyfosfin (51 mg, 0,044 mmol) og vandig natriumkarbonatløsning (2M, 1,5 mL, 3 mmol) i dioksan (3 mL) ble avgasset og varmet til 80 °C i 5 timer. Blandingen ble vasket med vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket med Mg₂SO₄, konsentrert og renses ved kromatografi for å gi etyl 2-(3-(4-cyanonaftalen-1-yl)pyridin-2-yltio)-2-metylpropanoat (0,121 g, 36 %).

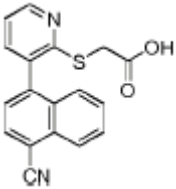
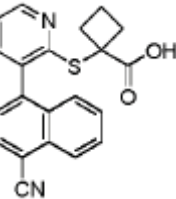
Trinn F: 2-(3-(4-cyanonaftalen-1-yl)pyridin-2-yltio)-2-metylpropansyre

Etyl 2-(3-(4-cyanoaftalen-1-yl)pyridin-2-yltio)-2-metylpropanoat (121 mg, 0,32 mmol) i en blanding av vandig natriumhydroksidløsning (1M, 2 mL) og metanol (5 mL) ble omrørt ved romtemperatur i 5 timer. Metanol ble delvis fjernet og den resulterende resten surgjort for å forårsake utfelling av produktet 2-(3-(4-cyanoaftalen-1-yl)pyridin-2-yltio)-2-metylpropansyre. Fast produkt ble isolert ved filtrering og tørket under vakuum (0,065 g, 0,187 mmol, 60 %).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 4,8, 7,6$ Hz, 1H), 1,49 (s, 6H). MS (m/z), M+1, 349,08.

Eksempler 4B, 4C

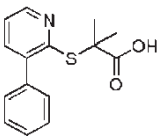
Forbindelsene i tabellen under ble fremstilt i henhold til prosedyren beskrevet i eksempel 4A.

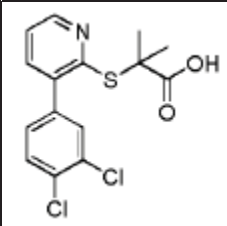
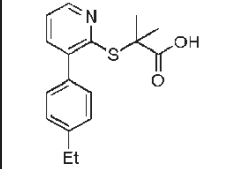
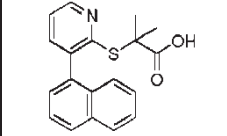
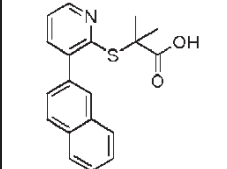
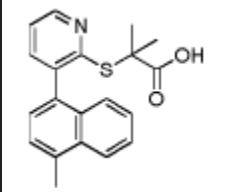
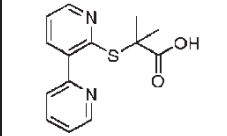
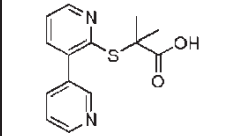
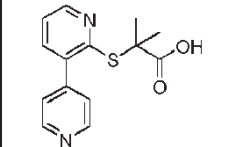
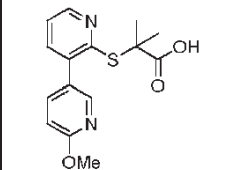
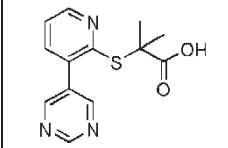
Eksempel	Struktur	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm	MS (m/z), M+1
4B		8,64 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 7,2, 7,2$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 7,2, 7,2$ Hz, 1H), 7,45-7,53 (m, 3H), 3,74 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,66 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H)	321,07
4C		12,80 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 4,8, 7,6$ Hz, 1H), 2,65-2,75 (m, 2H), 2,05-2,15 (m, 2H), 1,90-2,01 (m, 2H)	360,93

15

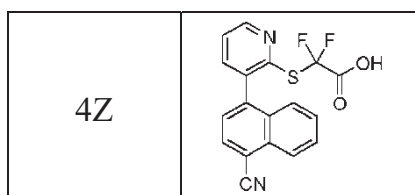
Eksempler 4D-4Z

Forbindelsene i tabellen under er fremstilt i henhold til prosedyrene beskrevet i eksempel 4A.

Eksempel	Struktur
4D	

4E	
4F	
4G	
4H	
4I	
4J	
4K	
4L	
4M	
4N	

4O	 <chem>CC(C)(C)C(=O)S1=CC=NC=C1C2=CC=NC=C2OC</chem>
4Q	 <chem>CC(C)(C)C(=O)S1=CC=NC=C1C2=CC=CC=C2N</chem>
4R	 <chem>CC(C)(C)C(=O)S1=CC=NC=C1C2=CC=CC=C2N</chem>
4S	 <chem>CC(C)(C)C(=O)S1=CC=NC=C1C2=CC=CC=C2N</chem>
4T	 <chem>CC(C)(C)C(=O)S1=CC=NC=C1C2=CC=CC=C2N</chem>
4U	 <chem>CC(C)(C)C(=O)S1=CC=NC=C1C2=CC=CC=C2N</chem>
4V	 <chem>CC(C)(C)C(=O)S1=CC=NC=C1C2=CC=CC=C2N</chem>
4W	 <chem>CC(C)(C)C(=O)S1=CC=NC=C1C2=CC=CC=C2N</chem>
4X	 <chem>CC(C)(C)C(=O)S1=CC=NC=C1C2=CC=CC=C2N</chem>
4Y	 <chem>CC(C)(C)C(=O)S1=CC=NC=C1C2=CC=CC=C2N</chem>

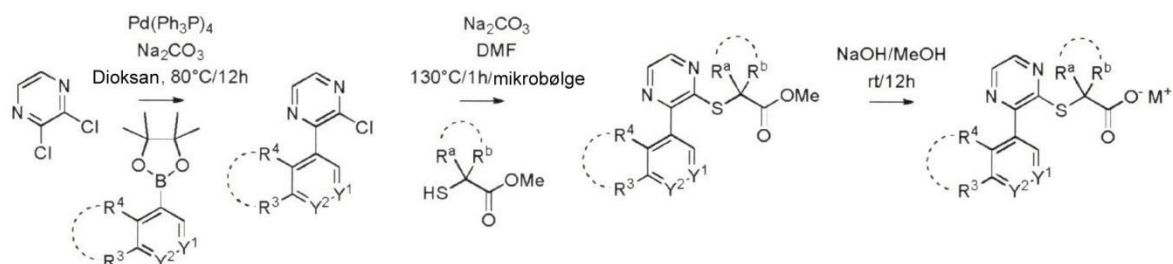


Eksempel 5: Fremstilling av forbindelser med formel (I-E)

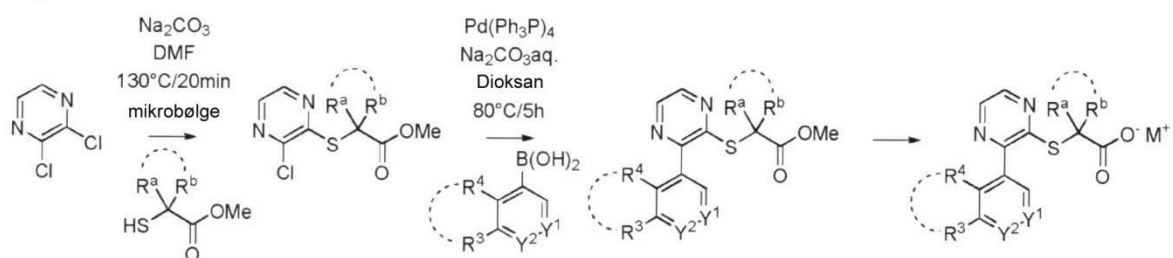
Forbindelser med formel (I-E) kan bli fremstilt i henhold til de generelle skjemaene vist under:

5

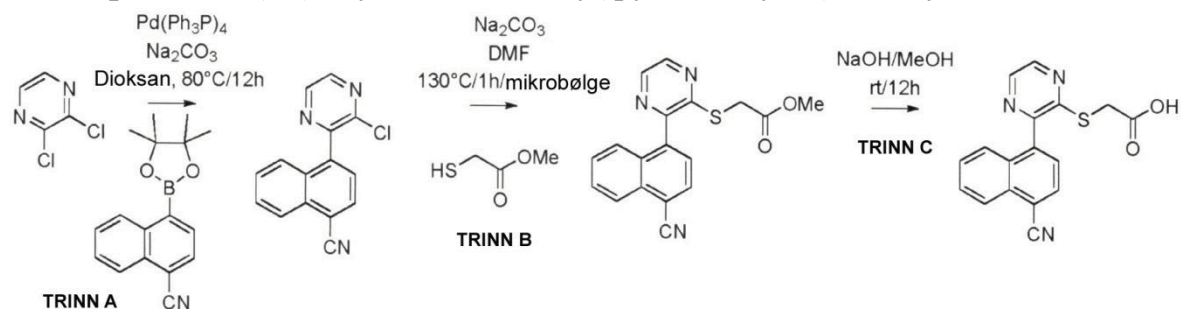
Skjema I-E-a:



Skjema I-E-b:



Eksempel 5A: 2-(3-(4-Cyanaftalen-1-yl)pyrazin-2-yltio)eddiksyre



10

Trinn A: 4-(3-Klorpyrazin-2-yl)-1-naftonitril

En blanding av 2,3-diklorpyrazin (2,98 g, 2 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1-naftonitril (0,558 mmol, 2 mmol) palladium tetrakis trifenyfosfin (0,069 g, 0,06 mmol) og vandig natriumkarbonatløsning (2M, 3 mL, 6 mmol) i dioksan (7 mL) ble varmet til 80 °C i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble kjølt til romtemperatur, vasket med vann, ekstrahert med etylacetat og renset ved kromatografi for å gi 4-(3-klorpyrazin-2-yl)-1-naftonitril (0,36 g, 68 %).

15

Trinn B: Metyl 2-(3-(4-cyanonaftalen-1-yl)pyrazin-2-yltio)acetat

En blanding av 4-(3-klorpyrazin-2-yl)-1-naftonitril (0,16 g, 0,6 mmol), metyl tioglykolat (0,127g, 1,2 mmol) og natriumkarbonat (0,082 g, 0,78 mmol) i DMF (1 mL) ble varmet under mikrobølgebestråling til 130 °C i 1 time. Blandingen ble vasket med
 5 vann, ekstrahert med etylacetat og renset ved kromatografi for å gi metyl 2-(3-(4-cyanonaftalen-1-yl)pyrazin-2-yltio)acetat (0,127g, 63 %).

Trinn C: 2-(3-(4-Cyanonaftalen-1-yl)pyrazin-2-yltio)eddiksyre

En blanding av metyl 2-(3-(4-cyanonaftalen-1-yl)pyrazin-2-yltio)acetat (0,125 g,
 10 0,37 mmol), vandig natriumhydroksidløsning (1M, 0,5 mL) og metanol (1 mL) ble omrørt ved romtemperatur i 12 timer. Metanol ble fjernet og blandingen vasket med vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over MgSO₄ og konsentrert til tørrhet. Fast rest ble omkrystallisert fra etylacetat og heksaner for å gi 2-(3-(4-cyanonaftalen-1-yl)pyrazin-2-yltio)eddiksyre (0,102 g, 86 %).

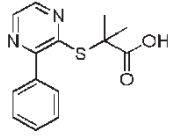
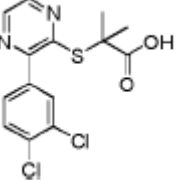
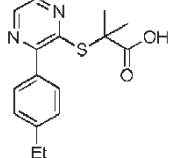
15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) 12,60 (bs, OH), 8,70 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,60 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,95 (s, 2H).

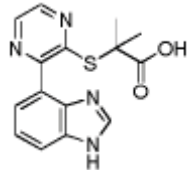
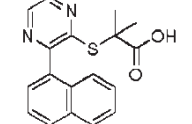
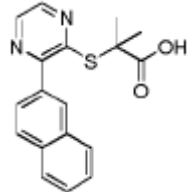
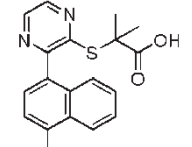
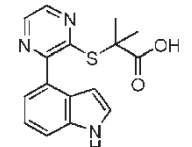
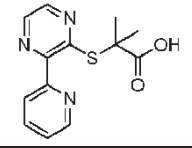
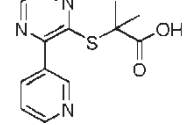
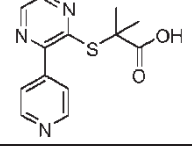
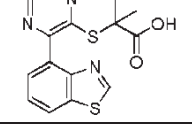
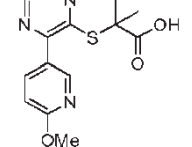
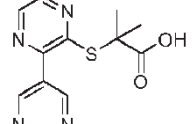
MS (m/z), M+1 = 322,08

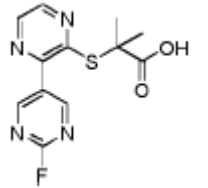
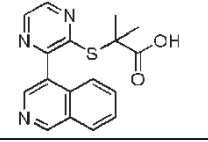
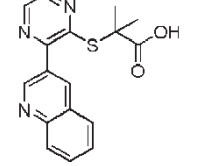
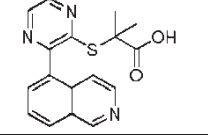
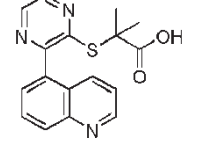
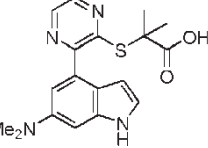
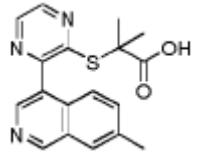
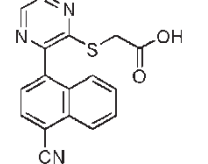
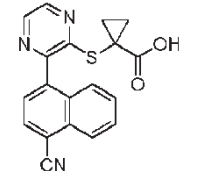

20

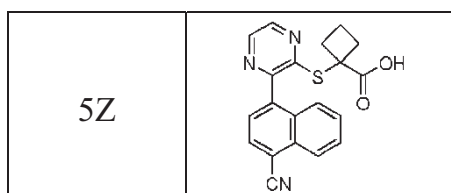
Eksempler 5B-5Z

Forbindelsene i tabellen under blir fremstilt i henhold til prosedyrene beskrevet i eksempel 5A.

Eksempel	Struktur
5A	
5B	
5C	

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

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

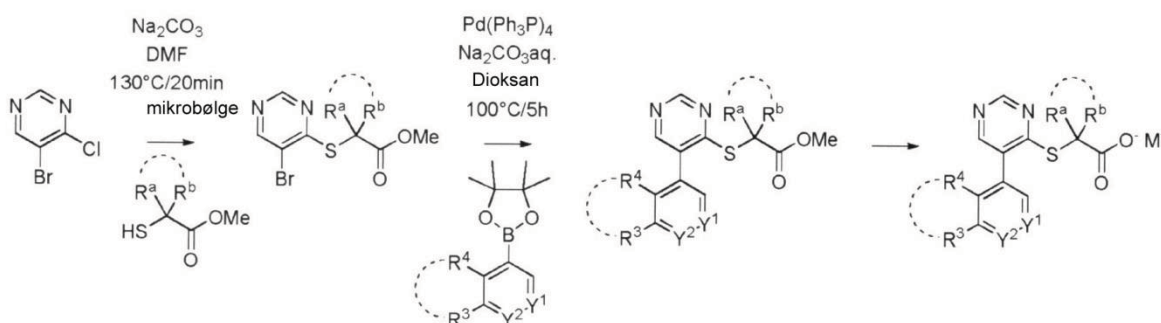


Eksempel 6: Fremstilling av forbindelser med formel (I-F)

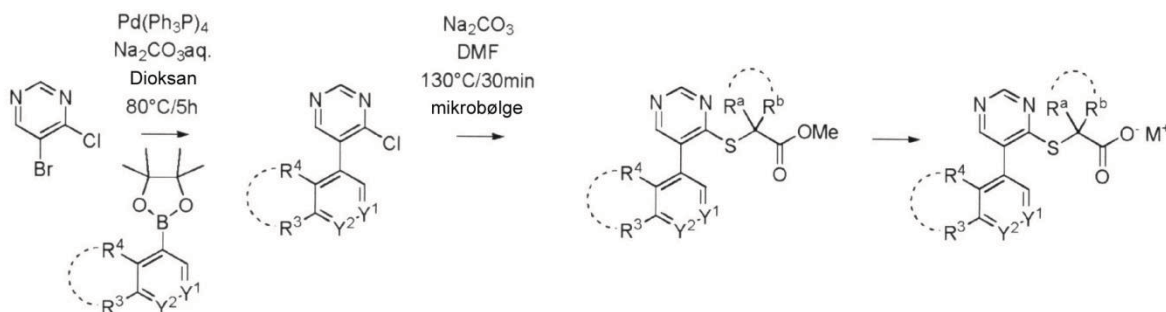
Forbindelser med formel (I-F) kan bli fremstilt i henhold til de generelle skjemaene vist under:

5

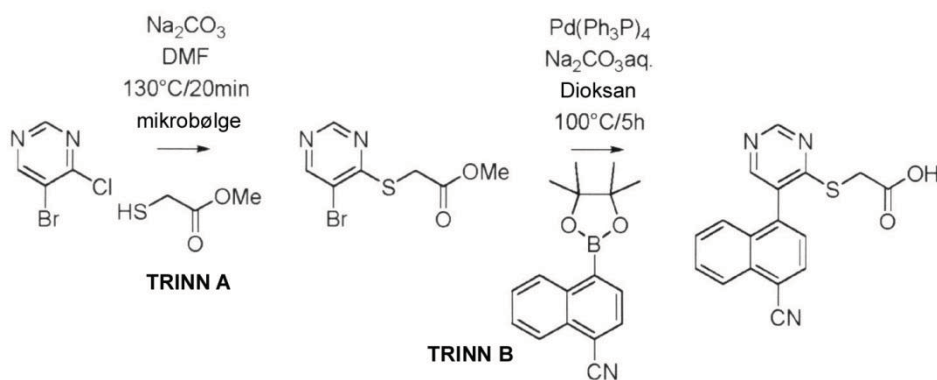
Skjema I-F-a:



Skjema I-F-b:



Eksempel 6A: 2-(5-(4-Cyanonaftalen-1-yl)pyrimidin-4-yltio)eddiksyre



10

Trinn A: metyl 2-(5-brompyrimidin-4-yltio)acetat

En blanding av 4-klor-5-brompyrimidin (0,193 g, 1,0 mmol), metyl 2-merkaptoacetat (0,116 g, 1,1 mmol) og natriumkarbonat (0,159 g, 1,5 mmol) i DMF (0,7 mL) ble varmet under mikrobølgebestråling til 150 °C i 20 minutter. Blandingen ble vasket med vann, ekstrahert med etylacetat og rensset ved kromatografi for å gi metyl 2-(5-brompyrimidin-4-yltio)acetat (0,22 g, 84%).

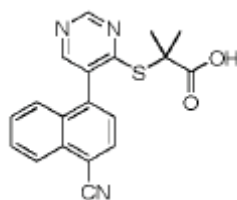
Trinn B: 2-(5-(4-cyanonaftalen-1-yl)pyrimidin-4-yltio)eddiksyre

En blanding av metyl 2-(5-brompyrimidin-4-yltio)acetat (220 mg, 0,84 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1-naftonitril (237 mg, 0,85 mmol) palladium tetrakis trifenylfosfin (46 mg, 0,04 mmol) og vandig natriumkarbonatløsning (2M, 1,5 mL, 3 mmol) i dioksan (3 mL) ble varmet til 100 °C i 5 timer.

Reaksjonsblandingen ble tillatt å kjøles til romtemperatur og vandig natriumhydroksidløsning tilsatt (1M, 30 mL). Blandingen ble vasket med etylacetat (2x20 mL), og det vandige laget surgjort til pH 4 som resulterer i dannelsen av et bunnfall som ble isolert ved filtrering og tørket under vakuum for å gi 2-(5-(4-cyanonaftalen-1-yl)pyrimidin-4-yltio)eddiksyre (143 mg, 53 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 12,80 (bs, OH), 9,15 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,99 (s, 2H).

MS (m/z), M+1, 322,08

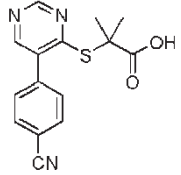
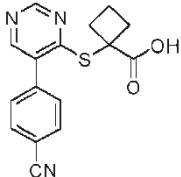
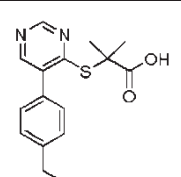
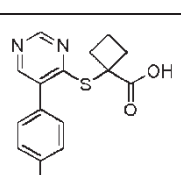
Eksempel 6B: 2-(5-(4-cyanonaftalen-1-yl)pyrimidin-4-yltio)-2-metylpropansyre

2-(5-(4-cyanonaftalen-1-yl)pyrimidin-4-yltio)-2-metylpropansyre ble fremstilt i henhold til prosedyrene beskrevet i eksempel 6A, ved anvendelse av metyl 2-merkapto-2-metylpropanoat istedenfor metyl 2-merkaptoacetat, i trinn A

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 12,70 (bs, OH), 9,07 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,99 (s, 2H).

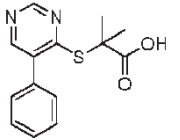
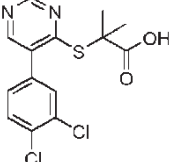
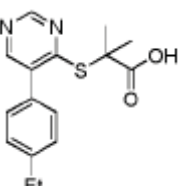
MS (m/z), M+1, 350,08.

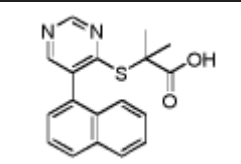
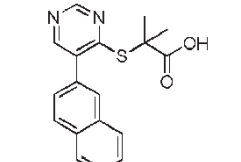
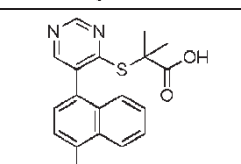
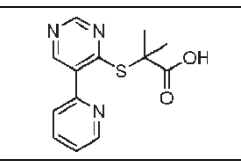
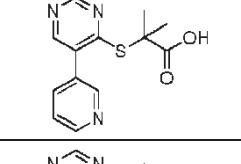
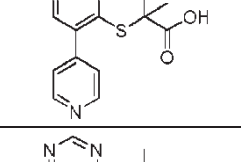
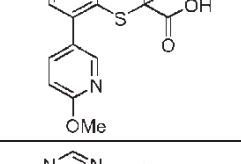
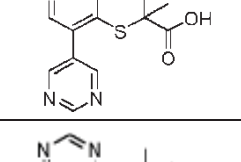
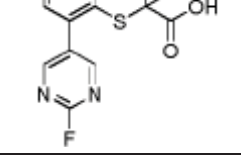
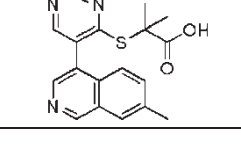
Eksempler 6C-6F

Eksempel	Struktur	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm	MS (m/z) M+1
6C		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) 8,94 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 1,75 (s, 6H).	299,94
6D		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) 11,4 (bs, COOH), 8,94 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,96-3,10 (m, 2H), 2,11-2,30 (m, 6H).	311,95
6E		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 25 °C) 12,58 (bs, COOH), 8,89 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,44-7,50 (m, 4H), 5,32 (t, $J = 6,0$ Hz, OH), 4,59 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,62 (s, 6H).	305,00
6F		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 25 °C) 12,7 (bs, COOH), 8,86 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,5 (s, 4H), 5,34 (t, $J = 6,0$ Hz, OH), 4,60 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,74-3,85 (m, 2H), 2,06-2,30 (m, 6H).	317,01

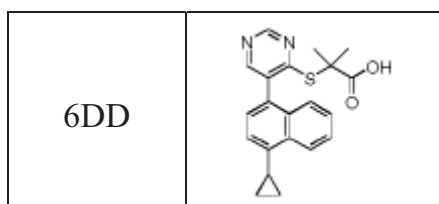
Eksempler 6G-5Z

5 Forbindelsene i tabellen under blir fremstilt i henhold til prosedyrene beskrevet i eksempel 6A.

Eksempel	Struktur
6G	
6H	
6I	

6G	
6K	
6L	
6M	
6N	
6O	
6P	
6Q	
6R	
6T	

6U	
6V	
6W	
6X	
6Y	
6Z	
6AA	
6AA	
6BB	
6CC	

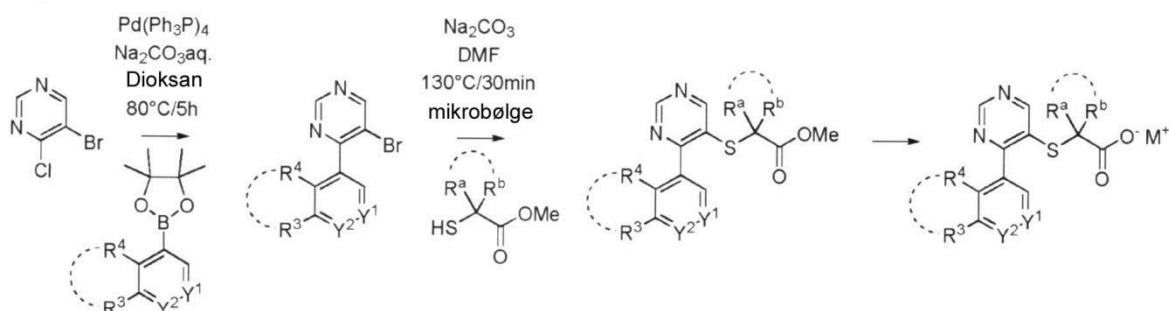


Eksempel 7: Fremstilling av forbindelser med formel (I-G)

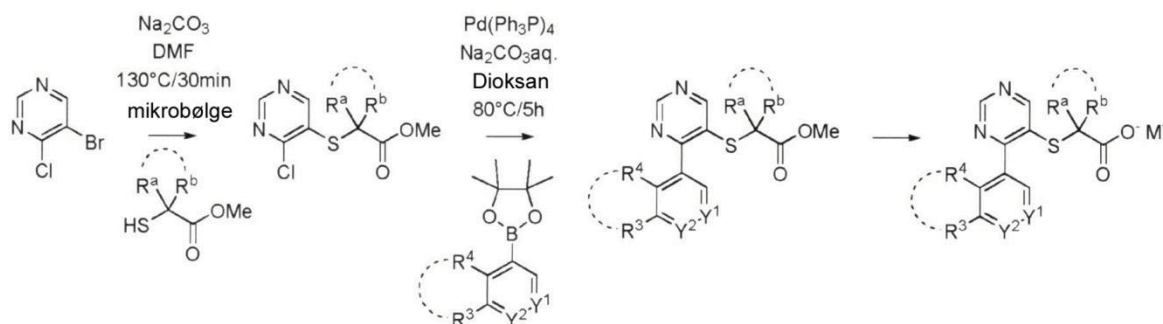
Forbindelser med formel (I-G) kan bli fremstilt i henhold til de generelle skjemaene vist under:

5

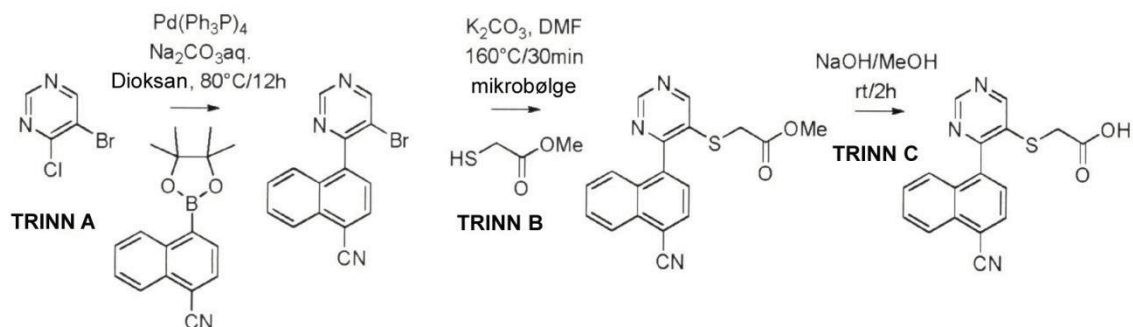
Skjema I-G-a:



Skjema I-G-b:



Eksempel 7A: 2-(4-(4-Cyanonaftalen-1-yl)pyrimidin-5-ylthio)eddiksyre



10

Trinn A: 4-(5-Brompyrimidin-4-yl)-1-naftonitril

En blanding av 4-klor-5-brompyrimidin (193 mg, 1 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1-naftonitril (279 mg, 1 mmol) palladium tetrakis trifenyfosfin (0,023 g, 0,02 mmol) og vandig natriumkarbonatløsning (2M, 1,5 mL, 3 mmol) i dioksan (3 mL) ble varmet til 80 °C i 12 timer. Reaksjonsblandingen kjølt til romtemperatur, vasket med vann, ekstrahert med etylacetat og renset ved kromatografi for å gi 4-(5-brompyrimidin-4-yl)-1-naftonitril (214 mg, 69 %).

Trinn B: Metyl 2-(4-(4-cyanonaftalen-1-yl)pyrimidin-5-yltio)acetat

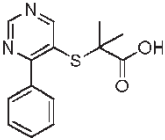
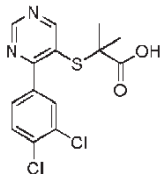
En blanding av 4-(5-brompyrimidin-4-yl)-1-naftonitril (45 mg, 0,14 mmol), metyl tioglykolat (74 mg, 0,7 mmol) og kaliumkarbonat (27 mg, 0,2 mmol) i DMF (0,6 mL) ble varmet under mikrobølgebestråling til 160 °C i 0,5 time. Blandingen ble vasket med vann, ekstrahert med etylacetat og renset ved kromatografi for å gi metyl 2-(4-(4-cyanonaftalen-1-yl)pyrimidin-5-yltio)acetat (22 mg, 47 %).

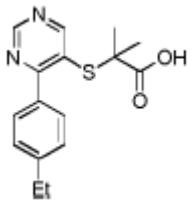
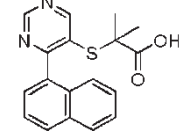
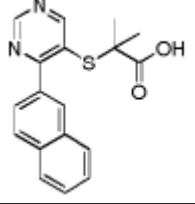
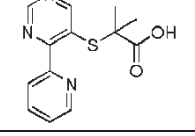
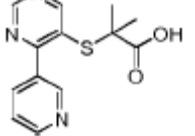
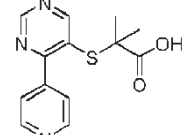
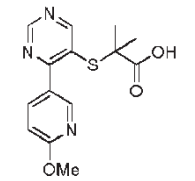
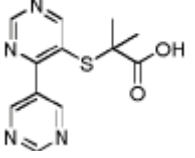
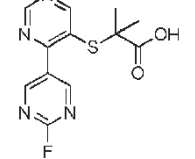
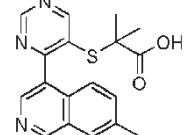
Trinn C: 2-(4-(4-Cyanonaftalen-1-yl)pyrimidin-5-yltio)eddiksyre

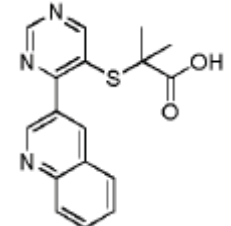
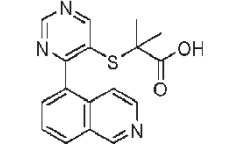
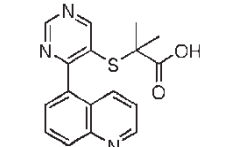
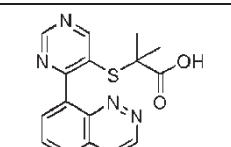
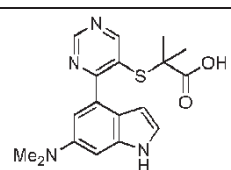
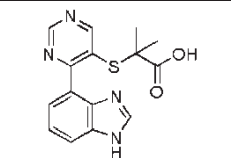
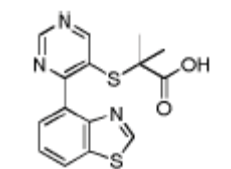
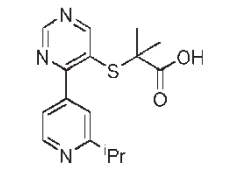
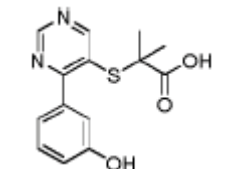
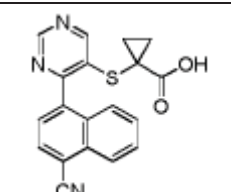
En blanding av metyl 2-(4-(4-cyanonaftalen-1-yl)pyrimidin-5-yltio)acetat (22 mg, 0,065 mmol), vandig natriumhydroksidløsning (1M, 0,5 mL) og metanol (1 mL) ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Metanol ble fjernet og vandig natriumhydroksidløsning (1M, 1 mL) og etylacetat (3 mL) ble tilsatt. Det vandige laget ble fjernet, surgjort og ekstrahert med etylacetat. Det andre organiske laget ble konsentrert til tørrhet for å gi 2-(4-(4-cyanonaftalen-1-yl)pyrimidin-5-yltio)eddiksyre (19 mg, 91 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) 9,26 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,71 (bs, 1H), 8,39 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 7,55-7,66 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,99 (s, 2H). MS (m/z), M+1 = 322,08

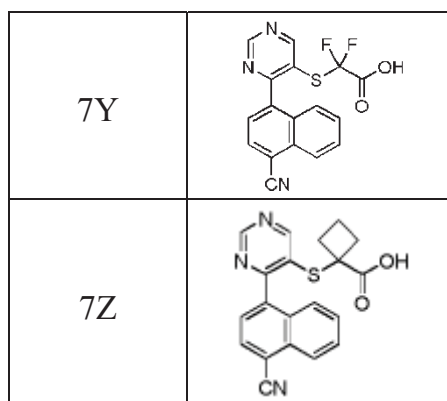
Eksempler 7B-7Z

Forbindelsene i tabellen under blir fremstilt i henhold til prosedyrene beskrevet i eksempel 7A.

Eksempel	Struktur
7B	
7C	

7D	
7E	
7F	
7G	
7H	
7I	
7J	
7K	
7L	
7N	

7O	
7P	
7Q	
7R	
7S	
7T	
7U	
7V	
7W	
7X	



II. Biologisk evaluering

Eksempel 8: Evaluering med URAT1-modell analyse

HEK293 humane embryoniske nyreceller (ATCC# CRL-1573) ble propagert i EMEM vevskulturmedium som beskrevet ved ATCC i en atmosfære av 5 % CO₂ og 95 % luft. Transfeksjoner av HEK293 celler med en modell URAT1 konstrukt ble utført ved anvendelse av L2000 transfeksjonsreagens (Invitrogen) som beskrevet ved tilvirkeren. Etter 24h ble de transfekterte cellene splittet til 10 cm vevskulturplater og dyrket i 1 dag etter dette ble mediet erstattet med nytt vekstmedium som inneholder G418 (Gibco) ved 0,5 mg/ml sluttkonsentrasjon. Legemiddel-resistente kolonier ble valgt etter omtrent 8 dager og så testet for ¹⁴C-urinsyre transportaktivitet. HEK293/ URAT1-modellcellene ble plettet på Poly-D-Lysin belagte 96-brønnplater ved en tetthet på 125.000 celler per brønn.

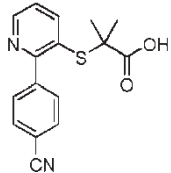
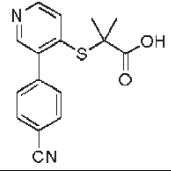
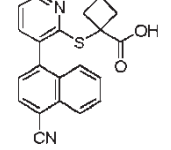
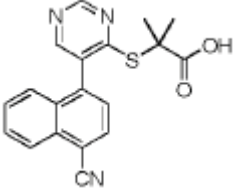
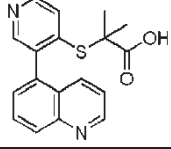
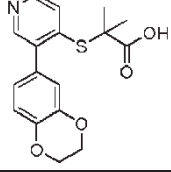
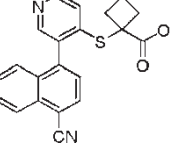
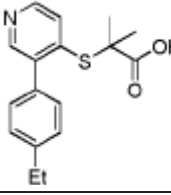
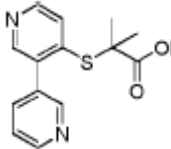
Celler ble dyrket over natten (20-26 timer) ved 37 °C i en inkubator. Plater ble tillatt å komme til romtemperatur og media ble vasket ut med én vask av 250 µl vaskebuffer (125 mM Na glukonat, 10 mM Hepes ph 7,3). Forbindelse eller vehikkel blir tilsatt i analysebuffer med ¹⁴C-urinsyre for en sluttkonsentrasjon på 125 µM urinsyre med en spesifikk aktivitet på 54 mCi/mmol. Analysebuffer er 125 mM natriumglukonat, 4,8 mM kaliumglukonat, 1,2 mM kaliumfosfat, monobasisk, 1,2 mM magnesiumsulfat, 1,3 mM Ca glukonat, 5,6 mM glukose, 25 mM HEPES, pH 7,3. Plater ble inkubert ved romtemperatur i 10 minutter så vasket 3 ganger med 50 µl vaskebuffer og 3 ganger med 250 µl vaskebuffer. Microscint 20 Scintillasjonsfluid ble tilsatt og plater ble inkubert over natten ved romtemperatur for å komme til likevekt. Plater blir så lest på TopCount plateavleseren og en EC₅₀ verdi generert. (Se Enomoto et al, Nature, 2002, 417, 447-451 og Anzai et al, J. Biol. Chem., 2004, 279, 45942-45950.)

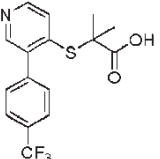
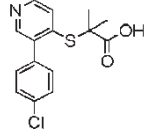
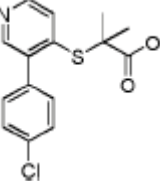
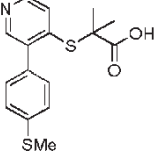
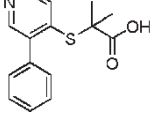
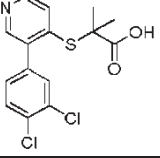
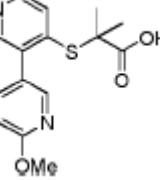
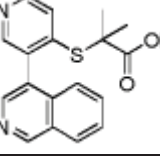
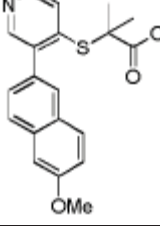
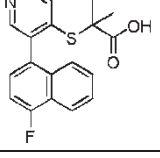
Forbindelser som beskrevet heri ble testet i henhold til protokollen beskrevet over mot URAT-1 modell; resultatene er vist i tabellen under hvori:

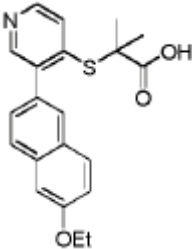
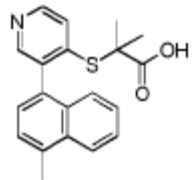
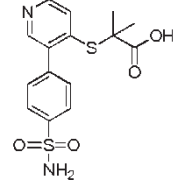
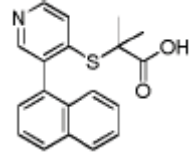
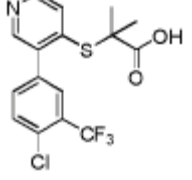
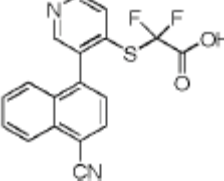
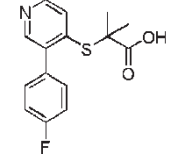
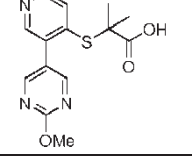
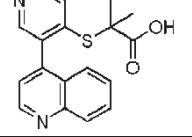
A representerer en EC₅₀ verdi i området på ≤10 µM til > 0,5 µM;

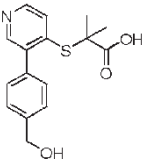
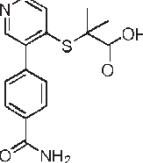
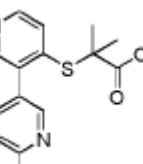
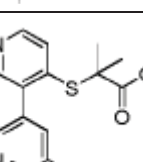
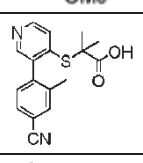
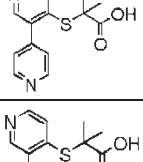
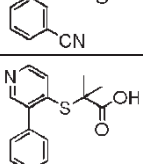
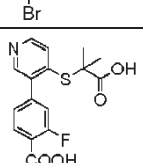
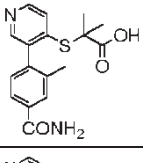
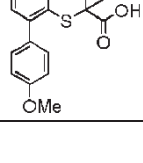

B representerer en EC₅₀ verdi i området på ≤ 0,5 µM til > 0,05 µM; og

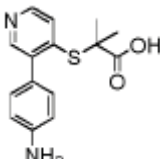
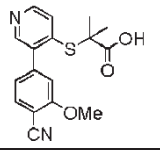
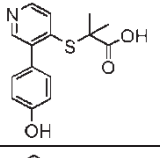
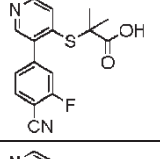
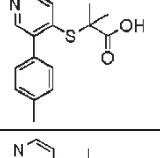
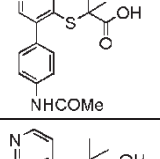
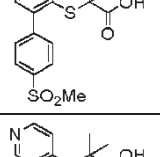
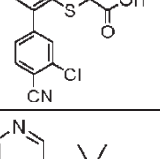
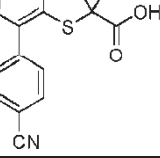
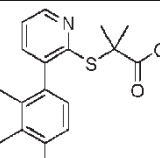
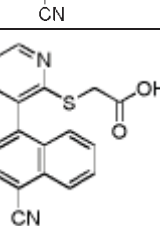
C representerer en EC₅₀ verdi i området på ≤ 0,05 µM til > 0,001 µM.

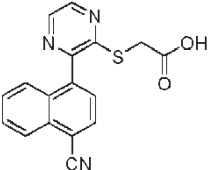
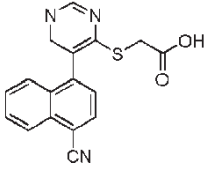
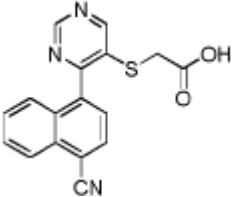
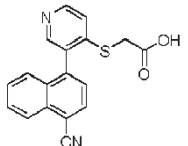
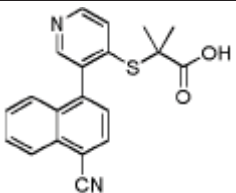
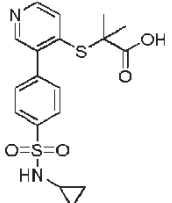
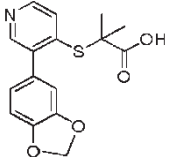
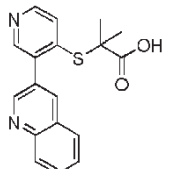
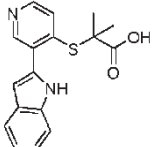
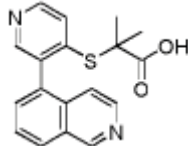
Eksempel	Struktur	URAT1 EC50 aktivitetsrangering
1A		B
2A		C
4C		B
6B		A
2H		B
2I		A
2J		C
2K		B
2M		A

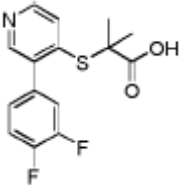
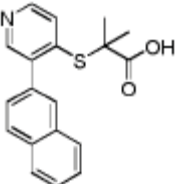
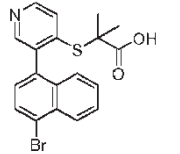
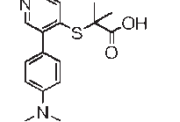
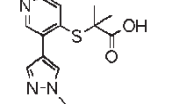
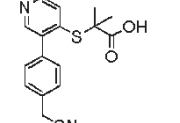
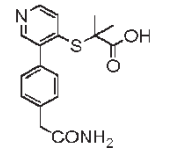
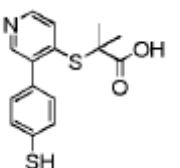
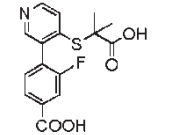
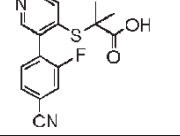
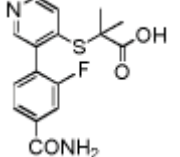
2N		B
2O		C
2P		C
2Q		B
2R		A
2S		B
2T		B
2U		B
2V		A
2X		C

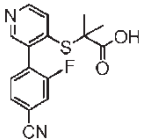
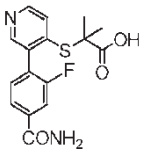
2Y		A
2BB		B
2CC		B
2DD		B
2EE		B
2FF		A
2GG		B
2HH		A
2II		B

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

2YY		A
2ZZ		B
2AAA		C
2BBB		B
2CCC		B
2DDD		B
2EEE		B
2FFF		C
3A		A
4A		B
4B		A

5A		A
6A		A
7A		A
2B		A
2C		C
2D		B
2E		A
2F		B
2G		A
2L		A

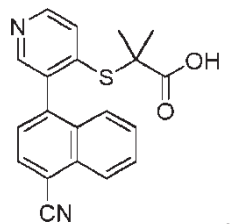
2W		B
2Z		A
2AA		B
2OO		A
2QQ		A
2RR		A
2SS		A
2GGG		B
2HHH		A
2III		C
2JJJ		B

2III		C
2JJJ		B

Eksemplene og utførelsesformene beskrevet heri er bare for illustrerende formål og ulike modifikasjoner eller endringer foreslått for fagpersoner skal være inkludert innen ånden og rekkevidden av denne søknaden og omfanget av de vedlagte kravene.

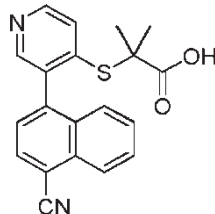
Patentkrav

1. Forbindelse med formel:



5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1, som er:



10 3. Forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2, for anvendelse i terapi.

4. Forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2, for anvendelse i reduksjon av serum urinsyrenivåer i et menneske.

15 5. Forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2, for anvendelse i behandling av hyperurikemi i et menneske.

6. Forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2, for anvendelse i behandling av hyperurikemi i et menneske med gikt.

20 7. Forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2, for anvendelse i behandling av gikt i et menneske.

25 8. Forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2, for anvendelse i behandling av eller forhindring av en tilstand karakterisert ved abnormale vevs- eller organnivåer av urinsyre i et individ.

30 9. Forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2, for anvendelse ifølge krav 8, hvori tilstanden er gikt, et tilbakevendende giktanfall, giktisk artritt, hyperurikemi, hypertensjon, en kardiovaskulær sykdom, koronar hjerte sykdom, Lesch-Nyhan syndrom, Kelley-Seegmiller syndrom, nyresykdom, nyresteiner, nyresvikt, leddinflammasjon, artritt,

urolitiasis, blyforgiftning, hyperparatyroidisme, psoriasis, sarkoidose, hypoxantin-guanin fosforibosyltransferase (HPRT) mangel eller en kombinasjon derav.

- 5 10. Forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2, for anvendelse ifølge ett av kravene 3-9, i kombinasjon med en xantinoksidaseinhibitor.
11. Forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2, for anvendelse ifølge krav 10, hvori xantinoksidaseinhibitoren er allopurinol.
- 10 12. Forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2, for anvendelse ifølge krav 10, hvori xantinoksidaseinhibitoren er febuxostat.
13. Farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2, og en farmasøytisk akseptabel bærer.
- 15 14. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 13 som videre omfatter en xantinoksidaseinhibitor.
- 20 15. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 14, hvori xantinoksidaseinhibitoren er allopurinol eller febuxostat.