

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 459 146**

51 Int. Cl.:

C07D 213/70 (2006.01) **C07D 405/04** (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01) **C07D 239/38** (2006.01)

C07D 241/18 (2006.01) **C07D 417/04** (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 403/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2011** **E 11796396 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2014** **EP 2585437**

54 Título: **Compuestos de tioacetato, composiciones y métodos de uso**

30 Prioridad:

16.06.2010 US 355491 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

08.05.2014

73 Titular/es:

ARDEA BIOSCIENCES, INC. (100.0%)
4939 Directors Place
San Diego, CA 92121, US

72 Inventor/es:

OUK, SAMEDY;
GUNIC, ESMIR y
VERNIER, JEAN-MICHEL

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 459 146 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de tioacetato, composiciones y métodos de uso

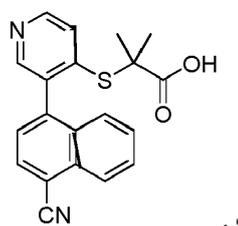
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 El ácido úrico es el resultado de la oxidación de xantina. Los trastornos del metabolismo del ácido úrico incluyen, pero no se limitan a, policitemia, metaplasia mielóide, gota, ataque de gota recurrente, artritis gotosa, hiperuricemia, hipertensión, enfermedad cardiovascular, cardiopatía coronaria, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Kelley-Seegmiller, nefropatía, piedras en el riñón, insuficiencia renal, inflamación de las articulaciones, artritis, urolitiasis, saturnismo, hiperparatiroidismo, psoriasis o sarcoidosis.

Se hace referencia al documento US2010/056464.

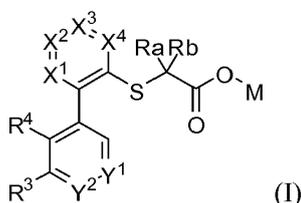
10 **SUMARIO DE LA INVENCION**

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

15 Se describen aquí compuestos, métodos y composiciones, por ejemplo para la modulación de los niveles séricos de ácido úrico (sUA) o para el tratamiento de gota o hiperuricemia en individuos que lo necesiten. Tales composiciones comprenden y tales métodos comprenden la administración, a un individuo que lo necesite, de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I:



en la que:

20 R^a y R^b se seleccionan de H, halógeno, alquilo de C_1 a C_6 ; o R^a y R^b , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de 3, 4, 5 ó 6 miembros, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N y S;

M es H, alquilo de C_{1-3} o un catión farmacéuticamente aceptable;

X^1 es N, CH, C(halógeno) o C(alquilo de C_1-C_4);

25 X^2 es N o CH;

X^3 es N, CH, C(halógeno) o C(alquilo de C_1-C_4);

X^4 es N o CH; en el que al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 o X^4 es N;

Y^1 es N o CR^1 ;

Y^2 es N o CR^2 ;

30 R^1 es H, CF_3 , CH_3 , OCH_3 , F o Cl;

R^2 es H, metilo, etilo, propilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, CF_3 , OH, OCH_3 , etoxi, SH, SCH_3 , SCH_2CH_3 , CH_2OH , $C(CH_3)_2OH$, Cl, F, CN, COOH, $COOR^2$, $CONH_2$, $CONHR^2$ o SO_2NH_2 , en los que R^2 es H o alquilo de C_{1-3} ;

R^3 es H, halógeno, -CN, alquilo de C_1 a C_6 , alcoxi de C_1 a C_6 ; y

R⁴ es H, halógeno, -CN, alquilo de C₁ a C₆, alcoxi de C₁ a C₆; o

R³ y R⁴, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N y S, en el que dicho anillo de 5 ó 6 miembros puede ser un anillo saturado, insaturado o aromático.

5 En casos específicos:

(i) si X² y X⁴ son ambos N, entonces X¹ no puede ser C(halógeno), o

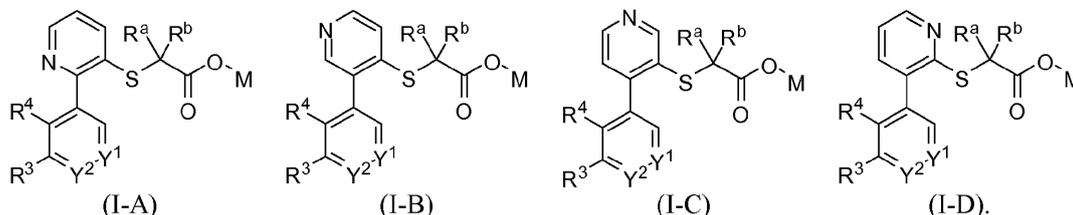
si X² y X⁴ son ambos N, entonces R⁴ no puede ser Cl, o

si X² y X⁴ son ambos N, entonces Y² no puede ser C-Cl;

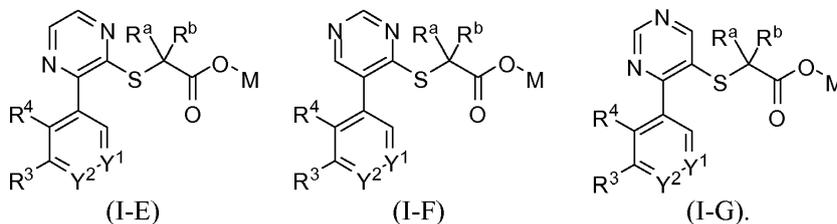
(ii) si X¹ y X² son ambos N, entonces X³ no puede ser C-Cl, y

10 (iii) el compuesto de fórmula (I) no es ácido 1-(3-(4-cianofenil)piridin-4-iltio)ciclopropanocarboxílico.

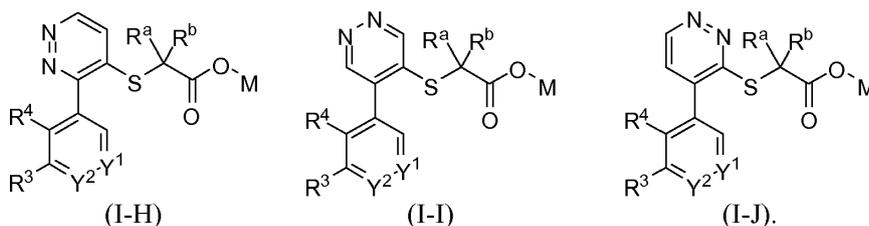
También se describe aquí un compuesto de fórmula (I), en la que uno de X¹, X², X³ o X⁴ es N. Ciertos casos específicos describen un compuesto de fórmula (I-A), (I-B), (I-C) o (I-D):



15 En algunas realizaciones se proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que dos de X¹, X², X³ o X⁴ son N. Ciertos casos específicos describen un compuesto de fórmula (I-E), (I-F) o (I-G):



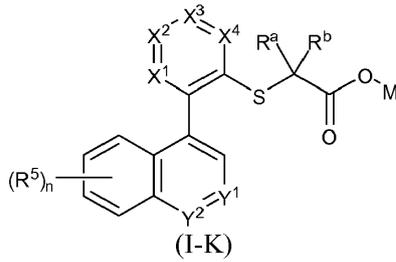
Otros casos específicos describen un compuesto de fórmula (I-H), (I-I) o (I-J):



20 Se describe aquí un compuesto de fórmula (I), en la que R³ es H, CH₃, OCH₃, CF₃, F o Cl; y R⁴ es H, CH₃, OCH₃, CF₃, F o Cl. R³ y R⁴ pueden ser ambos H.

Se describe aquí un compuesto de fórmula (I), en la que R³ y R⁴, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N y S, en el que dicho anillo de 5 ó 6 miembros puede ser un anillo saturado, insaturado o aromático.

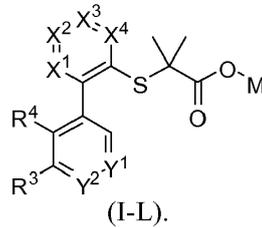
25 La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que R³ y R⁴, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido. Ciertos casos específicos proporcionados aquí describen un compuesto de fórmula (I-K):



en la que n es 1, 2, 3 ó 4; y

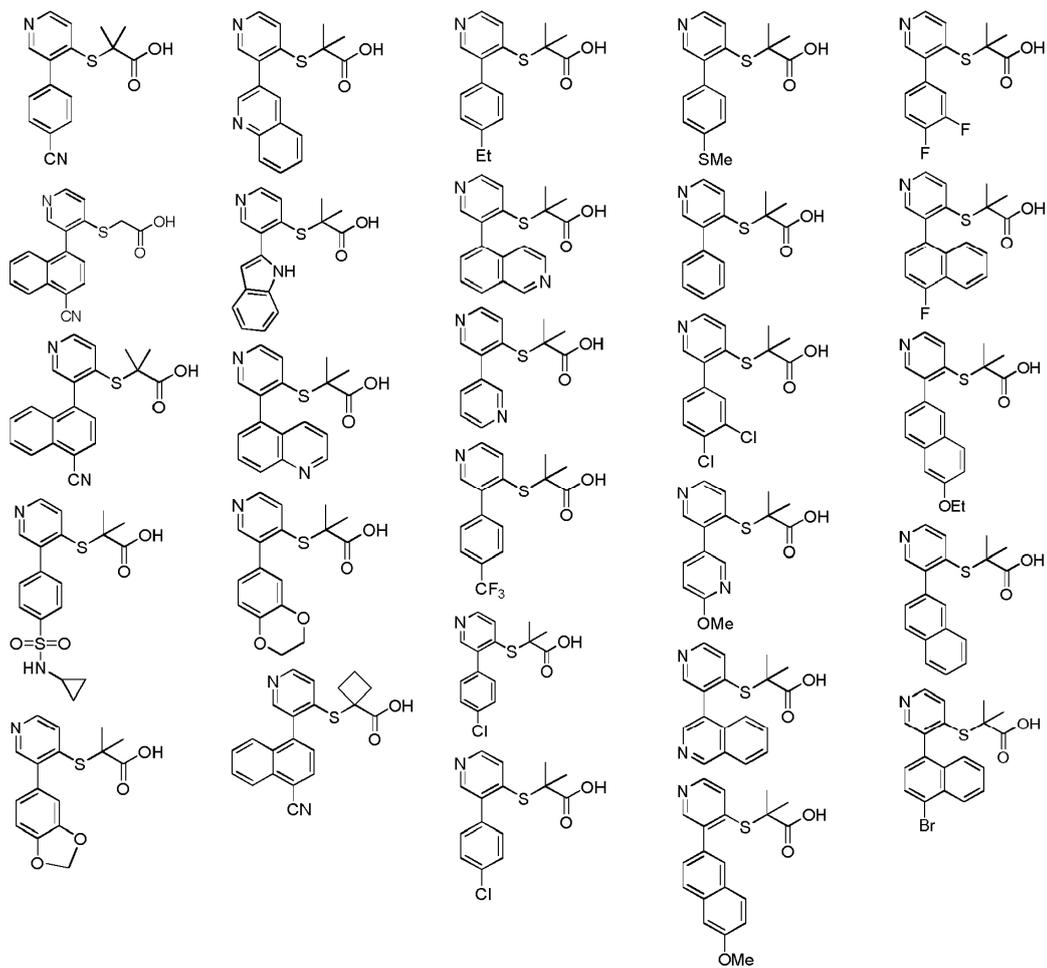
5 cada R^5 se selecciona independientemente de H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, CF_3 , OH, OCH_3 , etoxi, SH, SCH_3 , SCH_2CH_3 , CH_2OH , $C(CH_3)_2OH$, Cl, F, CN, COOH, $COOR^5$, $CONH_2$, $CONHR^5$ o SO_2NH_2 , en los que R^5 es H o alquilo de C_{1-3} .

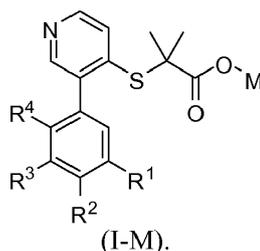
Se describe aquí un compuesto de fórmula (I), en la que R^a es H o CH_3 , y R^b es H o CH_3 . En la presente invención, R^a y R^b son ambos CH_3 . También se describe un compuesto de fórmula (I-L):



10 En la presente invención, X^1 es CH; X^2 es N; X^3 es CH; y X^4 es CH. En todavía casos posteriores o adicionales, Y^1 es CR^1 ; e Y^2 es CR^2 .

Se describe aquí un compuesto de fórmula (I-B), seleccionado del grupo que consiste en:





En la presente invención, R^1 , R^3 y R^4 son todos H.

Se describe aquí un compuesto de fórmula (I), en la que R^a y R^b , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de 3, 4, 5 ó 6 miembros, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N y S. En ciertos casos, R^a y R^b , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de 3, 4, 5 ó 6 miembros. En ciertos casos específicos, R^a y R^b , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de 3 miembros.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que M es H. En algunos casos, se describe aquí un compuesto de fórmula (I), en la que M es alquilo de C_1 - C_3 . En otros casos, se describe aquí un compuesto de fórmula (I), en la que M es un catión farmacéuticamente aceptable. En casos específicos, el catión farmacéuticamente aceptable es Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , NH_4^+ , tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamino, dimetilamino, trimetilamino o trietilamino.

En una realización, el compuesto de la invención se usa para reducir los niveles séricos de ácido úrico en un ser humano. Otras realizaciones proporcionadas aquí describen un compuesto de la invención para uso en el tratamiento de hiperuricemia en un ser humano con gota. Algunas realizaciones proporcionadas aquí describen un compuesto de la invención para uso para tratar hiperuricemia en un ser humano. Ciertas realizaciones proporcionadas aquí describen un compuesto de la invención para uso en el tratamiento de gota en un ser humano.

En ciertas realizaciones, también se proporciona aquí un compuesto de la invención para uso en el tratamiento o prevención de una afección caracterizada por niveles tisulares u orgánicos anormales de ácido úrico en un individuo. En realizaciones específicas, la afección es gota, un ataque de gota recurrente, artritis gotosa, hiperuricemia, hipertensión, enfermedad cardiovascular, cardiopatía coronaria, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Kelley-Seegmiller, nefropatía, piedras en el riñón, insuficiencia renal, inflamación de las articulaciones, artritis, urolitiasis, saturnismo, hiperparatiroidismo, psoriasis, sarcoidosis, deficiencia de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT), o una combinación de las mismas. En ciertas realizaciones específicas, la afección es gota.

En algunas realizaciones, cualquiera de los usos descritos posteriormente comprende administrar un segundo agente eficaz para el tratamiento de la gota. El segundo agente es un inhibidor de xantina oxidasa. En ciertas realizaciones específicas, el segundo agente es alopurinol, febuxostat, o combinaciones de los mismos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Las nuevas características de la invención se exponen con particularidad en las reivindicaciones anejas. Se obtendrá una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente invención haciendo referencia a la siguiente descripción detallada que expone realizaciones ilustrativas, en las que se utilizan los principios de la invención.

Aunque se han mostrado y descrito aquí realizaciones preferidas de la presente invención, será obvio para los expertos en la técnica que tales realizaciones se proporcionan solamente a título de ejemplo. A aquellos expertos en la técnica se les ocurrirán numerosas variaciones, cambios y sustituciones sin separarse de la invención. Se debería entender que, en la práctica de la invención, se pueden emplear diversas alternativas a las realizaciones de la invención descritas aquí. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención, y que los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes estén cubiertos de ese modo.

Los encabezados de las secciones usados aquí son sólo para fines de organización, y no se deben interpretar como limitantes de la materia objeto descrita.

Cierta terminología química

Excepto que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados aquí tienen el mismo significado como se entiende habitualmente por una persona experta en la técnica a la que pertenece la materia objeto reivindicada. En el caso de que haya una pluralidad de definiciones para los términos aquí, prevalecen los de esta sección.

Se entiende que la descripción general anterior y la siguiente descripción detallada son solamente ejemplares y explicativas, y no son restrictivas de ninguna materia objeto reivindicada. En esta solicitud, el uso del singular incluye el plural, excepto que se señale específicamente de otro modo. Se debe observar que, como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones anejas, las formas singulares “un”, “una” y “el/la” incluyen las referencias en plural excepto que el contexto dicte claramente otra cosa. Se debería observar también que el uso de “o” significa “y/o”, excepto que se señale de otro modo. Además, el uso del término “incluyendo”, así como otras formas tales como “incluir”, “incluye” e “incluido”, no es limitante.

La definición de los términos de química estándar se puede encontrar en trabajos de referencia, incluyendo Carey y Sundberg “ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4ª ED”. Vols. A (2000) y B (2001), Plenum Press, Nueva York. Excepto que se indique de otro modo, se emplean métodos convencionales de espectroscopia de masas, RMN, HPLC, espectroscopia IR y UV/Vis y farmacología, dentro de la pericia de la técnica. Excepto que se proporcionen definiciones específicas, la nomenclatura empleada aquí corresponde a las definiciones estándar. Se pueden usar técnicas estándar para las síntesis químicas, análisis químicos, preparación farmacéutica, formulación, y suministro, y el tratamiento de individuos. Las reacciones y las técnicas de purificación se pueden llevar a cabo, por ejemplo, usando kits de especificaciones del fabricante o como se logra habitualmente en la técnica o como se describe aquí. Las técnicas y procedimientos anteriores se pueden llevar a cabo generalmente mediante métodos convencionales bien conocidos en la técnica, y como se describen en diversas referencias generales y más específicas que se citan y discuten a lo largo de la presente memoria descriptiva. A lo largo de la memoria descriptiva, los grupos y sus sustituyentes se pueden escoger por un experto en el campo para proporcionar restos y compuestos estables.

Cuando se especifican grupos sustituyentes mediante sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, engloban igualmente los sustituyentes químicamente idénticos que resultarían de escribir la estructura de derecha a izquierda. Como ejemplo no limitante, $-\text{CH}_2\text{O}-$ es equivalente a $-\text{OCH}_2-$.

Excepto que se señale de otro modo, el uso de términos químicos generales, tales como, aunque no limitados a “alquilo”, “amina”, “arilo”, son equivalentes a sus formas opcionalmente sustituidas. Por ejemplo, “alquilo”, como se usa aquí, incluye alquilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, los compuestos presentados aquí poseen uno o más estereocentros. En algunas realizaciones, el estereocentro está en la configuración R, la configuración S, o sus combinaciones. En algunas realizaciones, los compuestos presentados aquí poseen uno o más dobles enlaces. En algunas realizaciones, los compuestos presentados aquí poseen uno o más dobles enlaces en los que cada doble enlace existe en la configuración E (*trans*) o Z (*cis*), o sus combinaciones. La presentación de un estereoisómero, regioisómero, diastereómero, enantiómero o epímero particular debería entenderse que incluye todos los estereoisómeros, regioisómeros, diastereómeros, enantiómeros o epímeros posibles, y sus mezclas. De este modo, los compuestos presentados aquí incluyen todas las formas estereoisómeras, regioisómeras, diastereómeras, enantiómeras, y epímeras configuracionales distintas, así como sus mezclas correspondientes. Las técnicas para invertir o dejar inalterado un estereocentro particular, y aquellas para resolver mezclas de estereoisómeros, se encuentran en, por ejemplo, Furniss et al. (eds.), VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY 5. sup. TH ED., Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, 1991, 809-816; y Heller, Acc. Chem. Res. 1990, 23, 128.

Los términos “resto”, “resto químico”, “grupo” y “grupo químico”, como se usan aquí, se refieren a un segmento o grupo funcional específico de una molécula. Los restos químicos son a menudo entidades químicas reconocidas embebidas en o anejas a una molécula.

La expresión “agente reaccionante”, como se usa aquí, se refiere a un nucleófilo o electrófilo usado para crear enlaces covalentes.

El término “enlace” o “enlace sencillo” se refiere a un enlace químico entre dos átomos, o entre dos restos cuando los átomos unidos por el enlace se consideran parte de una subestructura más grande.

El término “opcional” u “opcionalmente” significa el evento o circunstancia subsiguientemente descrito puede ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia se produce y casos en los que no. Por ejemplo, “alquilo opcionalmente sustituido” significa “alquilo” o “alquilo sustituido” como se define más abajo. Además, un grupo opcionalmente sustituido puede estar no sustituido (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), completamente sustituido (por ejemplo, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$), monosustituido (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$) o sustituido a un nivel cualquiera comprendido entre completamente sustituido y monosustituido (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CFHCHF}_2$, etc). Se entenderá por los expertos en la técnica con respecto a cualquier grupo que contenga uno o más sustituyentes que tales grupos no pretenden introducir ninguna sustitución o patrón de sustitución (por ejemplo, alquilo sustituido incluye grupos cicloalquilo opcionalmente sustituidos, que a su vez se definen como grupos alquilo opcionalmente sustituidos, potencialmente *ad infinitum*) que son estéricamente no prácticos y/o sintéticamente no factibles. De este modo, generalmente se debería entender que cualesquiera sustituyentes descritos tienen un peso molecular máximo de alrededor de 1.000 daltons, y más típicamente, hasta aproximadamente 500 daltons (excepto en aquellos casos en los que los se pretendan claramente sustituyentes macromoleculares, por ejemplo, polipéptidos, polisacáridos, polietilenglicoles, ADN, ARN y similares).

En ciertos ejemplos no limitativos, “opcionalmente sustituido” indica que el grupo está opcionalmente sustituido con alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, perhaloalquilo, halo, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroalíclico, arilo, heteroarilo, carbociclo, heterociclo, hidroxilo, alcoxi, ciano, cianoalquilo, carboxilo, sulfhidrilo, amino, un aminoácido, cicloalquilo condensado, espiro cicloalquilo, heteroarilo condensado, arilo condensado, sulfonilo, sulfino, sulfonamido, sulfamido, éster de fosfonato, amido, éter, éster alquílico, o combinaciones de los mismos. En casos específicos, un grupo designado como “opcionalmente sustituido” indica que el grupo está opcionalmente sustituido con hidrógeno, hidroxilo, nitro, ciano, metiltiol, tior, azido, metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, *n*-pentilo, *iso*-pentilo, *neo*-pentilo, *terc*-amilo, hexilo, heptilo, octilo, etenilo (-CH=CH₂), 1-propenilo (-CH₂CH=CH₂), isopropenilo [-C(CH₃)=CH₂], butenilo, 1,3-butadienilo, etinilo, 2-propinilo, 2-butenilo, 1,3-butadienilo, fluoro, cloro, bromo, yodo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, bromometilo, dibromometilo, tribromometilo, 1-cloro-1-fluoro-1-yodoetil, fluoroetil, bromoetil, cloroetil, yodoetil, fluoropropilo, bromopropilo, cloropropilo, yodopropilo, fluoroetenilo, cloroetenilo, bromoetenilo, yodoetenilo, fluoroetinilo, cloroetinilo, bromoetinilo, yodoetinilo, trifluoroetenilo, tricloroetenilo, tribromoetenilo, trifluoropropinilo, tricloropropinilo, tribromopropinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, espirociclopropilo, espirociclobutilo, espirociclopentilo, piridinilo, piranilo, tetrahidrofuranilo, tiorfuranilo, aziridinilo, oxiranilo, oxaziridinilo, dioxiranilo, azetidino, oxazilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, oxolanilo, tiolanilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, decalinilo, biciclo[2.2.1]heptilo, adamantilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioanilo, piperazinilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo, quinolinilo, ciclohexenilo, ciclopentadienilo, biciclo[2.2.1]hept-2-eno, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, furanilo, tienilo, acridinilo, fenilo, bencilo, fenazino, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotiofenilo, benzoxadiazolilo, benzotriazolilo, imidazolilo, indolilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, indolizino, isotiazolilo, isoindoliloxadiazolilo, indazolilo, piridilo, piridazilo, pirimidilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazinilo, pirazolilo, purinilo, ftalazinilo, pteridinilo, quinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, triazinilo, tiadiazolilo, N-óxido de piridilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, aminosulfonilo, trifluorometilsulfonilo, ácido fosfínico, ácido carboxílico, amido, amino, metilamina, etilamina, dimetilamina, dietilamina, aminoetildimetilamina, aminoetildietilamina, éster metílico, éster etílico, éster propílico, éster isopropílico, éster butílico, o combinaciones de los mismos.

Como se usa aquí, C₁-C_x incluye C₁-C₂, C₁-C₃ ... C₁-C_x. A título de ejemplo solamente, “C₁-C₄” indica que hay uno a cuatro átomos de carbono en el resto, es decir, grupos que contienen 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono o 4 átomos de carbono, así como los intervalos C₁-C₂ y C₁-C₃. De este modo, a título de ejemplo solamente, “alquilo de C₁-C₄” indica que hay uno a cuatro átomos de carbono en el grupo alquilo, es decir, el grupo alquilo se selecciona de entre metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, y *t*-butilo. Cada vez que aparece aquí, un intervalo numérico tal como “1 a 10” se refiere a cada número entero en el intervalo dado; *por ejemplo*, “1 a 10 átomos de carbono” significa que el grupo puede tener 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono, 6 átomos de carbono, 7 átomos de carbono, 8 átomos de carbono, 9 átomos de carbono, o 10 átomos de carbono.

El término “inferior”, como se usa aquí, en combinación con términos tales como alquilo, alqueno o alquino, (es decir, “alquilo inferior”, “alqueno inferior” o “alquino inferior”) se refiere a un monorradical hidrocarbonado saturado de cadena lineal opcionalmente sustituida, o de cadena ramificada opcionalmente sustituida, que tiene de uno a alrededor de seis átomos de carbono, más preferiblemente uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *terc*-amilo y hexilo.

El término “hidrocarburo”, como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un compuesto o grupo químico que contiene sólo átomos de carbono e hidrógeno.

Los términos “heteroátomo” o “heteroátomo”, como se usan aquí, solos o en combinación, se refieren a un átomo distinto de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos se pueden seleccionar independientemente de entre oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo, silicio, selenio y estaño, pero no se limitan a estos átomos. En realizaciones en las que están presentes dos o más heteroátomos, los dos o más heteroátomos pueden ser iguales entre sí, o algunos o todos de los dos o más heteroátomos pueden ser cada uno diferente de los otros.

El término “alquilo”, como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un monorradical hidrocarbonado saturado de cadena lineal opcionalmente sustituida, o de cadena ramificada opcionalmente sustituida, que tiene de uno a alrededor de diez átomos de carbono, más preferiblemente uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-

metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-amilo y hexilo, y grupos alquilo más grandes, tales como heptilo, octilo y similares. Cada vez que aparece aquí, un intervalo numérico tal como “alquilo de C₁-C₆” o “alquilo de C₁₋₆”, significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono o 6 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término “alquilo” en la que no se designa un intervalo numérico.

El término “alquilenilo” tal como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un dirradical derivado del monorradical alquilo definido anteriormente. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), propileno (-CH₂CH₂CH₂-), isopropileno (-CH(CH₃)CH₂-) y similares.

El término “alquenilo”, como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un monorradical hidrocarbonado de cadena lineal opcionalmente sustituida, o de cadena ramificada opcionalmente sustituida, que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono, y que tiene de dos a alrededor de diez átomos de carbono, más preferiblemente dos a alrededor de seis átomos de carbono. El grupo puede estar en la conformación *cis* o *trans* alrededor del doble enlace o dobles enlaces, y se debería entender que incluye ambos isómeros. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etenilo (-CH=CH₂), 1-propenilo (-CH₂CH=CH₂), isopropenilo [-C(CH₃)=CH₂], butenilo, 1,3-butadienilo y similares. Siempre que aparezca aquí, un intervalo numérico tal como “alquenilo de C₂-C₆” o “alquenilo de C₂₋₆” significa que el grupo alquenilo puede consistir en 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono o 6 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término “alquenilo”, en la que no se designa ningún intervalo numérico.

El término “alquenileno”, como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un dirradical derivado del monorradical alquenilo definido anteriormente. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etenileno (-CH=CH-), los isómeros de propenileno (por ejemplo, -CH₂CH=CH- y -C(CH₃)=CH-) y similares.

El término “alquinilo”, como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un monorradical hidrocarbonado de cadena lineal opcionalmente sustituida o de cadena ramificada opcionalmente sustituida, que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono, y que tiene de dos a alrededor de diez átomos de carbono, más preferiblemente de dos a alrededor de seis átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 1,3-butadiinilo y similares. Siempre que aparezca aquí, un intervalo numérico tal como “alquinilo de C₂-C₆” o “alquinilo de C₂₋₆”, significa que el grupo alquinilo puede consistir en 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono o 6 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término “alquinilo”, en la que no se designa ningún intervalo numérico.

El término “alquinileno”, como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un dirradical derivado del monorradical alquinilo definido anteriormente. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinileno (-C≡C-), propargileno (-CH₂-C≡C-) y similares.

El término “alifático”, como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un hidrocarburo no aromático opcionalmente sustituido, de cadena lineal o de cadena ramificada, no cíclico, saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado. De este modo, el término incluye colectivamente los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo.

Los términos “heteroalquilo”, “heteroalquenilo” y “heteroalquinilo”, como se usan aquí, solos o en combinación, se refieren a estructuras de alquilo, alquenilo y alquinilo opcionalmente sustituidas, respectivamente, como se describe anteriormente, en las que uno o más de los átomos de carbono de la cadena esquelética (y cualesquiera átomos de hidrógeno asociados, según sea apropiado) están sustituidos cada uno independientemente por un heteroátomo (es decir, un átomo distinto de carbono, tal como, aunque no se limita a, oxígeno, nitrógeno, azufre, silicio, fósforo, estaño o sus combinaciones), o un grupo heteroatómico tal como, aunque no se limita a, -O-O-, -S-S-, -O-S-, -S-O-, =N-N=, -N=N-, -N=N-NH-, -P(O)₂-, -OP(O)₂-, -P(O)₂-O-, -S(O)-, -S(O)₂-, -SnH₂- y similares.

Los términos “haloalquilo”, “haloalquenilo” y “haloalquinilo”, como se usan aquí, solos o en combinación, se refieren a grupos alquilo, alquenilo y alquinilo opcionalmente sustituidos, respectivamente, como se definen anteriormente, en los que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, o sus combinaciones. En algunas realizaciones, dos o más átomos de hidrógeno se pueden sustituir por átomos de halógeno que son iguales entre sí (por ejemplo, difluorometilo); en otras realizaciones, dos o más átomos de hidrógeno se pueden sustituir por átomos de halógeno que no son iguales entre sí (por ejemplo, 1-cloro-1-fluoro-1-yodoetilo). Los ejemplos no limitantes de grupos haloalquilo son fluorometilo y bromoetilo. Un ejemplo no limitante de un grupo haloalquenilo es bromoetenilo. Un ejemplo no limitante de un grupo haloalquinilo es cloroetinilo.

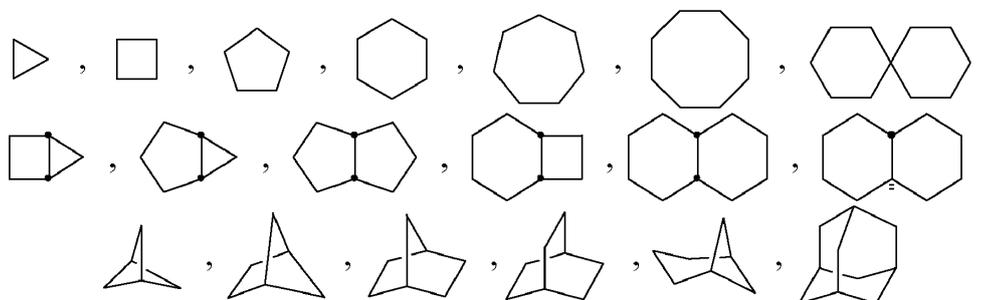
El término “perhalo”, como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a grupos en los que todos los átomos de hidrógeno están sustituidos por flúor, cloro, bromo, yodo, o sus combinaciones. De este modo, como ejemplo no limitante, el término “perhaloalquilo” se refiere a un grupo alquilo, como se define aquí, en el que todos los átomos de H se han sustituido por flúor, cloro, bromo o yodo, o sus combinaciones. Un ejemplo no limitante de un grupo perhaloalquilo es bromo,cloro,fluorometilo. Un ejemplo no limitante de un grupo perhaloalquenilo es tricloroetenilo. Un ejemplo no limitante de un grupo perhaloalquinilo es tribromopropinilo.

La expresión “cadena de carbono”, como se usa aquí, sola o en combinación, se refiere a cualquier grupo alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno o heteroalquino que es lineal, cíclico, o cualquier combinación de los mismos. Si la cadena es parte de un enlazador, y ese enlazador comprende uno o más anillos como parte de la cadena principal central, para los fines del cálculo de la longitud de la cadena, la “cadena” incluye solamente aquellos átomos de carbono que componen la parte inferior o superior de un anillo dado, y no ambas, y cuando la parte superior e inferior del anillo o anillos no son equivalentes en longitud, se debe usar la distancia más corta para determinar la longitud de la cadena. Si la cadena contiene heteroátomos como parte de la cadena principal, aquellos átomos no se calculan como parte de la longitud de la cadena de carbono.

Los términos “ciclo”, “cíclico”, “anillo” y “anillo de miembros”, como se usan aquí, solos o en combinación, se refieren a cualquier estructura covalentemente cerrada, incluyendo sistemas anulares alicíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos y policíclicos, condensados o no condensados, como se describe aquí. Los anillos pueden estar opcionalmente sustituidos. Los anillos pueden formar parte de un sistema anular condensado. El término “miembro” se refiere al número de átomos del esqueleto que constituyen el anillo. De este modo, a título de ejemplo solamente, ciclohexano, piridina, pirano y pirimidina son anillos de seis miembros, y ciclopentano, pirrol, tetrahidrofurano y tiofeno son anillos de cinco miembros.

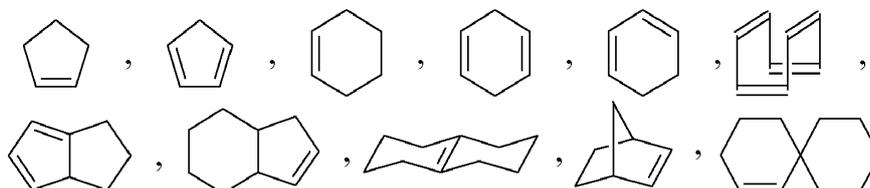
El término “condensado”, como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a estructuras cíclicas en las que dos o más anillos comparten uno o más enlaces.

El término “cicloalquilo”, como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un anillo de monorrádical hidrocarbonado, saturado, opcionalmente sustituido, que contiene de tres a alrededor de quince átomos de carbono anulares, o de tres a alrededor de diez átomos de carbono anulares, aunque puede incluir átomos de carbono no anulares adicionales, como sustituyentes (por ejemplo metilciclopropilo). Siempre que aparezca aquí, un intervalo numérico tal como “cicloalquilo de C₃-C₆” o “cicloalquilo de C₃₋₆”, significa que el grupo cicloalquilo puede consistir de 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono o 6 átomos de carbono, es decir, es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o cicloheptilo, aunque la presente definición también cubre la aparición del término “cicloalquilo” en la que no se designa ningún intervalo numérico. El intervalo incluye radicales condensados, no condensados, en puente, y espiro. Un cicloalquilo condensado puede contener de dos a cuatro anillos condensados, en el que el anillo de unión es un anillo cicloalquílico, y los otros anillos individuales pueden ser alicíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos, o cualquier combinación de los mismos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, sistemas anulares de ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, decalinilo, y biciclo[2.2.1]heptilo y adamantilo. Los ejemplos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a los siguientes restos:



y similares.

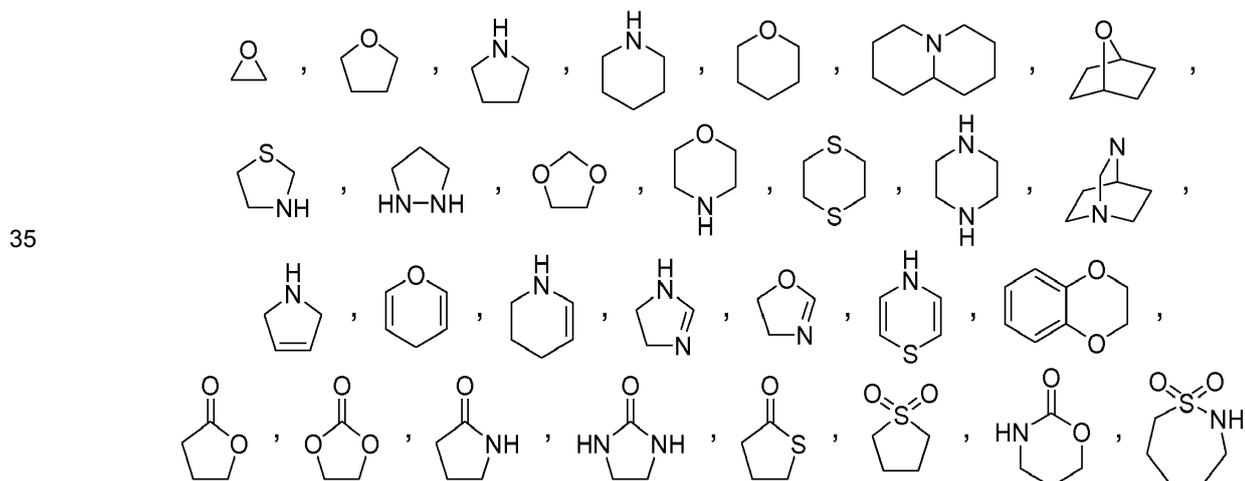
El término “cicloalqueno”, como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un anillo monorrádical, no aromático, hidrocarbonado, opcionalmente sustituido, que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono y de tres a alrededor de veinte átomos de carbono anulares, tres a alrededor de doce átomos de carbono anulares, o de tres a alrededor de diez átomos de carbono anulares. El término incluye radicales condensados, no condensados, en puente, y espiro. Un cicloalqueno condensado puede contener de dos a cuatro anillos condensados, en el que el anillo de unión es un anillo cicloalquénico, y los otros anillos individuales pueden ser alicíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos, o cualquier combinación de los mismos. Los sistemas anulares condensados se pueden condensar a lo largo de un enlace que es un enlace sencillo carbono-carbono o un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos de cicloalquenos incluyen, pero no se limitan a, sistemas anulares de ciclohexeno, ciclopentadieno, y biciclo[2.2.1]hept-2-eno. Los ejemplos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a los siguientes restos:



y similares.

Los términos “alicíclico” o “alícíclico”, como se usan aquí, solos o en combinación, se refieren a sistemas anulares hidrocarbonados no aromáticos, opcionalmente sustituidos, saturados, parcialmente insaturados, o completamente insaturados que contienen de tres a alrededor de veinte átomos de carbono anulares, tres a alrededor de doce átomos de carbono anulares, o de tres a alrededor de diez átomos de carbono anulares. De este modo, los términos incluyen colectivamente grupos cicloalquilo y cicloalquenilo.

Las expresiones “heterocíclico no aromático” y “heteroalícíclico”, como se usan aquí, solas o en combinación, se refieren a monorradales anulares no aromáticos opcionalmente sustituidos, saturados, parcialmente insaturados, o completamente insaturados, que contienen de tres a alrededor de veinte átomos anulares, en los que uno o más de los átomos anulares son un átomo distinto de carbono, seleccionados independientemente de entre oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo, silicio, selenio y estaño, pero sin limitarse a estos átomos. En realizaciones en las que están presentes dos o más heteroátomos en el anillo, los dos o más heteroátomos pueden ser iguales entre sí, o algunos o todos los dos o más heteroátomos pueden ser diferentes entre sí. Las expresiones incluyen radicales condensados, no condensados, en puente, y espiro. Un radical heterocíclico no aromático condensado puede contener de dos a cuatro anillos condensados, en el que el anillo de unión es un heterociclo no aromático, y los otros anillos individuales pueden ser alicíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos o cualquier combinación de los mismos. Los sistemas anulares condensados pueden estar condensados mediante un enlace sencillo o un enlace doble, así como mediante enlaces que son carbono-carbono, carbono-heteroátomo o heteroátomo-heteroátomo. Los términos también incluyen radicales que tienen de tres a alrededor de doce átomos anulares del esqueleto, así como aquellos que tienen de tres a alrededor de diez átomos anulares del esqueleto. La unión de una subunidad heterocíclica no aromática a su molécula progenitora puede ser vía un heteroátomo o un átomo de carbono. Igualmente, la sustitución adicional puede ser vía un heteroátomo o un átomo de carbono. Como ejemplo no limitante, un heterociclo no aromático imidazolidínico se puede unir a una molécula progenitora vía sus átomos de N (imidazolidin-1-ilo o imidazolidin-3-ilo) o vía cualquiera de sus átomos de carbono (imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-4-ilo o imidazolidin-5-ilo). En ciertas realizaciones, los heterociclos no aromáticos contienen uno o más grupos carbonilo o tiocarbonilo, tal como, por ejemplo, grupos que contienen oxo y tio. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo y quinolizino. Los ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo, también denominados heterociclos no aromáticos, incluyen:



y similares. Las expresiones también incluyen todas las formas anulares de los carbohidratos, incluyendo, pero sin limitarse a, los monosacáridos, los disacáridos y los oligosacáridos.

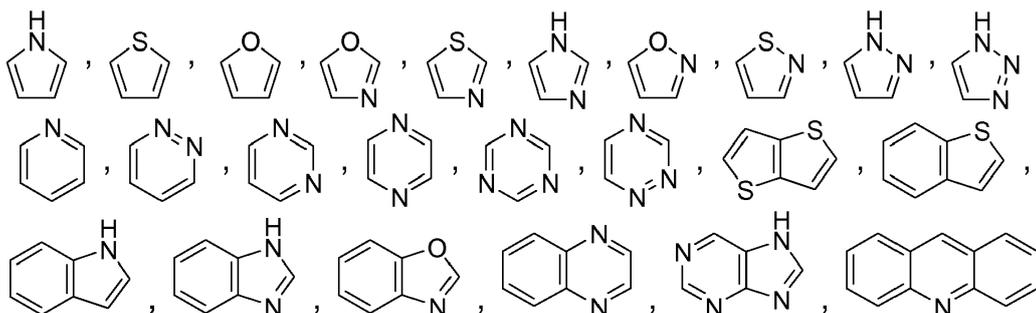
40 El término “aromático”, como se usa aquí, se refiere a una resto anular plano, cíclico o policíclico, que tiene un sistema de electrones π deslocalizados que contiene $4n + 2 \pi$ electrones, en el que n es un número entero. Los anillos aromáticos pueden estar formados por cinco, seis, siete, ocho, nueve, o más de nueve átomos. Los compuestos aromáticos pueden estar opcionalmente sustituidos, y pueden ser monocíclicos o policíclicos de anillos condensados. El término aromático engloba tanto todos los anillos que contienen carbono (*por ejemplo*, fenilo) como aquellos anillos que contienen uno o más heteroátomos (*por ejemplo*, piridina).

El término “arilo”, como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarbonado aromático opcionalmente sustituido de seis a alrededor de veinte átomos de carbono anulares, e incluye anillos arílicos

condensados y no condensados. Un radical de anillo arílico condensado contiene de dos a cuatro anillos condensados, en el que el anillo de unión es un anillo arílico, y los otros anillos individuales pueden ser alicíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos, o cualquier combinación de los mismos. Además, el término arilo incluye anillos condensados y no condensados que contienen de seis a alrededor de doce átomos de carbono anulares, así como aquellos que contienen de seis a alrededor de diez átomos de carbono anulares. Un ejemplo no limitante de un grupo de arilo anular individual incluye fenilo; un grupo arilo anular condensado incluye naftilo, fenantrenilo, antraceno, azuleno, y un grupo biarílico no condensado incluye bifenilo.

El término "arileno", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un dirradical derivado del monorradical arilo anteriormente definido. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a 1,2-fenileno, 1,3-fenileno, 1,4-fenileno, 1,2-naftileno, y similares.

El término "heteroarilo", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a monorradicales aromáticos opcionalmente sustituidos que contienen de alrededor de cinco a alrededor de veinte átomos anulares esqueléticos, en el que uno o más de los átomos anulares es un heteroátomo seleccionado independientemente de entre oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo, silicio, selenio y estaño, pero no se limitan a estos átomos, y con la condición de que el anillo de dicho grupo no contenga dos átomos de O o S adyacentes. En realizaciones en las que están presentes en el anillo dos o más heteroátomos, los dos o más heteroátomos pueden ser iguales entre sí, o algunos o todos de los dos o más heteroátomos pueden ser diferentes de los otros. El término heteroarilo incluye radicales heteroarílicos condensados y no condensados, opcionalmente sustituidos, que tienen al menos un heteroátomo. El término heteroarilo también incluye heteroarilos condensados y no condensados que tienen de cinco a doce átomos anulares esqueléticos, así como aquellos que tienen de cinco a alrededor de diez átomos anulares esqueléticos. La unión a un grupo heteroarilo puede ser vía un átomo de carbono o un heteroátomo. De este modo, como ejemplo no limitante, un grupo imidazol se puede unir a una molécula progenitora vía cualquiera de sus átomos de carbono (imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo o imidazol-5-ilo), o sus átomos de nitrógeno (imidazol-1-ilo o imidazol-3-ilo). Igualmente, un grupo heteroarilo se puede sustituir adicionalmente vía cualquiera de todos sus átomos de carbono, y/o cualquiera de todos sus heteroátomos. Un radical heteroarilo condensado puede contener de dos a cuatro anillos condensados, en el que el anillo de unión es un anillo heteroaromático y los otros anillos individuales pueden ser alicíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos o cualquier combinación de los mismos. Un ejemplo no limitante de un grupo heteroarílico anular individual incluye piridilo; grupos heteroarílicos anulares condensados incluyen bencimidazolilo, quinolinilo, acridinilo; y un grupo biheteroarílico no condensado incluye biperidino. Otros ejemplos de heteroarilos incluyen, sin limitación, furanilo, tienilo, oxazolilo, acridinilo, fenazinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotiofeno, benzoxadiazolilo, benzotriazolilo, imidazolilo, indolilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, indolizino, isotiazolilo, isoindoloxadiazolilo, indazolilo, piridilo, piridazilo, pirimidilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazinilo, pirazolilo, purinilo, ftalazinilo, pteridinilo, quinolinilo, quinazolinilo, quinoxalino, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, triazinilo, tiadiazolilo y similares, y sus óxidos, tales como por ejemplo N-óxido de piridilo. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen los siguientes restos:



y similares.

El término "heteroarileno", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un dirradical derivado del monorradical heteroarilo anteriormente definido. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, piridinilo y pirimidinilo.

El término "heterociclilo", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere colectivamente a grupos heteroalíclicilo y heteroarilo. Aquí, siempre que se indique el número de átomos de carbono en un heterociclo (por ejemplo, heterociclo de C₁-C₆), al menos un átomo no de carbono (el heteroátomo) debe estar presente en el anillo. Las designaciones tales como "heterociclo de C₁-C₆" se refieren sólo al número de átomos de carbono en el anillo, y no se refieren al número total de átomos en el anillo. Las designaciones tales como "heterociclo de 4-6 miembros" se refieren al número total de átomos que están contenidos en el anillo (es decir, un anillo de cuatro, cinco, o seis miembros, en el que al menos un átomo es un átomo de carbono, al menos un átomo es un heteroátomo, y los dos a cuatro átomos restantes son átomos de carbono o heteroátomos). Para heterociclos que tienen dos o más heteroátomos, esos dos o más heteroátomos pueden ser iguales o diferentes entre sí. Los heterociclos pueden estar opcionalmente sustituidos. Los grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen grupos que tienen sólo tres átomos en el anillo, mientras que los grupos heterocíclicos aromáticos deben tener al menos cinco átomos en el anillo. El

enlazamiento (es decir, unión a una molécula progenitora o sustitución adicional) a un heterociclo puede ser vía un heteroátomo o un átomo de carbono.

5 El término "carbociclilo", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere colectivamente a grupos aliciclilo y arilo; es decir, estructuras anulares totalmente de carbono, covalentemente cerradas, que pueden estar saturadas, parcialmente insaturadas, completamente insaturadas, o aromáticas. Los anillos carbocíclicos pueden estar formados por tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, o más de nueve átomos de carbono. Los carbociclos pueden estar opcionalmente sustituidos. El término distingue anillos carbocíclicos de heterocíclicos, en los que la cadena principal anular contiene al menos un átomo que es diferente de carbono.

10 Los términos "halógeno", "halo" o "haluro", como se usan aquí, solos o en combinación, se refieren a fluoro, cloro, bromo y yodo.

El término "hidroxi", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un monorradiacal -OH.

El término "ciano", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un monorradiacal -CN.

El término "cianometilo", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un monorradiacal -CH₂CN.

El término "nitro", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un monorradiacal -NO₂.

15 El término "oxi", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un dirradical -O-.

El término "oxo", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un dirradical =O.

El término "carbonilo", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere al dirradical -C(=O)-, que también se puede escribir como -C(O)-.

20 Los términos "carboxi" o "carboxilo", como se usan aquí, solos o en combinación, se refieren al resto -C(O)OH, que también se puede escribir como -COOH.

25 El término "alcoxi", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un radical alquiléter, -O-alkilo, incluyendo los grupos -O-alifático y -O-carbociclilo, en los que los grupos alquilo, alifático y carbociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos, y en los que los términos alquilo, alifático y carbociclilo son como se definen aquí. Los ejemplos no limitantes de radicales alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi y similares.

El término "sulfinilo", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un dirradical -S(=O)-.

El término "sulfonilo", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un dirradical -S(=O)₂-.

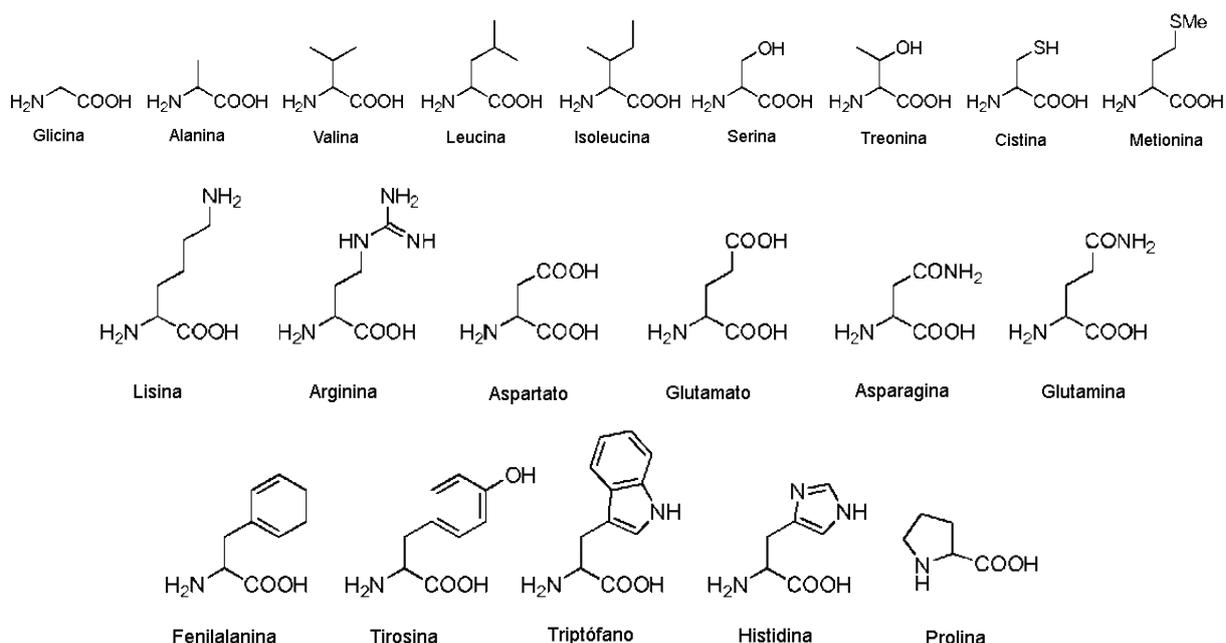
Los términos "sulfonamida", "sulfonamido" y "sulfonamidilo", como se usan aquí, solos o en combinación, se refieren a los grupos dirradicales -S(=O)₂-NH- y -NH-S(=O)₂-.

30 Los términos "sulfamida", "sulfamido" y "sulfamidilo", como se usan aquí, solos o en combinación, se refieren a los grupos dirradicales -NH-S(=O)₂-NH-.

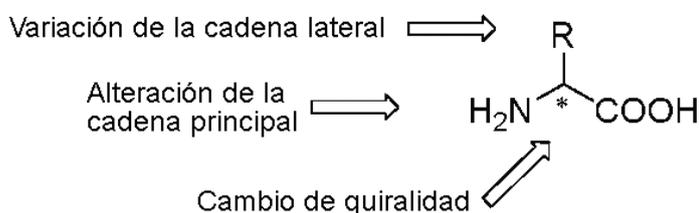
35 Se ha de entender que en casos en los que se usen dos o más radicales en sucesión para definir un sustituyente unido a una estructura, el primer radical nombrado se considera que es el terminal y el último radical nombrado se considera que está unido a la estructura en cuestión. De este modo, por ejemplo, el radical arilalquilo está unido a la estructura en cuestión mediante el grupo alquilo.

40 El término "aminoácido", como se usa aquí, se refiere a un grupo o compuesto que consiste en un grupo amino, un grupo carboxilo, un átomo de H y un grupo R distintivo (o cadena lateral). "Aminoácido" incluye, α -aminoácidos, β -aminoácidos, δ -aminoácidos, y γ -aminoácidos. Los α -aminoácidos consisten en un grupo amino, un grupo carboxilo, un átomo de H y un grupo R distintivo que está enlazado al átomo de carbono α . "Aminoácido" incluye aminoácidos naturales, aminoácidos no naturales, análogos de aminoácidos, miméticos de aminoácidos, y similares.

45 En un aspecto, el término "aminoácido" se refiere a uno de los veinte aminoácidos de origen natural (es decir, α -aminoácidos), como se muestran más abajo. Los aminoácidos consisten en un grupo amino, un grupo carboxilo, un átomo de H y un grupo distintivo R (o cadena lateral), todos los cuales están enlazados a un átomo de carbono α . Como resultado de contener tres grupos diferentes en el átomo carbono α , los aminoácidos contienen un centro quiral, y por lo tanto pueden existir como dos enantiómeros ópticamente activos, el *D*- y el *L*-. Los aminoácidos de origen natural se encuentran como sus *L*- derivados.

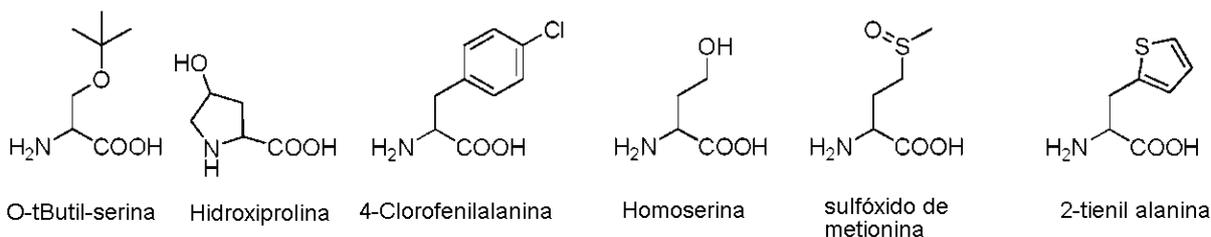


5 En otro aspecto, el aminoácido es un “aminoácido innatural”, “aminoácido no natural”, “análogo de aminoácido”, “mimético de aminoácido”. “Aminoácido innatural”, “aminoácido no natural”, “análogo de aminoácido”, “mimético de aminoácido” y similares, como se usan aquí, se refieren a un aminoácido que no es uno de los 20 aminoácidos naturales. Estos términos se refieren a aminoácidos en los que la molécula de aminoácido fundamental se ha modificado de algún modo. Tales modificaciones incluyen, aunque no se limitan a, variaciones de la cadena lateral; sustituciones en, alteraciones a, la columna principal amino-CH-carboxilo; *D*-enantiómeros; sus combinaciones de
 10 los mismos y similares.



15 Estos términos también incluyen, pero no se limitan a, aminoácidos aparecen de forma natural pero no se incorporan de forma natural en una cadena polipeptídica en crecimiento, tal como, aunque se limita a, N-acetilglucosaminil-L-serina, N-acetilglucosaminil-L-treonina, O-fosfotirosina y similares. Además, estos términos también incluyen, pero no se limitan a, aminoácidos que no aparecen de forma natural y se pueden obtener sintéticamente, o se pueden obtener mediante modificación de aminoácidos naturales, de origen natural o no naturales.

Los ejemplos ilustrativos de las variaciones de la cadena lateral incluyen, aunque no se limitan a, O-t-butil-serina, hidroxiprolina, 4-clorofenilalanina, homoserina, sulfóxido de metionina, tienilalanina y similares.

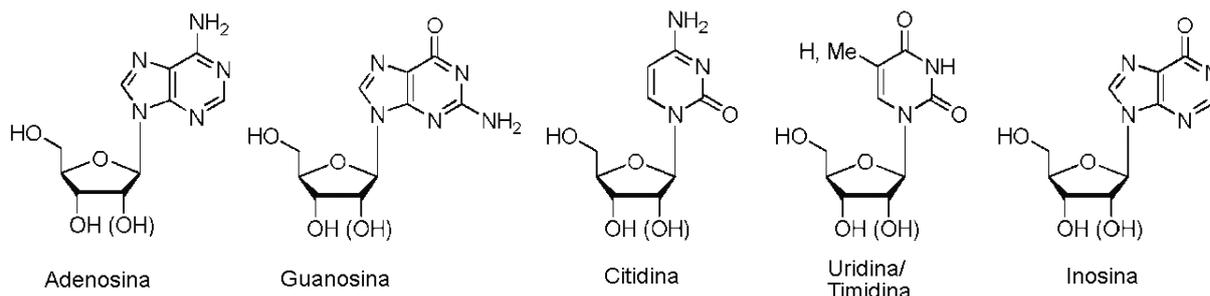


20 Los ejemplos ilustrativos de alteraciones de la cadena principal incluyen, aunque no se limitan a, β -aminoácidos tales como β -alanina, homoprolina, alquilación del grupo amino, sustitución en el átomo de carbono α , tiocarboxilos, y similares.



Un péptido puede ser natural o innatural, y puede consistir en aminoácidos que están enlazados juntos. Las expresiones “péptido natural”, “polipéptido natural”, “proteína natural”, y similares, como se usan aquí, se refieren a un polímero de restos de aminoácidos naturales enlazados mediante enlaces peptídicos covalentes, e incluyen cadenas de aminoácidos de cualquier longitud, incluyendo proteínas de longitud completa. Los términos “péptido innatural”, “mimético peptídico”, “análogo peptídico”, “polipéptido innatural”, “proteína innatural”, y similares, como se usan aquí, se refieren a un polímero de restos de aminoácidos de cualquier longitud, incluyendo proteínas de longitud completa, en los que uno o más de los aminoácidos es un aminoácido innatural, y/o en los que uno o más de los aminoácidos están unidos por medios químicos distintos de enlaces peptídicos naturales. Los ejemplos ilustrativos de grupos enlazantes que se pueden usar como alternativas al enlace peptídico natural incluyen, pero no se limitan a etileno (-CH₂-CH₂-), etinileno (-CH=CH-), cetometileno (-C(=O)CH₂- o -CH₂C(=O)-), aminometileno (-CH₂-NH- o -NH-CH₂-), metiléneter (-CH₂-O- u -O-CH₂-), tioéter (-CH₂-S- o -S-CH₂-), tioamida (-C(=S)NH- o -NH-C(=S)-), éster (-C(=O)O- u OC(=O)-), tetrazol, tiazol y similares.

“Nucleósido” es una glicosilamina que consiste en una nucleobase (a menudo denominada simplemente base) unida a un azúcar de ribosa o de desoxirribosa. Un nucleósido puede ser un nucleósido natural o un nucleósido innatural. La expresión “nucleósido natural”, como se usa aquí, se refiere a una nucleobase unida a un azúcar de ribosa o de desoxirribosa. Los ejemplos de estos incluyen citidina, uridina, adenosina, guanósina, timidina e inosina.



Las expresiones “nucleósido innatural”, “análogo de nucleósido”, y similares, como se usan aquí, se refieren a un nucleósido que no es ninguno de los 6 nucleósidos. Estos términos se refieren a nucleósidos en los que la molécula nucleosídica fundamental se ha modificado de algún modo. Tales modificaciones incluyen, aunque no se limitan a, modificaciones de bases, modificaciones de azúcares, alteraciones de los enlaces entre la base y el azúcar, el uso de estereoquímicas alternativas; sus combinaciones y similares.

Los términos “nucleótido”, “polinucleótido”, “oligonucleótido”, “ácido nucleico”, “polímero de ácido nucleico”, y similares, como se usan aquí, se refieren a desoxirribonucleótidos, desoxirribonucleósidos, ribonucleósidos o ribonucleótidos, y sus polímeros, en forma mono- o bicatenaria, incluyendo, pero sin limitarse a, (i) análogos de nucleótidos naturales que tienen propiedades de unión similares como un ácido nucleico de referencia y se metabolizan de manera similar a nucleótidos de origen natural; (ii) análogos de oligonucleótidos que incluyen, pero no se limitan a, PNA (ácido peptidonucleico), análogos de ADN usados en tecnología antisentido (fosfortioatos, fosforoamidatos, y similares).

El término “lípidos”, como se usa aquí, se refiere a cualquier molécula de origen natural soluble en grasas (lipófila), tal como grasas, aceites, ceras, colesterol, esteroides, vitaminas solubles en grasas (tales como vitaminas A, D, E y K), monoglicéridos, diglicéridos, fosfolípidos, ácido graso, ésteres de ácido graso, y similares. Los lípidos pueden ser naturales o innaturales. En un aspecto, el lípidos es un ácido graso. Los ácidos grasos son saturados o insaturados. Los ácidos grasos saturados incluyen, pero no se limitan a, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquídico. Los ácidos grasos insaturados incluyen, pero no se limitan a, ácido palmítico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linoléico, ácido araquídico.

“Fosfolípidos” es un tipo de lípidos que es anfipático. Los fosfolípidos son una clase de lípidos y contienen una cadena principal de glicerol, en los que dos de los grupos hidroxilo de la cadena principal de glicerol están esterificados con ácido graso (saturado, insaturado, natural, innatural), y el tercer hidroxilo se usa para formar un éster de fosfato con ácido fosfórico. El resto fosfato del ácido fosfatídico resultante se esterifica adicionalmente con etanolamina, colina o serina. Los fosfolípidos son naturales o innaturales. Los fosfolípidos naturales incluyen, pero no se limitan a, plasmalógeno, cardiolipina, dipalmitoilfosfatidilcolina, glicerofosfolípidos, ácido glicerofosfórico, lecitina, ácido lisofosfatídico, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, (3,4)-bifosfato de fosfatidilinositol, (3,4,5)-

trifosfato de fosfatidilinositol, (3,5)-bifosfato de fosfatidilinositol, (4,5)-bifosfato de fosfatidilinositol, 3-fosfato de fosfatidilinositol, 4-fosfato de fosfatidilinositol, fosfato de fosfatidilinositol, fosfatidilmioinositol manósidos, fosfatidilserina, factor activante de plaquetas, esfingomielina, fosfátido de esfingosilo. Los “fosfolípidos innaturales” contienen un diglicérido, un grupo fosfato, y una molécula orgánica simple tal como colina, pero se preparan por la naturaleza.

“Glicósido”, como se usa aquí, se refiere a un grupo que comprende cualquier azúcar hidrófilo (por ejemplo, sacarosa, maltosa, glucosa, ácido glucurónico, y similar). Un glicósido es cualquier grupo de azúcar enlazado a través de un enlace glicosídico. Los glicósidos incluyen glicósidos naturales y glicósidos innaturales. Los glicósidos incluyen carbono o carbonos asimétricos, y existen en forma L o forma D. Los glicósidos naturales existen preferentemente en forma D. Los glicósidos incluyen monosacáridos, disacáridos, y polisacáridos. Los ejemplos de monosacáridos incluyen, pero no se limitan a, triosas (por ejemplo, gliceraldehído, dihidroxiacetona), tetrasas (por ejemplo, eritrosa, treosa, eritrosa), pentosas (por ejemplo, arabinosa, lioxosa, ribosa, desoxirribosa, xilosa, ribulosa, xilulosa), hexosas (alosa, altrosa, galactosa, glucosa, gulosa, idosa, manosa, talosa, fructosa, psicosa, sorbosa, tagatosa), heptosas (manoheptulosa, sedoheptulosa); octosas (por ejemplo octolosa, 2-ceto-3-desoxi-mano-octonato), nonosas (por ejemplo sialosa). El disacárido incluye, pero no se limita a, sacarosa, lactosa, maltosa, trehalosa, celobiosa, kojibiosa, nigerosa, isomaltosa, β , β -trehalosa, soforosa, laminarribiosa, gentiobiosa, turanosa, maltulosa, palatinosa, gentiobiulosa, manobiosa, melibiosa, melibiulosa, rutinosa, rutinulosa, xilobiosa. Los polisacáridos incluyen glicanos. Los aza-azúcares también están incluidos dentro del término “glicósido”.

El término “polietilenglicol” se refiere a poliéter polioles poliméricos lineales o ramificados.

Cierta terminología farmacéutica

El término “paciente”, “sujeto” o “individuo” se usa de forma intercambiable. Como se usa aquí, se refieren a individuos que sufren un trastorno, y similar, englobados por mamíferos y no mamíferos. Ninguno de los términos requiere que el individuo esté bajo el cuidado y/o supervisión de un profesional médico. Los mamíferos son cualquier miembro de la clase de mamíferos, incluyendo, pero sin limitarse a humanos, primates no humanos tales como chimpancés, y otras especies de simios y monos; animales de granja tales como ganado vacuno, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros, y gatos; animales de laboratorio, que incluyen roedores, tales como ratas, ratones y cobayas, y similares. Los ejemplos de no mamíferos incluyen, pero no se limitan a, pájaros, peces y similares. En algunas realizaciones de los usos y composiciones proporcionados aquí, el individuo es un mamífero. En realizaciones preferidas, el individuo es un ser humano.

Los términos “tratar”, “tratando” o “tratamiento”, y otros equivalentes gramaticales como se usan aquí, incluyen aliviar, reducir o mejorar una enfermedad o afección, o uno o más síntomas de la misma, prevenir síntomas adicionales, mejorar o prevenir las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibir la enfermedad o afección, por ejemplo detener el desarrollo de la enfermedad o afección, aliviar la enfermedad o afección, provocar la regresión de la enfermedad o afección, aliviar un estado provocado por la enfermedad o afección, o detener los síntomas de la enfermedad o afección, y están destinados a incluir la profilaxis. Los términos incluyen además lograr un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se quiere decir la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se esté tratando. También, un beneficio terapéutico se logra con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente, de manera que se observa una mejora en el individuo, a pesar de que el individuo todavía sufre el trastorno subyacente. Para el beneficio profiláctico, las composiciones se administran a un individuo con riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un individuo que da a conocer uno o más de los síntomas fisiológicos de la enfermedad, incluso aunque no se ha hecho un diagnóstico de esta enfermedad.

Los términos “administrar”, “administrando”, “administración”, y similares, como se usan aquí, se refieren a los métodos que se pueden usar para permitir el suministro de compuestos o composiciones al sitio deseado de acción biológica. Estos métodos incluyen, pero no se limitan a, vías orales, vías intraduodenales, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intravascular, o infusión), administración tópica y rectal. Los expertos en la técnica están familiarizados con las técnicas de administración que se pueden emplear con los compuestos y usos descritos aquí. En realizaciones preferidas, los compuestos y composiciones descritos aquí se administran oralmente.

Las expresiones “cantidad eficaz”, “cantidad terapéuticamente eficaz” o “cantidad farmacéuticamente eficaz”, como se usan aquí, se refieren a una cantidad suficiente de al menos un agente o compuesto que está administrando que aliviará en cierto grado uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se esté tratando. El resultado puede ser la reducción y/o alivio de los signos, síntomas, o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una “cantidad eficaz” para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto como se describe aquí requerida para proporcionar una disminución clínicamente significativa en una enfermedad. Una cantidad “eficaz” apropiada, puede diferir de un individuo a otro. Una cantidad “eficaz” apropiada, en cualquier caso individual, se puede determinar usando técnicas tales como un estudio de aumento en escala de la dosis.

El término “aceptable”, como se usa aquí, con respecto a una formulación, composición o ingrediente, significa que no tiene efecto perjudicial persistente sobre la salud general del individuo que se esté tratando.

5 La expresión “farmacéuticamente aceptable”, como se usa aquí, se refiere a un material, tal como un vehículo o diluyente, que no anula la actividad biológica o propiedades de los compuestos descritos aquí, y es relativamente no tóxico, es decir, el material se puede administrar a un individuo sin provocar efectos biológicos indeseables o interactuar de manera perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en la que está contenido.

10 La expresión “sal farmacéuticamente aceptable”, como se usa aquí, se refiere a sales que retienen la eficacia biológica de los ácidos y bases libres del compuesto especificado, y que no son indeseables biológicamente o de otro modo. Los compuestos descritos aquí pueden poseer grupos ácidos o básicos, y por lo tanto pueden reaccionar con cualquiera de un número de bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos u orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos de la invención, o haciendo reaccionar separadamente un compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal así formada.

15 La expresión “composición farmacéutica”, como se usa aquí, se refiere a un compuesto biológicamente activo, opcionalmente mezclado con al menos un componente químico farmacéuticamente aceptable, tal como, aunque se limita a, vehículos, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, excipientes, y similares.

El término “vehículo”, como se usa aquí, se refiere a compuestos o agentes químicos relativamente no tóxicos que facilitan la incorporación de un compuesto en células o tejidos.

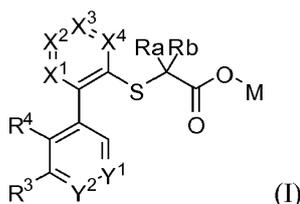
20 Las expresiones “combinación farmacéutica”, “administrando una terapia adicional”, “administrando un agente terapéutico adicional”, y similares, como se usan aquí, se refieren a una terapia farmacéutica que resulta de mezclar o combinar más de un ingrediente activo, e incluyen combinaciones tanto fijas como no fijas de los ingredientes activos. La expresión “combinación fija” significa que al menos uno de los compuestos descritos aquí, y al menos un co-agente, se administran ambos a un individuo simultáneamente en forma de una única entidad o dosis. La expresión “combinación no fija” significa que al menos uno de los compuestos descritos aquí, y al menos un co-agente, se administran a un individuo como entidades separadas ya sea simultánea, concurrente o secuencialmente con límites de tiempo intervinientes variables, en el que tal administración proporciona niveles eficaces de los dos o más compuestos en el cuerpo del individuo. Estos también se aplican a terapias de cóctel, por ejemplo la administración de tres o más ingredientes activos.

30 Las expresiones “co-administración”, “administrado en combinación con”, y sus equivalentes gramaticales o similares, como se usan aquí, engloban la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un único individuo, e incluyen regímenes de tratamiento en los que los agentes se administran mediante la misma vía de administración o una diferente, o a los mismos tiempos o tiempos diferentes. En algunas realizaciones, los compuestos descritos aquí se coadministrarán con otros agentes. Estas expresiones engloban la administración de dos o más agentes a un animal de manera que ambos agentes y/o sus metabolitos estén presentes en el animal al mismo tiempo. Incluyen la administración simultánea en composiciones distintas, la administración a diferentes tiempos en composiciones distintas, y/o la administración en una composición en la que están presentes ambos agentes. De este modo, en algunas realizaciones, los compuestos de la invención y el otro u otros agentes se administran en una única composición. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención y el otro u otros agentes se mezclan en la composición.

Compuestos

Se describen aquí compuestos de fórmula (I), metabolitos, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, polimorfos, ésteres, tautómeros o profármacos de los mismos.

Se describe aquí un compuesto de fórmula (I):



45

en la que:

R^a y R^b se seleccionan de H, halógeno, alquilo de C1 a C6; o R^a y R^b, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de 3, 4, 5 ó 6 miembros, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N y S;

- M es H, alquilo de C₁₋₃ o un catión farmacéuticamente aceptable;
- X¹ es N, CH, C(halógeno) o C(alquilo de C₁₋₄);
- X² es N o CH;
- X³ es N, CH, C(halógeno) o C(alquilo de C₁₋₄);
- 5 X⁴ es N o CH; en el que al menos uno de X¹, X², X³ o X⁴ es N;
- Y¹ es N o CR¹;
- Y² es N o CR²;
- R¹ es H, CF₃, CH₃, OCH₃, F o Cl;
- 10 R² es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, CF₃, OH, OCH₃, etoxi, SH, SCH₃, SCH₂CH₃, CH₂OH, C(CH₃)₂OH, Cl, F, CN, COOH, COOR², CONH₂, CONHR² o SO₂NH₂; en los que R² es H o alquilo de C₁₋₃;
- R³ es H, halógeno, -CN, alquilo de C₁ a C₆, alcoxi de C₁ a C₆; y
- R⁴ es H, halógeno, -CN, alquilo de C₁ a C₆, alcoxi de C₁ a C₆; o
- 15 R³ y R⁴, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N y S, en el que dicho anillo de 5 ó 6 miembros puede ser un anillo saturado, insaturado o aromático.
- En ciertos casos, se describe aquí un compuesto de fórmula (I), en la que si X² y X⁴ son ambos N, entonces X¹ no es C(halógeno).
- 20 En casos alternativos o adicionales, se describe aquí un compuesto de fórmula (I), en la que X² y X⁴ son ambos N, y X¹ es N, CH, o C(alquilo de C₁₋₄). En casos alternativos o adicionales, se describe aquí un compuesto de fórmula (I), en la que X² es N, X⁴ es CH, y X¹ es N, CH, C(halógeno) o C(alquilo de C₁₋₄). En aún casos alternativos o adicionales, se describe aquí un compuesto de fórmula (I), en la que X² es CH, X⁴ es N, y X¹ es N, CH, C(halógeno) o C(alquilo de C₁₋₄). En ciertos casos, X² y X⁴ son ambos CH, y X¹ es N, CH, C(halógeno) o C(alquilo de C₁₋₄).
- 25 En casos alternativos o adicionales, se describe aquí un compuesto de fórmula (I), en la que X² y X⁴ son ambos N, y X¹ es N. En algunos casos, X² y X⁴ son ambos N, y X¹ es CH. En otros casos, X² y X⁴ son ambos N, y X¹ es C(alquilo de C₁₋₄). En aún casos alternativos o adicionales, X² es CH o N, y X¹ es N, CH, C(halógeno) o C(alquilo de C₁₋₄). En aún casos alternativos o adicionales, se describe aquí un compuesto de fórmula (I), en la que X⁴ es CH o N, y X¹ es N, CH, C(halógeno) o C(alquilo de C₁₋₄).
- 30 En casos alternativos o adicionales, X² y X⁴ son ambos CH, y X¹ es N. En algunos casos, X² y X⁴ son ambos CH, y X¹ es CH. En ciertos casos, X² y X⁴ son ambos CH, y X¹ es C(halógeno). En otros casos, X² y X⁴ son ambos CH, y X¹ es C(alquilo de C₁₋₄).
- En casos alternativos o adicionales, X² es CH, X⁴ es N, y X¹ es N. En algunos casos, X² es CH, X⁴ es N, y X¹ es CH. En ciertos casos, X² es CH, X⁴ es N, y X¹ es C(halógeno). En otros casos, X² es CH, X⁴ es N, y X¹ es C(alquilo de C₁₋₄).
- 35 En casos alternativos o adicionales, X² es N, X⁴ es CH, y X¹ es N. En la presente invención, X² es N, X⁴ es CH, y X¹ es CH. En ciertos casos, X² es N, X⁴ es CH, y X¹ es C(halógeno). En otros casos, X² es N, X⁴ es CH, y X¹ es C(alquilo de C₁₋₄).
- En casos alternativos o adicionales, X² es N, y X¹ es N. En la presente invención, X² es N, y X¹ es CH. En ciertos casos, X² es N, y X¹ es C(halógeno). En otros casos, X² es N, y X¹ es C(alquilo de C₁₋₄). En casos alternativos o adicionales, X² es CH, y X¹ es N. En algunos casos, X² es CH, y X¹ es CH. En ciertos casos, X² es CH, y X¹ es C(halógeno). En otros casos, X² es CH, y X¹ es C(alquilo de C₁₋₄).
- 40 En casos alternativos o adicionales, X⁴ es N, y X¹ es N. En algunos casos, X⁴ es N, y X¹ es CH. En ciertos casos, X⁴ es N, y X¹ es C(halógeno). En otros casos, X⁴ es N, y X¹ es C(alquilo de C₁₋₄). En casos alternativos o adicionales, X⁴ es CH, y X¹ es N. En la presente invención, X⁴ es CH, y X¹ es CH. En ciertos casos, X⁴ es CH, y X¹ es C(halógeno). En otros casos, X⁴ es CH, y X¹ es C(alquilo de C₁₋₄).
- 45 En ciertos casos, se describe aquí un compuesto de fórmula (I), en la que si X² y X⁴ son ambos N, entonces R⁴ no es Cl.
- En casos alternativos o adicionales, se describe aquí un compuesto de fórmula (I), en la que X², y X⁴ son ambos N, y R⁴ es H, halógeno, -CN, alquilo de C₁ a C₆, alcoxi de C₁ a C₆; o R³ y R⁴, junto con los átomos de carbono a los que

- están unidos, forman un anillo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N y S, en el que dicho anillo de 5 ó 6 miembros puede ser un anillo aromático saturado o insaturado. En casos alternativos o adicionales, se describe aquí un compuesto de fórmula (I), en la que X^2 y X^4 son ambos CH, y R^4 es H, halógeno, -CN, alquilo de C1 a C6, alcoxi de C1 a C6; o R^3 y R^4 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N y S, en el que dicho anillo de 5 ó 6 miembros puede ser un anillo aromático saturado o insaturado. En algunos casos, X^2 es CH, X^4 es N, y R^4 es H, halógeno, -CN, alquilo de C1 a C6, alcoxi de C1 a C6; o R^3 y R^4 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N y S, en el que dicho anillo de 5 ó 6 miembros puede ser un anillo aromático saturado o insaturado.
- En casos alternativos o adicionales, se describe aquí un compuesto de fórmula (I), en la que X^2 y X^4 son ambos N, y R^4 es H, fluoro, yodo, bromo, -CN, alquilo de C1 a C6, alcoxi de C1 a C6; o R^3 y R^4 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N y S, en el que dicho anillo de 5 ó 6 miembros puede ser un anillo aromático saturado o insaturado. En ciertos casos, X^2 y X^4 son ambos CH, y R^4 es H, fluoro, cloro, yodo, bromo, -CN, alquilo de C1 a C6, alcoxi de C1 a C6; o R^3 y R^4 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N y S, en el que dicho anillo de 5 ó 6 miembros puede ser un anillo aromático saturado o insaturado. En algunos casos, X^2 es CH, X^4 es N, y R^4 es H, fluoro, cloro, yodo, bromo, -CN, alquilo de C1 a C6, alcoxi de C1 a C6; o R^3 y R^4 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N y S, en el que dicho anillo de 5 ó 6 miembros puede ser un anillo aromático saturado o insaturado.
- En casos alternativos o adicionales, se describe aquí un compuesto de fórmula (I), en la que X^2 y X^4 son ambos N, y R^4 es H. En algunos casos, X^2 y X^4 son ambos N, y R^4 es fluoro. En otros casos, X^2 y X^4 son ambos N, y R^4 es yodo. En ciertos casos, X^2 y X^4 son ambos N, y R^4 es bromo. En algunos casos, X^2 y X^4 son ambos N, y R^4 es -CN. En ciertos casos específicos, X^2 y X^4 son ambos N, y R^4 es alquilo de C1 a C6. En algunos casos, X^2 y X^4 son ambos N, y R^4 es alcoxi de C1 a C6. En otros casos, X^2 y X^4 son ambos N, y R^3 y R^4 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N y S, en el que dicho anillo de 5 ó 6 miembros puede ser un anillo aromático saturado o insaturado.
- En casos alternativos o adicionales, se describe aquí un compuesto de fórmula (I), en la que X^2 y X^4 son ambos CH, y R^4 es H. En algunos casos, X^2 y X^4 son ambos CH, y R^4 es fluoro. En algunos casos, X^2 y X^4 son ambos CH, y R^4 es cloro. En otros casos, X^2 y X^4 son ambos CH, y R^4 es yodo. En ciertos casos, X^2 y X^4 son ambos CH, y R^4 es bromo. En algunos casos, X^2 y X^4 son ambos CH, y R^4 es -CN. En ciertos casos específicos, X^2 y X^4 son ambos CH, y R^4 es alquilo de C1 a C6. En algunos casos, X^2 y X^4 son ambos CH, y R^4 es alcoxi de C1 a C6. En otros casos, X^2 y X^4 son ambos CH, y R^3 y R^4 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N y S, en el que dicho anillo de 5 ó 6 miembros puede ser un anillo aromático saturado o insaturado.
- En casos alternativos o adicionales, se describe aquí un compuesto de fórmula (I), en la que X^2 es CH, X^4 es N, y R^4 es H. En algunos casos, X^2 es CH, X^4 es N, y R^4 es fluoro. En algunos casos, X^2 es CH, X^4 es N, y R^4 es cloro. En otros casos X^2 es CH, X^4 es N, y R^4 es yodo. En ciertos casos, X^2 es CH, X^4 es N, y R^4 es bromo. En algunos casos, X^2 es CH, X^4 es N, y R^4 es -CN. En ciertos casos específicos, X^2 es CH, X^4 es N, y R^4 es alquilo de C1 a C6. En algunos casos, X^2 es CH, X^4 es N, y R^4 es alcoxi de C1 a C6. En otros casos, X^2 es CH, X^4 es N, y R^3 y R^4 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N y S, en el que dicho anillo de 5 ó 6 miembros puede ser un anillo aromático saturado o insaturado.
- En casos alternativos o adicionales, se describe aquí un compuesto de fórmula (I), en la que X^2 es N, X^4 es CH, y R^4 es H. En algunos casos, X^2 es N, X^4 es CH, y R^4 es fluoro. En algunos casos, X^2 es N, X^4 es CH, y R^4 es cloro. En otros casos X^2 es N, X^4 es CH, y R^4 es yodo. En ciertos casos, X^2 es N, X^4 es CH, y R^4 es bromo. En algunos casos, X^2 es N, X^4 es CH, y R^4 es -CN. En ciertos casos específicos, X^2 es N, X^4 es CH, y R^4 es alquilo de C1 a C6. En algunos casos, X^2 es N, X^4 es CH, y R^4 es alcoxi de C1 a C6. En otros casos, X^2 es N, X^4 es CH, y R^3 y R^4 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N y S, en el que dicho anillo de 5 ó 6 miembros puede ser un anillo aromático saturado o insaturado.

En ciertos casos, se describe aquí un compuesto de fórmula (I), en la que si X^2 y X^4 son ambos N, entonces Y^2 no es C-Cl.

5 En casos alternativos o adicionales, se describe aquí un compuesto de fórmula (I), en la que X^2 y X^4 son ambos N, e Y^2 es N o CR^2 , en el que R^2 es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, CF_3 , OH, OCH_3 , etoxi, SH, SCH_3 , SCH_2CH_3 , CH_2OH , $C(CH_3)_2OH$, F, CN, COOH, $COOR^2$, $CONH_2$, $CONHR^2$ o SO_2NH_2 , en el que R^2 es H o alquilo de C_{1-3} . En casos alternativos o adicionales, se describe aquí un compuesto de fórmula (I), en la que X^2 y X^4 son ambos CH, e Y^2 es N o CR^2 , en el que R^2 es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, CF_3 , OH, OCH_3 , etoxi, SH, SCH_3 , SCH_2CH_3 , CH_2OH , $C(CH_3)_2OH$, Cl, F, CN, COOH, $COOR^2$, $CONH_2$, $CONHR^2$ o SO_2NH_2 , en el que R^2 es H o alquilo de C_{1-3} . En algunos casos, X^2 es N, X^4 es CH, e Y^2 es N o CR^2 , en el que R^2 es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, CF_3 , OH, OCH_3 , etoxi, SH, SCH_3 , SCH_2CH_3 , CH_2OH , $C(CH_3)_2OH$, Cl, F, CN, COOH, $COOR^2$, $CONH_2$, $CONHR^2$ o SO_2NH_2 , en el que R^2 es H o alquilo de C_{1-3} .

15 En casos alternativos o adicionales, se describe aquí un compuesto de fórmula (I), en la que X^2 y X^4 son ambos N, e Y^2 es N. En algunos casos, X^2 y X^4 son ambos N, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es H. En algunos casos, X^2 y X^4 son ambos N, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es metilo. En algunos casos, X^2 y X^4 son ambos N, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es etilo. En otros casos, X^2 y X^4 son ambos N, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es propilo. En ciertos casos, X^2 y X^4 son ambos N, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es isopropilo. En algunos casos, X^2 y X^4 son ambos N, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es *terc*-butilo. En algunos casos, X^2 y X^4 son ambos N, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es ciclopropilo. En otros casos, X^2 y X^4 son ambos N, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es ciclobutilo. En algunos casos, X^2 y X^4 son ambos N, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es CF_3 . En casos específicos, X^2 y X^4 son ambos N, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es OH. En ciertos casos, X^2 y X^4 son ambos N, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es OCH_3 . En algunos casos, X^2 y X^4 son ambos N, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es etoxi. En otros casos, X^2 y X^4 son ambos N, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es SH. En algunos casos, X^2 y X^4 son ambos N, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es SCH_3 . En algunos casos, X^2 y X^4 son ambos N, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es SCH_2CH_3 . En algunos casos, X^2 y X^4 son ambos N, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es CH_2OH . En ciertos casos, X^2 y X^4 son ambos N, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es $C(CH_3)_2OH$. En casos adicionales o posteriores, X^2 y X^4 son ambos N, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es F. En algunos casos, X^2 y X^4 son ambos N, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es CN. En algunos casos, X^2 y X^4 son ambos N, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es COOH. En ciertos casos específicos, X^2 y X^4 son ambos N, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es $COOR^2$, en el que R^2 es H o alquilo de C_{1-3} . En algunos casos, X^2 y X^4 son ambos N, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es $CONH_2$. En otros casos, X^2 y X^4 son ambos N, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es $CONHR^2$, en el que R^2 es H o alquilo de C_{1-3} . En ciertos casos, X^2 y X^4 son ambos N, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es SO_2NH_2 .

35 En casos alternativos o adicionales, se describe aquí un compuesto de fórmula (I), en la que X^2 y X^4 son ambos CH, e Y^2 es N. En algunos casos, X^2 y X^4 son ambos CH, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es H. En algunos casos, X^2 y X^4 son ambos CH, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es metilo. En otros casos, X^2 y X^4 son ambos CH, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es etilo. En algunos casos, X^2 y X^4 son ambos CH, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es propilo. En ciertos casos, X^2 y X^4 son ambos CH, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es isopropilo. En algunos casos, X^2 y X^4 son ambos CH, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es *terc*-butilo. En otros casos, X^2 y X^4 son ambos CH, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es ciclopropilo. En ciertos casos, X^2 y X^4 son ambos CH, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es ciclobutilo. En algunos casos, X^2 y X^4 son ambos CH, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es CF_3 . En otros casos, X^2 y X^4 son ambos CH, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es OH. En algunos casos, X^2 y X^4 son ambos CH, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es OCH_3 . En algunos casos, X^2 y X^4 son ambos CH, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es etoxi. En otros casos, X^2 y X^4 son ambos CH, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es SH. En algunos casos, X^2 y X^4 son ambos CH, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es SCH_3 . En ciertos casos, X^2 y X^4 son ambos CH, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es SCH_2CH_3 . En algunos casos, X^2 y X^4 son ambos CH, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es CH_2OH . En ciertos casos, X^2 y X^4 son ambos CH, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es $C(CH_3)_2OH$. En algunos casos, X^2 y X^4 son ambos CH, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es F. En ciertos casos, X^2 y X^4 son ambos CH, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es Cl. En algunos casos, X^2 y X^4 son ambos CH, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es CN. En otros casos, X^2 y X^4 son ambos CH, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es COOH. En algunos casos, X^2 y X^4 son ambos CH, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es $COOR^2$, en el que R^2 es H o alquilo de C_{1-3} . En ciertos casos, X^2 y X^4 son ambos CH, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es $CONH_2$. En algunos casos, X^2 y X^4 son ambos CH, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es $CONHR^2$, en el que R^2 es H o alquilo de C_{1-3} . En otros casos, X^2 y X^4 son ambos CH, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es SO_2NH_2 .

55 En casos alternativos o adicionales, se describe aquí un compuesto de fórmula (I), en la que X^2 es CH, X^4 es N, e Y^2 es N. En algunos casos, X^2 es CH, X^4 es N, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es H. En algunos casos, X^2 es CH, X^4 es N, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es metilo. En otros casos, X^2 es CH, X^4 es N, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es etilo. En algunos casos, X^2 es CH, X^4 es N, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es propilo. En ciertos casos, X^2 es CH, X^4 es N, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es isopropilo. En algunos casos, X^2 es CH, X^4 es N, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es *terc*-butilo. En otros casos, X^2 es CH, X^4 es N, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es ciclopropilo. En ciertos casos, X^2 es CH, X^4 es N, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es ciclobutilo. En algunos casos, X^2 es CH, X^4 es N, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es CF_3 . En otros casos, X^2 es CH, X^4 es N, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es OH. En algunos casos, X^2 es CH, X^4 es N, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es OCH_3 . En algunos casos, X^2 es CH, X^4 es N, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es etoxi. En otros casos, X^2 es CH, X^4 es N, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es SH. En algunos casos, X^2 es CH, X^4 es N, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es SCH_3 . En ciertos casos, X^2 es CH, X^4 es N, e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es SCH_2CH_3 . En algunos casos, X^2 es CH, X^4 es N, e Y^2

es CR^2 , en el que R^2 es CH_2OH . En ciertos casos, X^2 es CH , X^4 es N , e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es $C(CH_3)_2OH$. En algunos casos, X^2 es CH , X^4 es N , e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es F . En ciertos casos, X^2 es CH , X^4 es N , e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es Cl . En algunos casos, X^2 es CH , X^4 es N , e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es CN . En otros casos, X^2 es CH , X^4 es N , e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es $COOH$. En algunos casos, X^2 es CH , X^4 es N , e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es $COOR^2$, en el que R^2 es H o alquilo de C_{1-3} . En ciertos casos X^2 es CH , X^4 es N , e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es $CONH_2$. En algunos casos, X^2 es CH , X^4 es N , e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es $CONHR^2$, en el que R^2 es H o alquilo de C_{1-3} . En otros casos, X^2 es CH , X^4 es N , e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es SO_2NH_2 .

En casos alternativos o adicionales, se proporciona aquí un compuesto de fórmula (I), en la que X^2 es N , X^4 es CH , e Y^2 es N . En algunos casos, X^2 es N , X^4 es CH , e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es H . En algunos casos, X^2 es N , X^4 es CH , e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es metilo. En otros casos, X^2 es N , X^4 es CH , e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es etilo. En algunos casos, X^2 es N , X^4 es CH , e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es propilo. En ciertos casos, X^2 es N , X^4 es CH , e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es isopropilo. En algunos casos, X^2 es N , X^4 es CH , e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es *tert*-butilo. En otros casos, X^2 es N , X^4 es CH , e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es ciclopropilo. En ciertos casos, X^2 es N , X^4 es CH , e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es ciclobutilo. En algunos casos, X^2 es N , X^4 es CH , e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es CF_3 . En otros casos, X^2 es N , X^4 es CH , e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es OH . En algunos casos, X^2 es N , X^4 es CH , e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es OCH_3 . En algunos casos, X^2 es N , X^4 es CH , e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es etoxi. En otros casos, X^2 es N , X^4 es CH , e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es SH . En algunos casos, X^2 es N , X^4 es CH , en el que R^2 es SCH_3 . En ciertos casos, X^2 es N , X^4 es CH , e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es SCH_2CH_3 . En algunos casos, X^2 es N , X^4 es CH , e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es CH_2OH . En ciertos casos, X^2 es N , X^4 es CH , e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es $C(CH_3)_2OH$. En algunos casos, X^2 es N , X^4 es CH , e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es F . En ciertos casos, X^2 es N , X^4 es CH , e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es Cl . En la presente invención, X^2 es N , X^4 es CH , e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es CN . En otros casos, X^2 es N , X^4 es CH , e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es $COOH$. En algunos casos, X^2 es N , X^4 es CH , e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es $COOR^2$, en el que R^2 es H o alquilo de C_{1-3} . En ciertos casos X^2 es N , X^4 es CH , e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es $CONH_2$. En algunos casos, X^2 es N , X^4 es CH , e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es $CONHR^2$, en el que R^2 es H o alquilo de C_{1-3} . En otros casos, X^2 es N , X^4 es CH , e Y^2 es CR^2 , en el que R^2 es SO_2NH_2 .

En ciertos casos, se describe aquí un compuesto de fórmula (I), en la que si X^1 , y X^2 son ambos N , entonces X^3 no es $C-Cl$.

En casos alternativos o adicionales, se describe aquí un compuesto de fórmula (I), en la que X^1 y X^2 son ambos N , y X^3 es N , CH , $C-F$, o C (alquilo de C_{1-4}). En casos alternativos o adicionales, se describe aquí un compuesto de fórmula (I), en la que X^1 es N , X^2 es CH , y X^3 es N , CH , C (halógeno) o C (alquilo de C_{1-4}). En aún casos alternativos o adicionales, se describe aquí un compuesto de fórmula (I), en la que X^1 es CH , X^2 es N , y X^3 es N , CH , C (halógeno) o C (alquilo de C_{1-4}). En ciertos casos, X^1 y X^2 son ambos CH , y X^3 es N , CH , C (halógeno) o C (alquilo de C_{1-4}).

En casos alternativos o adicionales, se proporciona aquí un compuesto de fórmula (I), en la que X^1 y X^2 son ambos N , y X^3 es N . En algunos casos, X^1 y X^2 son ambos N , y X^3 es CH . En algunos casos, X^1 y X^2 son ambos N , y X^3 es $C-F$. En algunos casos, X^1 y X^2 son ambos N , y X^3 es $C-Br$. En algunos casos, X^1 y X^2 son ambos N , y X^3 es $C-I$. En otros casos, X^1 y X^2 son ambos N , y X^3 es C (alquilo de C_{1-4}). En aún casos alternativos o adicionales, X^1 es CH o N , y X^3 es N , CH , C (halógeno) o C (alquilo de C_{1-4}). En aún casos alternativos o adicionales, se describe aquí un compuesto de fórmula (I), en la que X^2 es CH o N , y X^3 es N , CH , C (halógeno) o C (alquilo de C_{1-4}).

En casos alternativos o adicionales, X^1 y X^2 son ambos CH , y X^3 es N . En algunos casos, X^1 y X^2 son ambos CH , y X^3 es CH . En ciertos casos, X^1 y X^2 son ambos CH , y X^3 es C (halógeno). En ciertos casos, X^1 y X^2 son ambos CH , y X^3 es $C-F$. En ciertos casos, X^1 y X^2 son ambos CH , y X^3 es $C-Cl$. En ciertos casos, X^1 y X^2 son ambos CH , y X^3 es $C-Br$. En ciertos casos, X^1 y X^2 son ambos CH , y X^3 es $C-I$. En otros casos, X^1 y X^2 son ambos CH , y X^3 es C (alquilo de C_{1-4}).

En casos alternativos o adicionales, X^1 es CH , X^2 es N , y X^3 es N . En la presente invención, X^1 es CH , X^2 es N , y X^3 es CH . En ciertos casos, X^1 es CH , X^2 es N , y X^3 es C (halógeno). En ciertos casos, X^1 es CH , X^2 es N , y X^3 es $C-F$. En ciertos casos, X^1 es CH , X^2 es N , y X^3 es $C-Cl$. En ciertos casos, X^1 es CH , X^2 es N , y X^3 es $C-Br$. En ciertos casos, X^1 es CH , X^2 es N , y X^3 es $C-I$. En otros casos, X^1 es CH , X^2 es N , y X^3 es C (alquilo de C_{1-4}).

En casos alternativos o adicionales, X^1 es N , X^2 es CH , y X^3 es N . En algunos casos, X^1 es N , X^2 es CH , y X^3 es CH . En ciertos casos, X^1 es N , X^2 es CH , y X^3 es C (halógeno). En ciertos casos, X^1 es N , X^2 es CH , y X^3 es $C-F$. En ciertos casos, X^1 es N , X^2 es CH , y X^3 es $C-Cl$. En ciertos casos, X^1 es N , X^2 es CH , y X^3 es $C-Br$. En ciertos casos, X^1 es N , X^2 es CH , y X^3 es $C-I$. En otros casos, X^1 es N , X^2 es CH , y X^3 es C (alquilo de C_{1-4}).

En casos alternativos o adicionales, X^1 es N , y X^3 es N . En algunos casos, X^1 es N , y X^3 es CH . En ciertos casos, X^1 es N , y X^3 es C (halógeno). En ciertos casos, X^1 es N , y X^3 es $C-F$. En ciertos casos, X^1 es N , y X^3 es $C-Cl$. En ciertos casos, X^1 es N , y X^3 es $C-Br$. En ciertos casos, X^1 es N , y X^3 es $C-I$. En otros casos, X^1 es N , y X^3 es C (alquilo de C_{1-4}).

En casos alternativos o adicionales, X^1 es CH , y X^3 es N . En la presente invención, X^1 es CH , y X^3 es CH . En ciertos casos, X^1 es CH , y X^3 es C (halógeno). En ciertos casos, X^1 es CH , y X^3 es $C-F$. En ciertos casos, X^1 es CH , y X^3 es

C-Cl. En ciertos casos, X¹ es CH, y X³ es C-Br. En ciertos casos, X¹ es CH, y X³ es C-I. En otros casos, X¹ es CH, y X³ es C(alquilo de C1-C4).

5 En casos alternativos o adicionales, X¹ es C(halógeno), y X³ es N. En algunos casos, X¹ es C(halógeno), y X³ es CH. En ciertos casos, X¹ es C(halógeno), y X³ es C(halógeno). En ciertos casos, X¹ es C(halógeno), y X³ es C-F. En ciertos casos, X¹ es C(halógeno), y X³ es C-Cl. En ciertos casos, X¹ es C(halógeno), y X³ es C-Br. En ciertos casos, X¹ es C(halógeno), y X³ es C-I. En otros casos, X¹ es C(halógeno), y X³ es C(alquilo de C1-C4).

10 En casos alternativos o adicionales, X¹ es C (alquilo de C₁-C₄), y X³ es N. En algunos casos, X¹ es C (alquilo de C₁-C₄), y X³ es CH. En ciertos casos, X¹ es C (alquilo de C₁-C₄), y X³ es C(halógeno). En ciertos casos, X¹ es C (alquilo de C₁-C₄), y X³ es C-F. En ciertos casos, X¹ es C (alquilo de C₁-C₄), y X³ es C-Cl. En ciertos casos, X¹ es C (alquilo de C₁-C₄), y X³ es C-Br. En ciertos casos, X¹ es C (alquilo de C₁-C₄), y X³ es C-I. En otros casos, X¹ es C(alquilo de C1-C4), y X³ es C(alquilo de C1-C4).

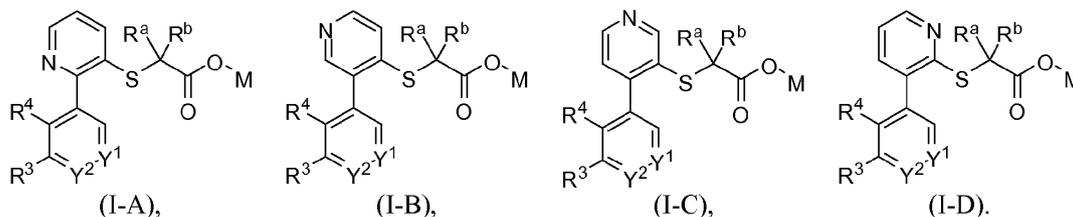
15 En casos alternativos o adicionales, X² es CH, y X³ es N. En algunos casos, X² es CH, y X³ es CH. En ciertos casos, X² es CH, y X³ es C(halógeno). En ciertos casos, X² es CH, y X³ es C-F. En ciertos casos, X² es CH, y X³ es C-Cl. En ciertos casos, X² es CH, y X³ es C-Br. En ciertos casos, X² es CH, y X³ es C-I. En otros casos, X² es CH, y X³ es C(alquilo de C1-C4).

En casos alternativos o adicionales, X² es N, y X³ es N. En la presente invención, X² es N, y X³ es CH. En ciertos casos, X² es N, y X³ es C(halógeno). En ciertos casos, X² es N, y X³ es C-F. En ciertos casos, X² es N, y X³ es C-Cl. En ciertos casos, X² es N, y X³ es C-Br. En ciertos casos, X² es N, y X³ es C-I. En otros casos, X² es N, y X³ es C(alquilo de C1-C4).

20 En ciertos casos, el compuesto de fórmula (I) no es ácido 1-(3-(4-cianofenil)piridin-4-iltio)ciclopropanocarboxílico.

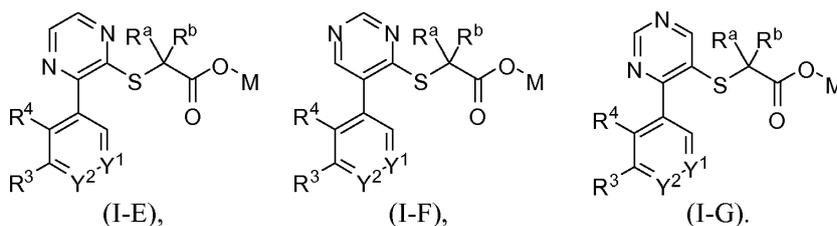
También se describe un compuesto de fórmula (I), en la que uno de X¹, X², X³ o X⁴ es N.

Se describe aquí un compuesto de fórmula (I) que tiene la estructura de fórmula (I-A), (I-B), (I-C) o (I-D):

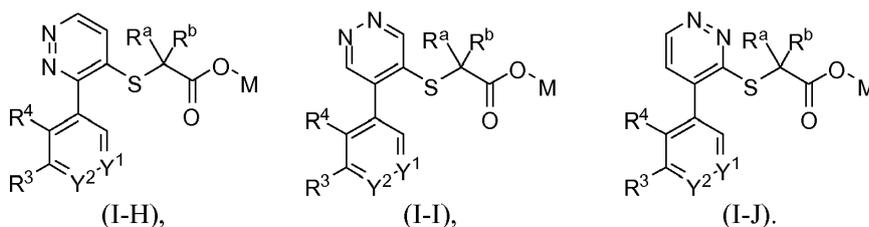


Otro caso proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que dos de X¹, X², X³ o X⁴ son N.

25 También se describe aquí un compuesto de fórmula (I) que tiene la estructura de fórmula (I-E), (I-F) o (I-G):



También se describe un compuesto de fórmula (I) que tiene la estructura de fórmula (I-H), (I-I) o (I-J):



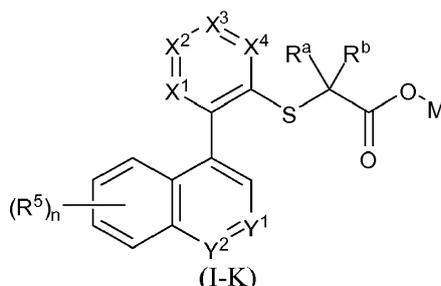
30 También se describe un compuesto de fórmula (I), en la que R³ es H, CH₃, OCH₃, CF₃, F o Cl; y R⁴ es H, CH₃, OCH₃, CF₃, F o Cl.

También se describe un compuesto de fórmula (I), en la que R³ y R⁴ son ambos H.

También se describe un compuesto de fórmula (I), en la que R^3 y R^4 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N y S, en el que dicho anillo de 5 ó 6 miembros puede ser un anillo aromático saturado o insaturado.

- 5 La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que R^3 y R^4 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido.

También se describe aquí un compuesto de fórmula (I), que tiene la estructura de fórmula (I-K):



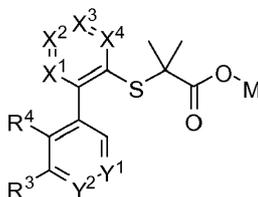
en la que n es 1, 2, 3 o 4; y

- 10 cada R^5 se selecciona independientemente entre H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, CF_3 , OH, OCH_3 , etoxi, SH, SCH_3 , SCH_2CH_3 , CH_2OH , $C(CH_3)_2OH$, Cl, F, CN, COOH, $COOR^5$, $CONH_2$, $CONHR^5$ o SO_2NH_2 , en los que R^5 es H o alquilo de C_{1-3} .

Otro caso describe un compuesto de fórmula (I), en la que R^a es H o CH_3 ; y R^b es H o CH_3 .

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que R^a y R^b son ambos CH_3 .

- 15 También se describe aquí un compuesto de fórmula (I), que tiene la estructura de fórmula (I-L):

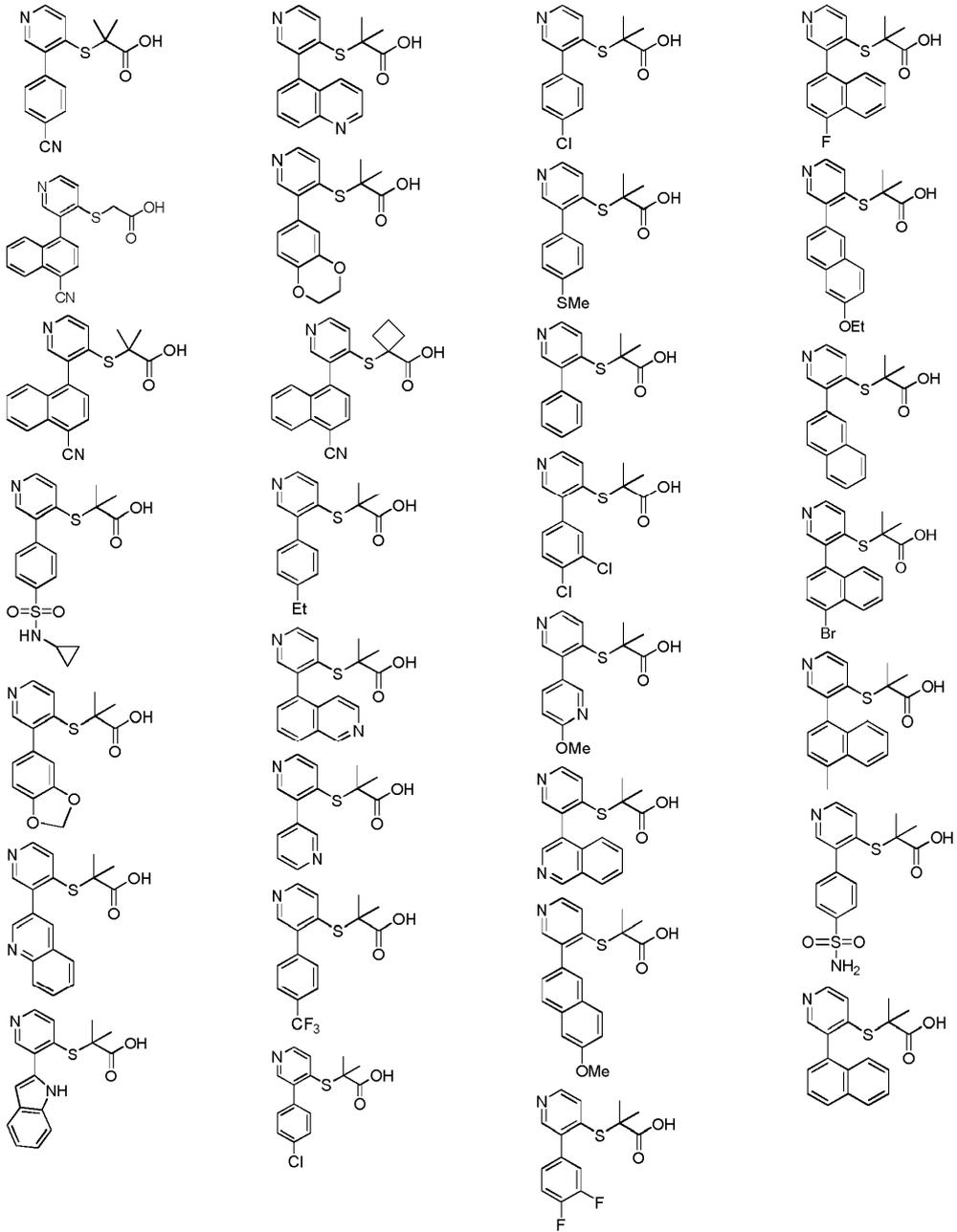


(I-L).

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I-L), en la que X^1 es CH, X^2 es N, X^3 es CH, y X^4 es CH.

Otro caso describe un compuesto de fórmula (I-L), en la que Y^1 es CR^1 ; e Y^2 es CR^2 .

- 20 Otro caso describe un compuesto de fórmula (I-L) seleccionado de:



Otro caso describe un compuesto de fórmula (I), en la que R^a y R^b, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de 3 miembros.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que M es H.

También se describe un compuesto de fórmula (I), en la que M es alquilo de C1-C3.

5 Otro caso describe un compuesto de fórmula (I), en la que M es un catión farmacéuticamente aceptable.

Otro caso describe un compuesto de fórmula (I), en la que el catión farmacéuticamente aceptable es Na⁺, Li⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, NH₄⁺, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamino, dimetilamino, trimetilamino o trietilamino.

Procedimientos sintéticos

10 En otro caso, se describen aquí métodos para sintetizar los compuestos descritos aquí. Los compuestos descritos aquí se pueden preparar mediante los métodos descritos más abajo. Los procedimientos y ejemplos más abajo están destinados a ilustrar esos métodos. Ninguno de los procedimientos ni los ejemplos deberían interpretarse de ningún modo como limitantes de la invención. Los compuestos descritos aquí se pueden sintetizar mediante cualquier método adecuado.

15 Los materiales de partida usados para la síntesis de los compuestos como se describen aquí se obtienen de fuentes comerciales, tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.), Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO). Los materiales de partida usados para la síntesis de los compuestos como se describen aquí se pueden sintetizar usando técnicas y materiales descritos, en, por ejemplo, March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4^a Ed., (Wiley 1992); Carey y Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4^a Ed., Vols. A y B (Plenum 2000, 2001), y Green y Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3^a Ed., (Wiley 1999). En algunos casos, se utilizan los siguientes métodos sintéticos.

20 Formación de enlaces covalentes mediante reacción de un electrófilo con un nucleófilo

25 Los compuestos descritos aquí se pueden modificar usando diversos electrófilos o nucleófilos para formar nuevos grupos funcionales o sustituyentes. La tabla a continuación titulada "Ejemplos de Enlaces Covalentes y sus Precursores" enumera ejemplos seleccionados de enlaces covalentes y grupos funcionales precursores que producen y que se pueden usar como guía con respecto a la variedad de combinaciones de electrófilos y nucleófilos disponibles. Los grupos funcionales precursores se muestran como grupos electrófilos y grupos nucleófilos.

Ejemplos de Enlaces Covalentes y sus Precursores

Producto de enlazamiento covalente	Electrófilo	Nucleófilo
Carboxamidas	Ésteres activados	Aminas/anilinas
Carboxamidas	Azidas acíclicas	Aminas/anilinas
Carboxamidas	Haluros de acilo	Aminas/anilinas
Ésteres	Haluros de acilo	Alcoholes/fenoles
Ésteres	Nitrilos de acilo	Alcoholes/fenoles
Carboxamidas	Nitrilos de acilo	Aminas/anilinas
Iminas	Aldehídos	Aminas/anilinas
Hidrazonas	Aldehídos o cetonas	Hidrazinas
Oximas	Aldehídos o cetonas	Hidroxilaminas
Alquilaminas	Haluros de alquilo	Aminas/anilinas
Ésteres	Haluros de alquilo	Ácidos carboxílicos
Tioéteres	Haluros de alquilo	Tioles
Éteres	Haluros de alquilo	Alcoholes/fenoles
Tioéteres	Alquilsulfonatos	Tioles
Ésteres	Alquilsulfonatos	Ácidos carboxílicos

Éteres	Alquilsulfonatos	Alcoholes/fenoles
Ésteres	Anhídridos	Alcoholes/fenoles
Carboxamidas	Anhídridos	Aminas/anilinas
Tiofenoles	Haluros de arilo	Tioles
Arilaminas	Haluros de arilo	Aminas
Tioéteres	Aziridinas	Tioles
Ésteres de boronato	Boronatos	Glicoles
Carboxamidas	Ácidos carboxílicos	Aminas/anilinas
Ésteres	Ácidos carboxílicos	Alcoholes
Hidrazinas	Hidrazidas	Ácidos carboxílicos
N-acilureas o anhídridos	Carbodiimidas	Ácidos carboxílicos
Ésteres	Diazoalcanos	Ácidos carboxílicos
Tioéteres	Epóxidos	Tioles
Tioéteres	Haloacetamidas	Tioles
Amotriazinas	Halotriazinas	Aminas/anilinas
Éteres de triazinilo	Halotriazinas	Alcoholes/fenoles
Amidinas	Imidoésteres	Aminas/anilinas
Ureas	Isocianatos	Aminas/anilinas
Uretanos	Isocianatos	Alcoholes/fenoles
Tioureas	Isotiocianatos	Aminas/anilinas
Tioéteres	Maleimidas	Tioles
Ésteres de fosfito	Fosforamiditos	Alcoholes
Éteres de sililo	Haluros de sililo	Alcoholes
Alquilaminas	Ésteres de sulfonato	Aminas/anilinas
Tioéteres	Ésteres de sulfonato	Tioles
Ésteres	Ésteres de sulfonato	Ácidos carboxílicos
Éteres	Ésteres de sulfonato	Alcoholes
Sulfonamidas	Haluros de sulfonilo	Aminas/anilinas
Ésteres de sulfonato	Haluros de sulfonilo	Fenoles/alcoholes

Uso de Grupos Protectores

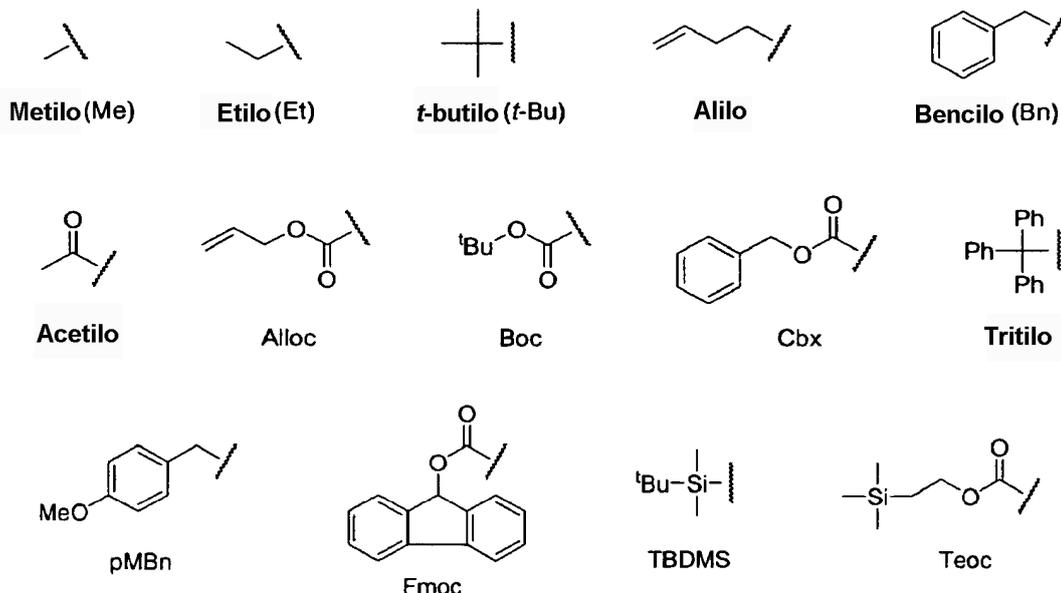
5 En algunos casos de las reacciones descritas aquí, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino, imino, tío o carboxilo, cuando estos son deseados en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Los grupos protectores se usan para bloquear algunos o todos los restos reactivos y evitar que tales grupos participen en reacciones químicas hasta que se elimine el grupo protector. Se prefiere que cada grupo protector se pueda eliminar por diferentes medios. Los grupos protectores que se escinden en condiciones de reacción totalmente dispares satisfacen el requisito de la eliminación diferencial. Los grupos protectores se pueden eliminar mediante ácido, base, e hidrogenólisis. Los grupos tales como tritilo, dimetoxitritilo, 10 acetal y t-butildimetilsililo son lábiles a ácido y, en algunas realizaciones, se pueden usar para proteger restos

reactivos carboxílicos o hidroxílicos en presencia de grupos amino protegidos con grupos Cbz, que se pueden eliminar mediante hidrogenólisis, y grupos Fmoc, que son lábiles a bases. Los restos reactivos de ácido carboxílico e hidroxilo se pueden bloquear con grupos lábiles a bases, tales como, pero sin limitarse a, metilo, etilo, y acetilo, en presencia de aminas bloqueadas con grupos lábiles a ácidos, tales como carbamato de t-butilo o con carbamatos que son estables tanto a ácidos como a bases pero que se pueden eliminar de forma hidrolítica.

Los restos reactivos de ácido carboxílico e hidroxílicos también se pueden bloquear con grupos protectores eliminables hidrolíticamente tales como el grupo bencilo, mientras que los grupos amina capaces de un enlace de hidrógeno con ácidos se pueden bloquear con grupos lábiles a bases tales como Fmoc. Los restos reactivos de ácido carboxílico se protegen mediante conversión en compuestos de ésteres simples como se ejemplifica aquí, o se bloquean con grupos protectores eliminables de forma oxidativa tales como 2,4-dimetoxibencilo, mientras que los grupos amino coexistentes se pueden bloquear con sililcarbamatos lábiles a fluoruro.

Los grupos bloqueantes alílicos son útiles en presencia de grupos protectores de ácidos y bases, puesto que los primeros son estables y se pueden eliminar subsiguientemente mediante catálisis con metales o con ácidos pi. Por ejemplo, un ácido carboxílico bloqueado con alilo se puede desproteger con una reacción catalizada mediante Pd en presencia de un carbamato de t-butilo lábil a ácidos o grupos protectores de acetato lábiles a bases. Los compuestos descritos aquí, o sus formas intermedias, se pueden unir a una resina. En tanto que el resto esté unido a la resina, ese grupo funcional está bloqueado y no puede reaccionar. Una vez liberado de la resina, el grupo funcional está disponible para reaccionar.

Los grupos protectores o bloqueantes se pueden seleccionar de:

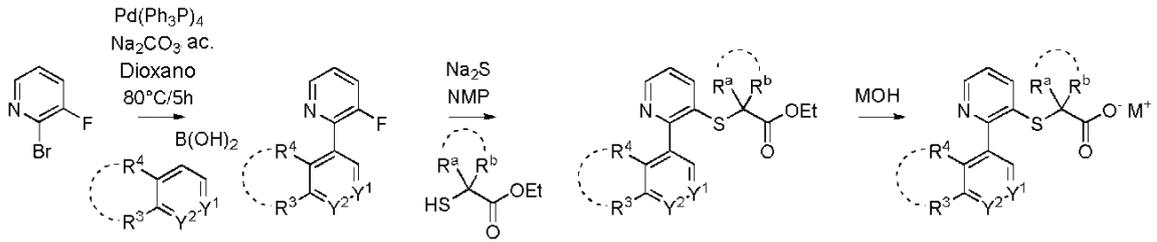


En Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999, y en Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, Nueva York, NY, 1994, se describen otros grupos protectores, más una descripción detallada de técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación.

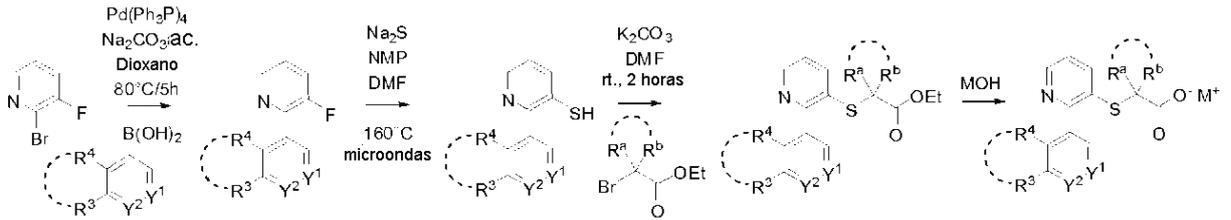
Preparación de compuestos de fórmula I

Se describen aquí procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula I. La síntesis de los compuestos descritos aquí se lleva a cabo siguiendo los procedimientos descritos más abajo. Generalmente, la cadena lateral de ácido tioacético se une mediante reacciones de sustitución nucleófila, y el enlace de bencilo se construye mediante acoplamiento de ácido borónico a un bromuro de arilo, mediado por Pd (0). El compuesto biarílico resultante se puede procesar en los compuestos deseados de fórmula (I) vía técnicas estándar. Los Esquemas I-A-a a Esquema I-H-a ilustran algunos de los enfoques sintéticos contemplados, pero no se han de considerar limitantes en el alcance de los métodos sintéticos útiles para la preparación de compuestos de fórmula I.

Esquema I-A-a:

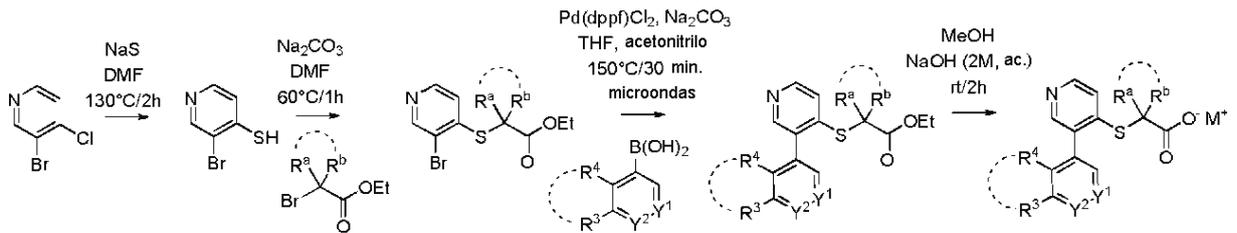


Esquema I-A-b:

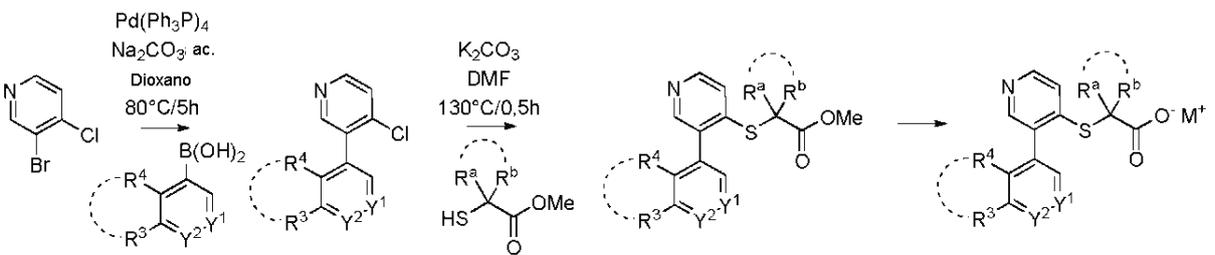


Se pueden emplear técnicas similares para la síntesis de los derivados de piridina mostrados a continuación.

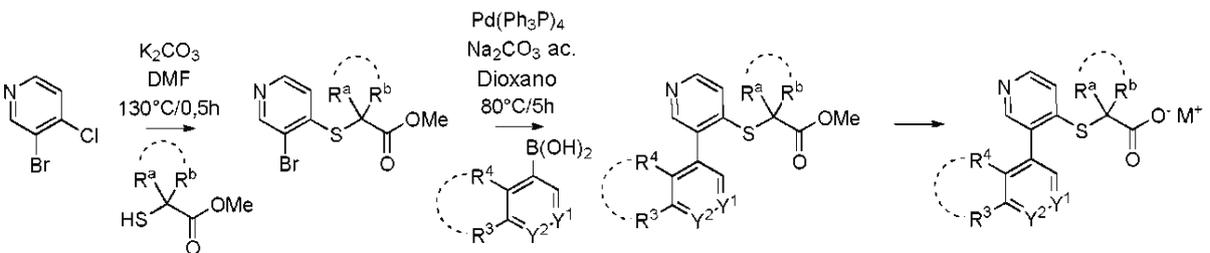
5 Esquema I-B-a:



Esquema I-B-b:

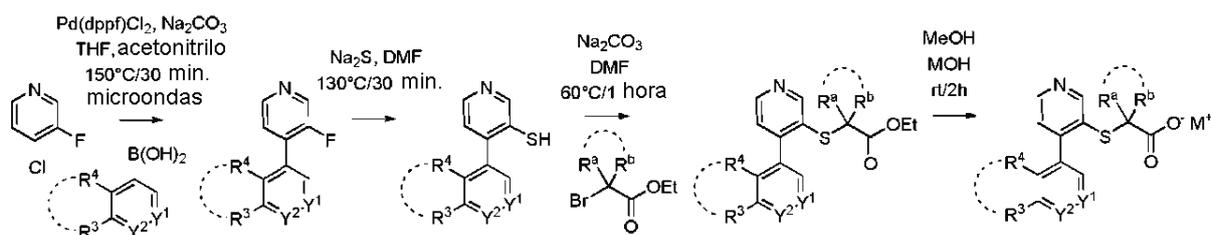


Esquema I-B-c:

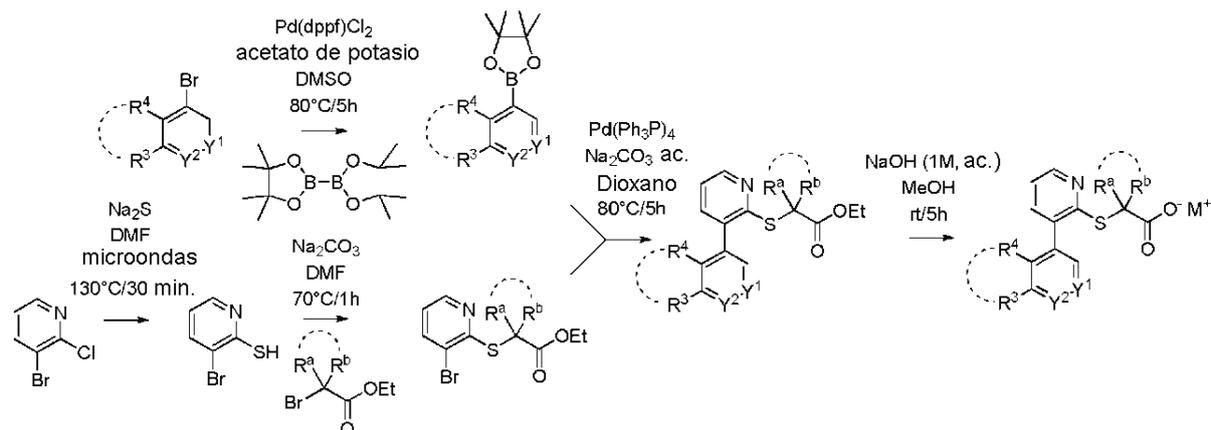


10

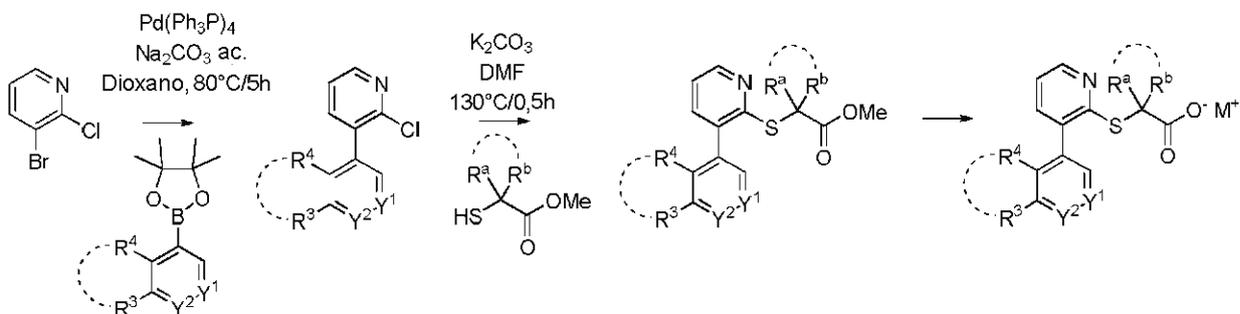
Esquema I-C:



Esquema I-D-a:

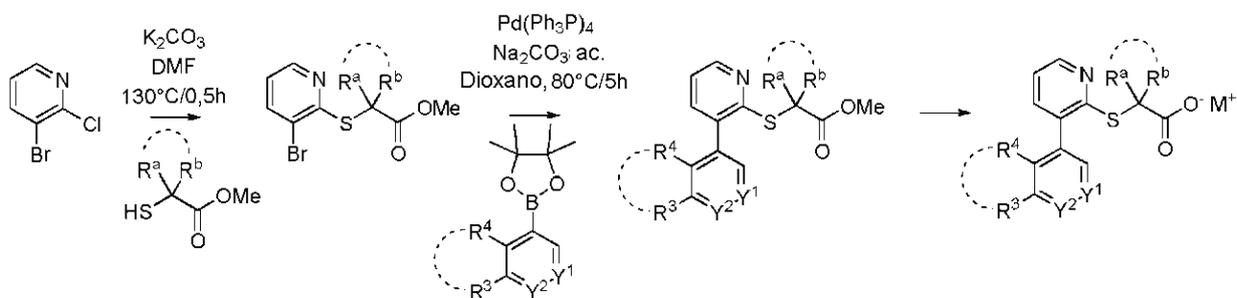


Esquema I-D-b:

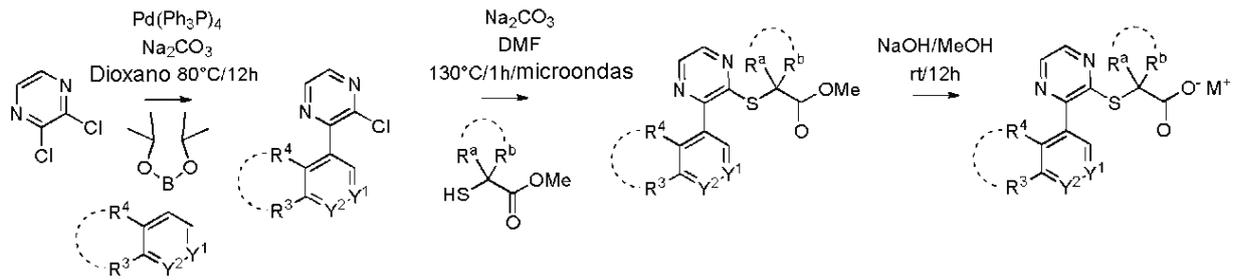


5

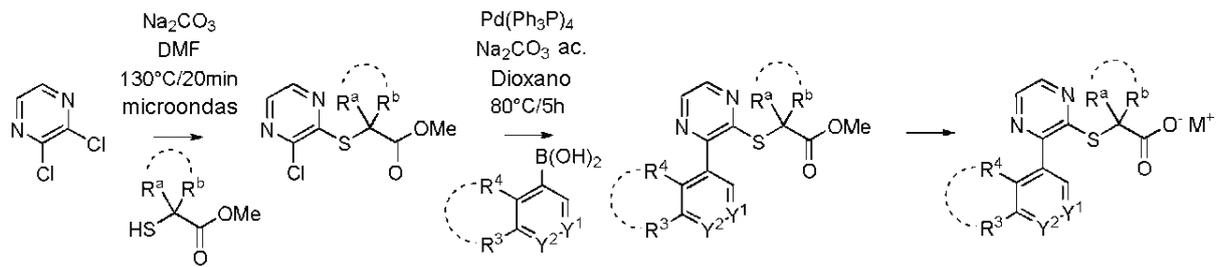
Esquema I-D-c:



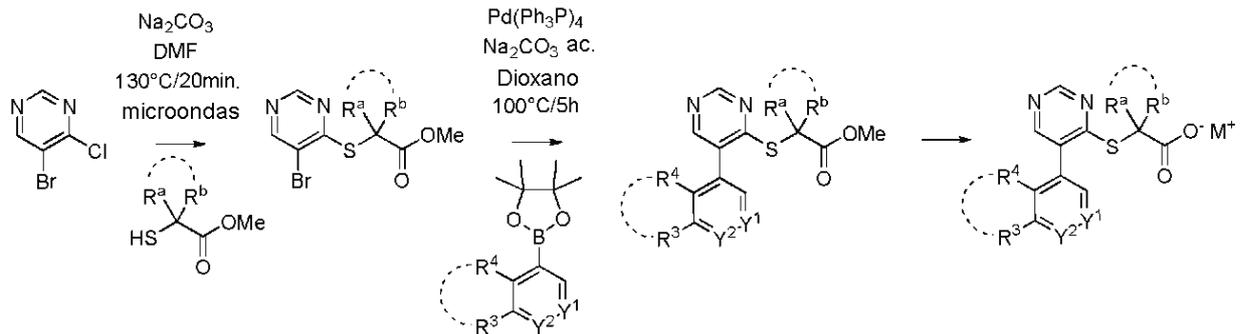
Esquema I-E-a:



Esquema I-E-b:

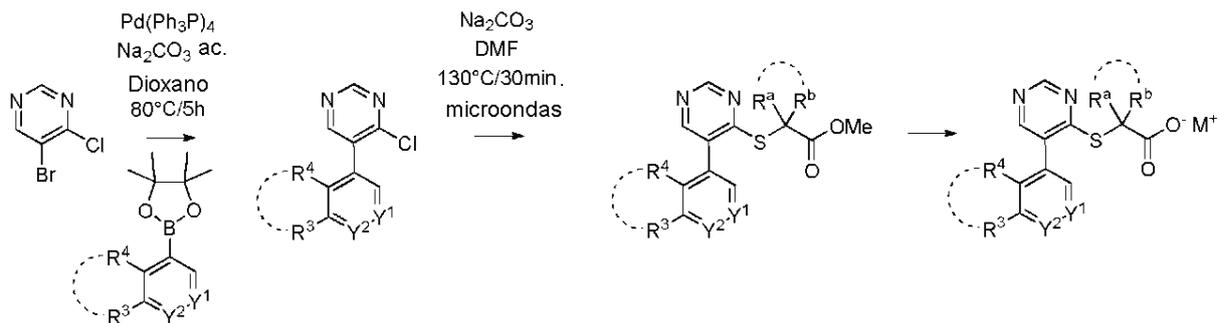


Esquema I-F-a:

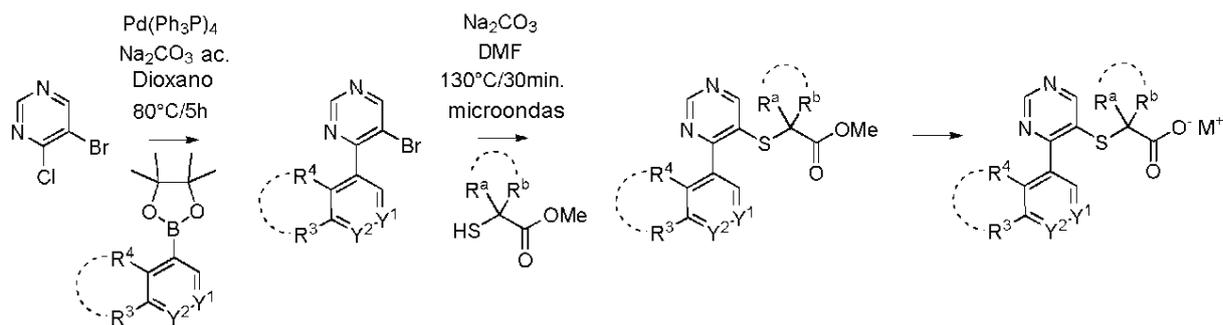


5

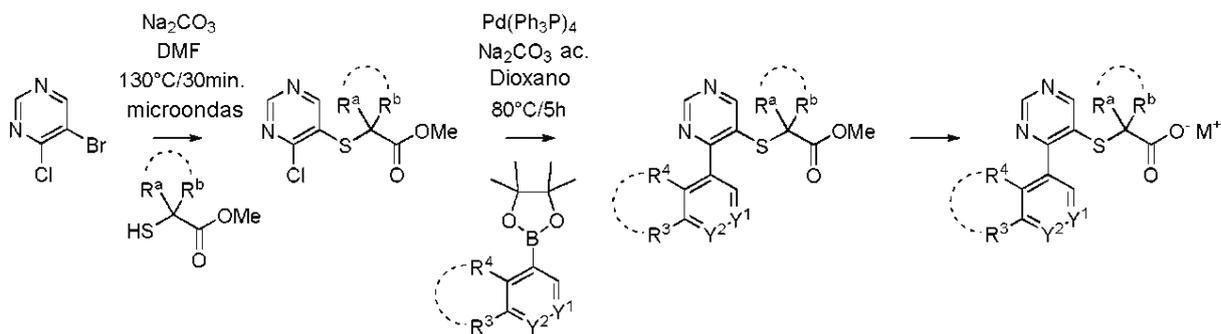
Esquema I-F-b:



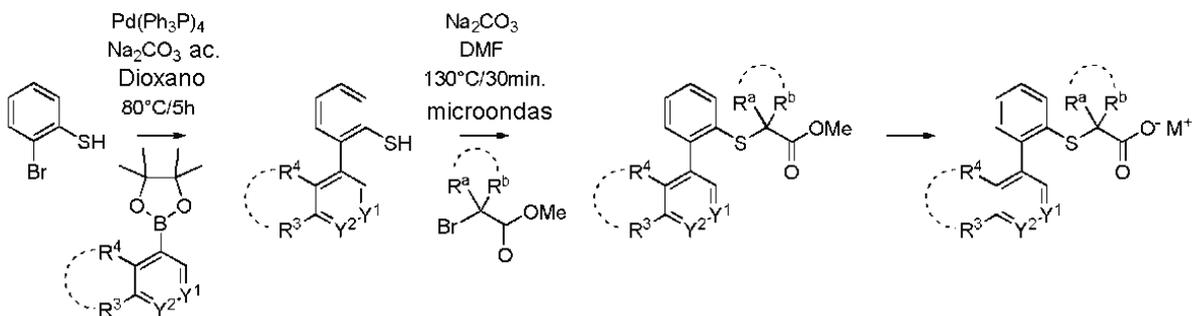
Esquema I-G-a:



Esquema I-G-b:



Esquema I-H-a:



5

Otras Formas de Compuestos de los Compuestos Descritos Aquí

Isómeros

En algunos casos, los compuestos descritos aquí existieren como isómeros geométricos. En algunos casos, los compuestos descritos aquí poseen uno o más dobles enlaces. Los compuestos presentados aquí incluyen todos los isómeros cis, trans, syn, anti, entgegen (E) y zusammen (Z), así como las mezclas correspondientes de los mismos. En algunas situaciones, los compuestos existen como tautómeros. Los compuestos descritos aquí incluyen todos los tautómeros posibles dentro de las fórmulas descritas aquí. En algunas situaciones, los compuestos descritos aquí poseen uno o más centros quirales, y cada centro puede existir en la configuración R o S. Los compuestos descritos aquí incluyen todas las formas diastereómeras, enantiómeras, y epímeras, así como las mezclas correspondientes de las mismas. En casos adicionales de los compuestos y métodos proporcionados aquí, las mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, que resultan de una única etapa preparativa, combinación, o interconversión, también pueden ser útiles para las aplicaciones descritas aquí. En algunos casos, los compuestos descritos aquí se pueden preparar como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo, para formar un par de compuestos diastereoisómeros, separando los diastereoisómeros, y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. En algunos casos, se prefieren complejos disociables (por ejemplo, sales diastereómeras cristalinas). En algunos casos, los diastereómeros tienen propiedades físicas distintas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.), y se pueden separar fácilmente aprovechando estas diferencias. En algunos casos, los diastereómeros se separan mediante cromatografía quiral, o preferiblemente mediante técnicas de separación/resolución basadas en diferencias en la solubilidad. En algunos casos, los enantiómero ópticamente puro se recupera entonces, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no diese como resultado racemización.

25

Compuestos marcados

En algunos casos, los compuestos descritos aquí existen como sus formas marcadas isotópicamente. En algunos casos, los métodos descritos aquí incluyen métodos para tratar enfermedades administrando tales compuestos marcados isotópicamente. En algunos casos, los métodos descritos aquí incluyen métodos para tratar enfermedades administrando tales compuestos marcados isotópicamente como composiciones farmacéuticas. De este modo, en algunos casos, los compuestos descritos aquí incluyen compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los citados aquí, pero por el hecho de que uno o más átomos están sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor o cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos descritos aquí, y los metabolitos, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, profármacos, solvatos, hidratos, o derivados de los mismos, que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos, están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos marcados isotópicamente, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radioactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en los tejidos. Los isótopos tritados, es decir, ^3H , y de carbono 14, es decir, ^{14}C , se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede dar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo un aumento de la semivida in vivo o una reducción de los requisitos de dosificación. En algunos casos, los compuestos marcados isotópicamente, sales farmacéuticamente aceptables, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado de los mismos, se preparan mediante cualquier método adecuado.

En algunos casos, los compuestos descritos aquí se marcan por otros medios, incluyendo, pero sin limitarse a, el uso de cromóforos o restos fluorescentes, marcadores bioluminiscentes, o marcadores quimioluminiscentes.

Sales farmacéuticamente aceptables

En algunas realizaciones, el compuesto de la invención existe como su sal farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, los usos descritos aquí incluyen tratar enfermedades administrando tales sales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, los usos descritos aquí incluyen tratar enfermedades administrando tales sales farmacéuticamente aceptables como composiciones farmacéuticas.

En algunos casos, los compuestos descritos aquí poseen grupos ácidos o básicos, y por lo tanto pueden reaccionar con cualquiera de un número de bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos u orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. En algunos casos, estas sales se preparan *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos de la invención, o haciendo reaccionar de forma separada un compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal así formada.

Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas sales preparadas mediante reacción de los compuestos descritos aquí con un ácido mineral, orgánico o una base inorgánica, incluyendo tales sales acetato, acrilato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, butin-1,4-dioato, canforato, canforsulfonato, caproato, caprilato, clorobenzoato, cloruro, citrato, ciclopentanopropionato, decanoato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hexin-1,6-dioato, hidroxibenzoato, γ -hidroxibutirato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isobutirato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metoxibenzoato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 1-naftalenosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, pirofosfato, pirofosfato, propiolato, ftalato, fenilacetato, fenilbutirato, propanosulfonato, salicilato, succinato, sulfato, sulfito, succinato, suberato, sebacato, sulfonato, tartrato, tiocianato, tosilato, undeconato y xilenosulfonato.

Adicionalmente, los compuestos descritos aquí se pueden preparar como sales farmacéuticamente aceptables formadas haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable, incluyendo, pero sin limitarse a, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, y similares; y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido Q-toluenosulfónico, ácido tartárico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido arilsulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-metilbencilo-[2.2.2]oct-2-en-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilénbis-(3-hidroxi-2-en-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, y ácido mucónico. En algunos casos, otros ácidos, tales como oxálico, aunque en sí mismos no son farmacéuticamente aceptables, se emplean en la preparación de sales útiles como intermedios para obtener los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

En algunos casos, aquellos compuestos descritos aquí que pueden comprender un grupo ácido libre pueden reaccionar con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato, bicarbonato, sulfato, de un catión metálico farmacéuticamente aceptable, con amoníaco, o con una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria farmacéuticamente aceptable. Las sales de metales alcalinos o alcalino-térreos representativas incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, y aluminio, y similares. Los ejemplos ilustrativos de bases incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de colina, carbonato sódico, N^+ (alquilo de C_{1-4})₄, y similares.

Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares. Se debería entender que los compuestos descritos aquí también incluyen la cuaternización de cualesquiera grupos que contienen nitrógenos básicos que contienen. En algunas realizaciones, los productos solubles o dispersables en agua o en aceite se obtienen mediante tal cuaternización. Los compuestos descritos aquí se pueden preparar como sales farmacéuticamente aceptables formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto progenitor se sustituye por un ión metálico, por ejemplo un ión de metal alcalino, un ión de metal alcalino-térreo, o un ión de aluminio; o se coordina con una base orgánica. Las sales de adición de bases también se pueden preparar haciendo reaccionar la forma de ácido libre de los compuestos descritos aquí con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable, incluyendo, pero sin limitarse a, bases orgánicas tales como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, y similares, y bases inorgánicas tales como hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, y similares. Además, las formas salinas de los compuestos descritos se pueden preparar usando sales de los materiales de partida o de los intermedios.

20 Solvatos

En algunas realizaciones, el compuesto de la presente invención existe como un solvato. La invención proporciona el tratamiento de enfermedades administrando tales solvatos. La invención proporciona además el tratamiento de enfermedades administrando tales solvatos como composiciones farmacéuticas.

Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente, y, en algunas realizaciones, se forman durante el proceso de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares. Los hidratos se forman cuando el disolvente es agua; o los alcoholatos se forman cuando el disolvente es alcohol. Los solvatos de los compuestos descritos aquí se pueden preparar o formar convenientemente durante los procedimientos descritos aquí. A título de ejemplo sólo, los hidratos de los compuestos descritos aquí se pueden preparar convenientemente mediante recristalización en una mezcla de disolventes acuosos/orgánicos, usando disolventes orgánicos que incluyen, pero no se limitan a, dioxano, tetrahidrofurano o metanol. Además, los compuestos proporcionados aquí pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de los compuestos y métodos proporcionados aquí.

Polimorfos

35 En algunos casos, los compuestos descritos aquí existen como polimorfos. La descripción describe métodos para tratar enfermedades administrando tales polimorfos. La descripción describe además métodos para tratar enfermedades administrando tales polimorfos como composiciones farmacéuticas.

De este modo, los compuestos descritos aquí incluyen todas sus formas cristalinas, conocidas como polimorfos. Los polimorfos incluyen las diferentes disposiciones de empaquetamiento cristalino de la misma composición elemental de un compuesto. En ciertos casos, los polimorfos tienen diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros infrarrojos, puntos de fusión, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad, y solubilidad. En ciertos casos, diversos factores, tales como el disolvente de recristalización, la velocidad de cristalización, y la temperatura de almacenamiento, pueden provocar que domine una forma cristalina individual.

Composiciones farmacéuticas

45 Se describen aquí composiciones farmacéuticas. En algunos casos, las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o un metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado del mismo. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas son para uso en el tratamiento de trastornos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas son para uso en el tratamiento de trastornos en un mamífero. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas son para uso en el tratamiento de trastornos en un ser humano.

Modos de Administración

55 En algunas realizaciones, el compuesto y las composiciones de la invención se administran solos o en combinación con vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en una composición farmacéutica. La administración de los compuestos y composiciones descritos aquí se puede efectuar mediante cualquier método que permita el suministro de los compuestos al sitio de acción. Estos métodos incluyen, aunque no se limitan a, el

suministro vía vías entéricas (incluyendo oral, tubo de alimentación gástrico o duodenal, supositorio rectal y enema rectal), vías parenterales (inyección o infusión, incluyendo intraarterial, intracardiaca, intradérmica, intraduodenal, intramedular, intramuscular, intraósea, intraperitoneal, intratecal, intravascular, intravenosa, intravítrea, epidural y subcutánea), administración por inhalación, transdérmica, transmucosal, sublingual, bucal y tópica (incluyendo epicutánea, dérmica, enema, colorios, gotas para los oídos, intranasal, vaginal), aunque la vía más adecuada puede depender de, por ejemplo, el estado y trastorno del receptor. A título de ejemplo sólo, los compuestos descritos aquí se pueden administrar localmente al área que necesite tratamiento, por ejemplo infusión local durante la cirugía, aplicación tópica, tal como cremas o ungüentos, inyección, catéter, o implante, estando hecho dicho implante, por ejemplo, de un material poroso, no poroso, o gelatinoso, incluyendo membranas, tales como membranas sialásticas, o fibras. La administración también se puede realizar mediante inyección directa en el sitio de un tejido u órgano enfermo.

En algunas realizaciones, las formulaciones adecuadas para la administración oral se presentan como unidades discretas tales como cápsulas, saquitos o comprimidos, conteniendo cada una una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una disolución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. En algunas realizaciones, el ingrediente activo también se presenta como un bolo, electuario o pasta.

Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar oralmente incluyen comprimidos, cápsulas encajadas hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, cerradas herméticamente hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Los comprimidos se pueden obtener mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos prensados se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en forma de libre circulación, tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con aglutinantes, diluyentes inertes, o agentes lubricantes, tensioactivos o dispersantes. Los comprimidos moldeados se pueden obtener moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. En algunas realizaciones, los comprimidos se revisten o ranuran opcionalmente, y se formulan para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo en el sitio. Todas las formulaciones para administración oral deberían estar en dosis adecuadas para tal administración. Las cápsulas encajadas pueden contener los ingredientes activos en mezcla con carga tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio, y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. En algunas realizaciones, se añaden estabilizantes. Se proporcionan núcleos de grajeas con revestimientos adecuados. Para este fin, se pueden usar disoluciones concentradas de azúcar, que pueden contener opcionalmente goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca, y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los comprimidos o revestimientos de grajea para la identificación o para identificar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

En algunas realizaciones, las preparaciones farmacéuticas se formulan para administración parenteral mediante inyección, por ejemplo mediante inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosis unitaria, por ejemplo en ampollas o en recipientes de múltiples dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes formuladores tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo ampollas o viales cerrados herméticamente, y se pueden almacenar en forma de polvo o en un estado secado por congelación (liofilizado) que sólo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo disolución salina o agua estéril libre de pirógenos, inmediatamente antes del uso. Las disoluciones o suspensiones extemporáneas para inyección se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito previamente.

Las formulaciones para administración parenteral incluyen disoluciones acuosas y no acuosas (oleosas) estériles para inyección de los compuestos activos, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que incrementan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol, o dextrano. Opcionalmente, la suspensión puede contener también estabilizantes adecuados o agentes que incrementan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de disoluciones muy concentradas.

Las preparaciones farmacéuticas también se pueden formular como una preparación de depósito. Tales formulaciones que actúan de forma prolongada se pueden administrar mediante implante (por ejemplo subcutánea o intramuscularmente) o mediante inyección intramuscular. De este modo, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados apenas solubles, por ejemplo como una sal apenas soluble.

Para la administración bucal o sublingual, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, pastillas, píldoras, o geles, formulados de manera convencional. Tales composiciones pueden comprender el ingrediente activo en una base con sabor, tal como sacarosa y goma arábiga o tragacanto.

5 Las preparaciones farmacéuticas también se pueden formular en composiciones rectales, tales como supositorios o edemas de retención, por ejemplo, que contienen bases convencionales para supositorios, tales como manteca de cacao, polietilenglicol, u otros glicéridos.

10 Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar tópicamente, esto es, mediante administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto de la presente invención de forma externa a la epidermis o a la cavidad bucal, y la instilación de tal compuesto en el oído, ojo y nariz, de forma que el compuesto no entra significativamente en el torrente sanguíneo. Por el contrario, la administración sistémica se refiere a la administración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

15 Las preparaciones farmacéuticas adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas, adecuadas para la penetración a través de la piel al sitio de inflamación, tales como geles, linimentos, lociones, cremas, ungüentos o pastas, y colirios adecuados para la administración al ojo, oído o nariz. El ingrediente puede comprender, para administración tópica, de 0,001% a 10% p/p, por ejemplo de 1% a 2% en peso de la formulación. Sin embargo, puede comprender tanto como 10% p/p, pero preferiblemente comprenderá menos de 5% p/p, más preferiblemente de 0,1% a 1% p/p de la formulación.

20 Las preparaciones farmacéuticas para administración mediante inhalación se suministran convenientemente desde un insuflador, paquetes a presión nebulizadores u otros medios convenientes para suministrar una pulverización en aerosol. Los paquetes a presión pueden comprender un propelente adecuado, tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol a presión, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Como alternativa, para administración mediante inhalación o insuflamiento, las preparaciones farmacéuticas pueden tomar la forma de una composición en polvo seca, por ejemplo una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón. La composición en polvo se puede presentar en forma de dosis unitaria, por ejemplo en cápsulas, cartuchos, gelatina o paquetes de blíster, a partir de los cuales se puede administrar el polvo con la ayuda de un inhalador o insuflador.

25 Se debería entender que, además de los ingredientes mencionados particularmente antes, los compuestos y composiciones descritos aquí pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo los adecuados para administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

Formulaciones

35 Los compuestos o composiciones descritos aquí se pueden suministrar en una vesícula, tal como un liposoma. Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritos aquí también se pueden suministrar en un sistema de liberación controlada, o un sistema de liberación controlada se puede colocar cerca de la diana terapéutica. En una realización, se puede usar una bomba.

40 Las composiciones farmacéuticas descritas aquí también pueden contener el ingrediente activo en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo como comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se pueden preparar opcionalmente según cualquier método conocido, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, a fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de sabor agradable. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y disgregantes, tales como celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina, polivinilpirrolidona o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar no revestidos o revestidos mediante técnicas conocidas para enmascarar el sabor del fármaco o retrasar la disgregación y absorción en el tubo digestivo y proporcionar de ese modo una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material enmascarante del sabor, soluble en agua, tal como hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, o un material de retraso en el tiempo, tal como etilcelulosa, o acetato-butirato de celulosa, según sea apropiado. Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina duras, en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas, en las que el ingrediente activo se mezcla con un vehículo soluble en agua tal como polietilenglicol o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen el material activo en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartamo.

Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes inertes o cargas, agua y diversos disolventes orgánicos. Si se desea, las composiciones farmacéuticas pueden contener ingredientes adicionales tales como saborizantes, aglutinantes, excipientes, y similares. De este modo, para administración oral, se pueden emplear comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico, junto con diversos disgregantes tales como almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos, y con agentes aglutinantes tales como sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, para los fines de formación de comprimidos, a menudo son útiles agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas de gelatina llenas blandas y duras. Por lo tanto, los materiales preferidos incluyen lactosa o azúcar de leche y polietilenglicoles de peso molecular elevado. Cuando se desean suspensiones acuosas o elixires para administración oral, el compuesto activo allí se puede combinar con diversos agentes edulcorantes o saborizantes, materias colorantes o pinturas, y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina, o sus combinaciones.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como los expuestos anteriormente, y agentes saborizantes, para proporcionar una preparación oral de sabor agradable. Estas composiciones se pueden conservar mediante adición de un antioxidante, tal como hidroxianisol butilado o alfa-tocoferol.

Los polvos y gránulos dispersables, adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante adición de agua, proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes. Estas composiciones se pueden conservar mediante adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida, o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser fosfátidos de origen natural, por ejemplo lecitina de haba de soja, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de los mencionados ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, agentes saborizantes, conservantes y antioxidantes.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden contener también un emoliente, un conservante, agentes saborizantes y colorantes, y antioxidante.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una disolución acuosa inyectable estéril. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, disolución de Ringer y disolución isotónica de cloruro sódico. La preparación inyectable estéril también puede ser una microemulsión inyectable estéril de aceite en agua, en la que el ingrediente activo se disuelve en la fase oleosa. Por ejemplo, el ingrediente activo se puede disolver primero en una mezcla de aceite de haba de soja y lecitina. La disolución oleosa se introduce entonces en una mezcla de agua y glicerol y se procesa para formar una microemulsión. Las disoluciones o microemulsiones inyectables se pueden introducir en el torrente sanguíneo del individuo mediante inyección de bolo local. Como alternativa, puede ser ventajoso administrar la disolución o microemulsión de tal manera para mantener una concentración circulante constante del presente compuesto. A fin de mantener tal concentración constante, se puede utilizar un dispositivo de suministro intravenoso continuo. Un ejemplo de tal dispositivo es la bomba intravenosa Deltac CADD-PLUS™ modelo 5400. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril para administración intramuscular y subcutánea. Esta suspensión se puede formular según la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por

ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Además, convencionalmente se emplean como disolvente o medio de suspensión aceites estériles fijos. Para este fin, se pueden emplear cualquier aceite fijo blando, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

- 5 Las composiciones farmacéuticas también se pueden administrar en forma de supositorios, para administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el ingrediente activo con un excipiente no irritante adecuado, que es sólido a temperaturas normales pero líquido a la temperatura rectal y que por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao, gelatina glicerada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos con polioxietilenglicol.

Para uso tópico, se pueden usar cremas, ungüentos, jaleas, disoluciones o suspensiones, etc., que contienen un compuesto o composición de la invención. Como se usa aquí, la aplicación tópica puede incluir colutorios y gárgaras.

- 15 Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en forma intranasal vía uso tópico de vehículos intranasales adecuados y dispositivos de suministro, o vía rutas transdérmicas, usando parches transdérmicos para la piel. Para ser administrada en forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosis será, por supuesto, continua en lugar de intermitente durante el régimen de dosificación.

- 20 Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria, y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo ("ingrediente activo"), con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, conformando el producto en la formulación deseada.

25 Formas de Dosificación

- La composición farmacéutica puede estar, por ejemplo, en una forma adecuada para administración oral, como un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, disolución, suspensión; para inyección parenteral, como una disolución, suspensión o emulsión estéril; para administración tópica, como un ungüento o crema; o para administración rectal, como un supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración individual de dosis precisas. La composición farmacéutica puede incluir un vehículo o excipiente farmacéutico convencional, y un compuesto según la invención como ingrediente activo. Además, puede incluir otros agentes medicamentosos o farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, etc.

- 35 Las formas de administración parenteral ejemplares incluyen disoluciones o suspensiones de compuestos activos en disoluciones acuosas estériles, por ejemplo disoluciones acuosas de propilenglicol o de dextrosa. Tales formas de dosificación se pueden tamponar, si se desea.

Dosis

- La cantidad de composición farmacéutica administrada dependerá en primer lugar del mamífero que se esté tratando. En los casos en los que se administran composiciones farmacéuticas a un sujeto humano, la dosificación diaria se determinará normalmente por el médico, variando generalmente la dosis según la edad, sexo, dieta, peso, salud general y respuesta del individuo, la gravedad de los síntomas del individuo, la indicación precisa o afección que se esté tratando, la gravedad de la indicación o afección que se esté tratando, el tiempo de administración, la vía de administración, la disposición de la composición, la velocidad de excreción, la combinación farmacéutica, y el juicio del médico. También, la vía de administración puede variar dependiendo de la afección y su gravedad. Preferiblemente, la composición farmacéutica está en forma de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad eficaz para lograr el fin deseado. La determinación de la dosificación apropiada para una situación particular está dentro de la pericia de la técnica. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosis más pequeñas, que son menores que la dosis óptima del compuesto. Después, la dosificación se incrementa en pequeñas cantidades hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias. Por conveniencia, la dosis diaria total se puede dividir y administrar en porciones durante el día, si se desea. La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos descritos aquí, y, si es aplicable, otros agentes terapéuticos y/o terapias, estarán reguladas según el juicio del médico, considerando los factores tales como se describen anteriormente. De este modo, la cantidad de composición farmacéutica a administrar puede variar ampliamente. La administración se puede producir en una cantidad entre alrededor de 0,001 mg/kg de peso corporal y alrededor de 100 mg/kg de peso corporal por día (administrada en dosis individuales o divididas), más preferiblemente al menos alrededor de 0,1 mg/kg de peso corporal por día. Una dosis terapéutica particular puede incluir, *por ejemplo*, de alrededor de 0,01 mg a alrededor de 7000 mg de compuesto, y preferiblemente incluye, *por ejemplo*, de alrededor de 0,05 mg a alrededor de 2500 mg. La cantidad de

compuesto activo en una dosis unitaria de preparación se puede variar o ajustar desde alrededor de 0,1 mg hasta 1000 mg, preferiblemente desde alrededor de 1 mg hasta 300 mg, más preferiblemente 10 mg hasta 200 mg, según la aplicación particular. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos se pueden emplear dosis aún mayores sin provocar ningún efecto secundario dañino, por ejemplo dividiendo tales dosis mayores en varias dosis pequeñas para la administración durante el día. La cantidad administrada variará dependiendo del valor de IC₅₀ particular del compuesto usado. En aplicaciones de combinación en las que el compuesto no es la única terapia, puede ser posible administrar menores cantidades de compuesto y todavía tener efecto terapéutico o profiláctico.

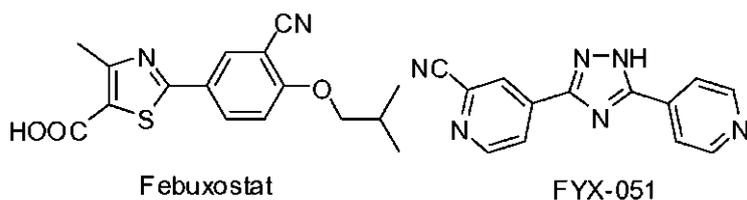
Terapias de Combinación

10 Los compuestos descritos aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco de los mismos, se pueden administrar como una única terapia. Los compuestos descritos aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco de los mismos, también se pueden administrar en combinación con otra terapia o terapias.

15 Por ejemplo, la eficacia terapéutica de uno de los compuestos descritos aquí se puede potenciar mediante administración de un adyuvante (es decir, por sí mismo el adyuvante puede tener sólo un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, se potencia el beneficio terapéutico global al individuo). O, a título de ejemplo solamente, el beneficio experimentado por un individuo se puede incrementar administrando uno de los compuestos descritos aquí con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también tiene beneficio terapéutico. A título de ejemplo solamente, en el tratamiento de gota que implica la
 20 administración de uno de los compuestos descritos aquí, puede producirse un beneficio terapéutico incrementado al proporcionar también al individuo otro agente terapéutico para la gota. O, a título de ejemplo solamente, si uno de los efectos secundarios experimentados por un individuo al recibir uno de los compuestos descritos aquí es náusea, entonces puede ser apropiado administrar un agente contra las náuseas en combinación con el compuesto. O, la terapia o terapias adicionales pueden incluir, pero no se limitan a, fisioterapia, psicoterapia, terapia de radiación,
 25 aplicación de compresas al área enferma, descanso, dieta alterada, y similares. En cualquier caso, independientemente de la enfermedad, trastorno o afección que se esté tratando, el beneficio global experimentado por el individuo puede ser aditivo de las dos terapias o agentes terapéuticos, o el individuo puede experimentar un beneficio sinérgico.

30 En los casos en los que los compuestos descritos aquí se administran en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos descritos aquí no necesitan ser administrados en la misma composición farmacéutica que otros agentes terapéuticos, y se pueden administrar por otras vías diferentes, debido a las características físicas y químicas diferentes. Por ejemplo, los compuestos/composiciones se pueden administrar oralmente para generar y mantener buenos niveles en sangre de los mismos, mientras que el otro agente terapéutico se puede administrar intravenosamente. De este modo, los compuestos descritos aquí se pueden administrar concurrentemente (por
 35 ejemplo, simultáneamente, esencialmente de forma simultánea o en el mismo protocolo de tratamiento) o secuencialmente, o se pueden dosificar separadamente a los otros agentes terapéuticos. La administración inicial se puede realizar según protocolos establecidos conocidos en la técnica, y después, basándose en los efectos observados, la dosis, modos de administración y tiempos de administración pueden ser modificados por el médico experto.

40 La elección particular de compuesto y del otro agente terapéutico dependerá del diagnóstico de los médicos y su juicio del estado del individuo y del protocolo de tratamiento apropiado. En algunos casos, el agente adicional es un inhibidor de URAT 1, un inhibidor de xantina oxidasa, un inhibidor de xantina deshidrogenasa, un inhibidor de xantina oxidoreductasa, un inhibidor de purina nucleósido fosforilasa (PNP), un inhibidor del transportador de ácido úrico, un inhibidor del transportador de la glucosa (GLUT), un inhibidor de GLUT-9, un inhibidor de la familia de
 45 portadores de solutos 2 (transportador de glucosa facilitada), miembro 9 (SLC2A9), un inhibidor del transportador de aniones orgánicos (OAT), un inhibidor de OAT-4, o sus combinaciones. En ciertos casos, URAT 1 es un intercambiador de iones que media el transporte de urato. En ciertos casos, URAT I media el transporte de urato en el túbulo proximal. En ciertos casos, URAT I intercambia urato en un túbulo proximal para lactato y nicotinato. En ciertos casos, la xantina oxidasa oxida hipoxantina a xantina, y después a ácido úrico. En ciertos casos, la xantina deshidrogenasa cataliza la conversión de xantina, NAD⁺, y H₂O en urateo, NADH, y H⁺. En algunos casos, el agente
 50 adicional es alopurinol, febuxostat (ácido 2-(3-ciano-4-isobutoxifenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico), FYX-051 (4-(5-piridin-4-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)piridin-2-carbonitrilo), probenecida, sulfipirazona, benzbromarona, acetaminofeno, esteroides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs), hormona adrenocorticotrópica (ACTH), colchicina, un glucocorticoide, un adrógeno, un inhibidor de cox-2, un agonista de PPAR, naproxeno, sevelamer, sIBUTMAINA, troglitazona, proglitazona, otro agente reductor de ácido úrico, losartán, ácido fíbrico, benziodarona, salisilato,
 55 anlodipina, vitamina C, o sus combinaciones.



Enfermedades

5 Se describen aquí métodos para tratar una enfermedad en un individuo que sufre dicha enfermedad, que comprenden administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto descrito aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco del mismo.

También se describen aquí métodos de prevenir o retrasar el comienzo de una enfermedad en un individuo con riesgo de desarrollar dicha enfermedad, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad eficaz para prevenir o retrasar el comienzo de dicha enfermedad, de una composición que comprende un compuesto descrito aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco del mismo.

10 Se describen aquí además métodos para la profilaxis o el tratamiento de cualquier enfermedad o trastorno en el que niveles aberrantes de ácido úrico desempeñan un papel, incluyendo, sin limitación: hiperuricemia, gota, artritis gotosa, artritis inflamatoria, nefropatía, nefrolitiasis (piedras en el riñón), inflamación de las articulaciones, deposición de cristales de urato en las articulaciones, urolitiasis (formación de cálculos en el conducto urinario), deposición de cristales de urato en el parénquima renal, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Kelley-Seegmiller, estallido de gota, gota tofácea, insuficiencia renal, o sus combinaciones, en un ser humano u otro mamífero. Los métodos descritos aquí se extienden a tal uso y al uso de los compuestos para la fabricación de medicamentos para tratar tales enfermedades o trastornos. Además, los métodos descritos aquí se extienden a la administración a un ser humano de una cantidad eficaz de un compuesto descrito aquí para tratar cualquiera de tales enfermedades o trastornos.

20 Los individuos que se pueden tratar con los compuestos descritos aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado de dichos compuestos, incluyen, por ejemplo, individuos a los que se les ha diagnosticado que tienen gota, artritis gotosa, artritis inflamatoria, nefropatía, nefrolitiasis (piedras en el riñón), inflamación de las articulaciones, deposición de cristales de urato en las articulaciones, urolitiasis (formación de cálculos en el conducto urinario), deposición de cristales de urato en el parénquima renal, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Kelley-Seegmiller, ataque de gota, gota tofácea, insuficiencia renal, o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, a un individuo que tiene un nivel aberrante de ácido úrico se le administra una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para modular el nivel aberrante de ácido úrico (por ejemplo, hasta un nivel médicamente aceptable). En algunas realizaciones, un individuo tratado con el compuesto de la invención presenta niveles aberrantes de ácido úrico, en el que los niveles de ácido úrico en sangre superan un intervalo médicamente aceptado (es decir, hiperuricemia). En algunas realizaciones, un individuo tratado con el compuesto de la invención presenta niveles aberrantes de ácido úrico, en el que los niveles de ácido úrico en la sangre superan 360 $\mu\text{moles/l}$ (6 mg/dl) para un individuo femenino, o 400 $\mu\text{mol/l}$ (6,8 mg/dl) para un individuo masculino. En algunas realizaciones, un individuo tratado con el compuesto de la invención presenta niveles aberrantes de ácido úrico, en el que los niveles de ácido úrico en orina superan un intervalo médicamente aceptado (es decir, hiperuricosuria). En algunas realizaciones, un individuo tratado con el compuesto de la invención presenta niveles aberrantes de ácido úrico, en el que los niveles de ácido úrico en orina superan de 800 mg/día (en un individuo masculino) y más de 750 mg/día (en un individuo femenino).

40 En algunas realizaciones, un individuo tratado con el compuesto de la invención (1) presenta niveles aberrantes de ácido úrico, y (2) sufre un trastorno cardiovascular. En algunas realizaciones, un individuo tratado con el compuesto de la invención (1) presenta niveles aberrantes de ácido úrico, y (2) sufre aneurisma; angina; aterosclerosis; apoplejía; enfermedad cerebrovascular; insuficiencia cardíaca congestiva, arteriopatía coronaria; y/o un infarto de miocardio. En algunas realizaciones, un individuo tratado con el compuesto de la invención (1) presenta niveles aberrantes de ácido úrico, y (2) se presenta (a) niveles de proteína c reactiva (CRP) por encima de 3,0 mg/l; (b) niveles de homocisteína por encima de alrededor de 15,9 mmoles/l ; (c) niveles de LDL por encima de alrededor de 160 mg/dl; (d) niveles de HDL por debajo de alrededor de 40 mg/dl; y/o (e) niveles de creatinina en suero por encima de alrededor de 1,5 mg/dl.

50 En algunas realizaciones, un individuo tratado con el compuesto de la invención (1) presenta niveles aberrantes de ácido úrico, y (2) sufre diabetes. En algunas realizaciones, un individuo tratado con el compuesto de la invención (1) presenta niveles aberrantes de ácido úrico, y (2) sufre diabetes Tipo I. En algunas realizaciones, un individuo tratado con el compuesto de la invención (1) presenta niveles aberrantes de ácido úrico, y (2) sufre diabetes tipo II. En algunas realizaciones, un individuo tratado con el compuesto de la invención (1) presenta niveles aberrantes de

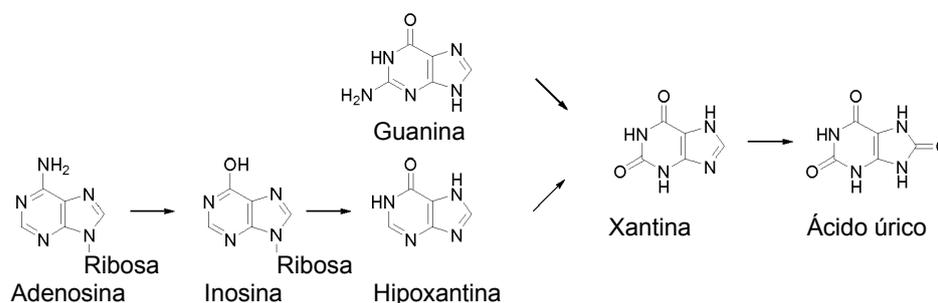
ácido úrico, y (2) sufre una pérdida de células beta de los islotes de Langerhans en el páncreas. En algunas realizaciones, un individuo tratado con el compuesto de la invención (1) presenta niveles aberrantes de ácido úrico, y (2) sufre resistencia a insulina y/o sensibilidad reducida a insulina. En algunas realizaciones, un individuo tratado con el compuesto de la invención (1) presenta niveles aberrantes de ácido úrico, y (2) presenta (a) un nivel de glucosa en plasma en ayunas ≥ 126 mg/dl; (b) un nivel de glucosa en plasma ≥ 200 mg/dl dos horas después del ensayo de tolerancia a la glucosa; y/o (c) síntomas de hiperglucemia y niveles de glucosa en plasma casual ≥ 200 mg/dl (11,1 mmoles/l).

En algunas realizaciones, un individuo tratado con el compuesto de la invención (1) presenta niveles aberrantes de ácido úrico, y (2) sufre síndrome metabólico. En algunas realizaciones, un individuo tratado con el compuesto de la invención (1) presenta niveles aberrantes de ácido úrico, y (2) sufre (a) diabetes mellitus, tolerancia alterada a la glucosa, resistencia alterada a la glucosa en ayunas y/o a la insulina, (b) al menos dos de (i) tensión arterial: $\geq 140/90$ mmHg, (ii) dislipidemia: triglicéridos (TG): $\geq 1,695$ mmoles/l y colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL-C) $\geq 0,9$ mmoles/l (hombre), $\geq 1,0$ mmol/l (mujer), (iii) obesidad central: relación cintura:cadera $> 0,90$ (hombre), $> 0,85$ (mujer), y/o un índice de masa corporal > 30 kg/m², y (iv) microalbuminuria: relación de excreción de albúmina urinaria ≥ 20 mg/min. o relación albúmina:creatinina ≥ 30 mg/g. En algunas realizaciones, un individuo tratado con el compuesto de la invención (1) presenta niveles aberrantes de ácido úrico, y (2) sufre resistencia a insulina (es decir, el tope 25% de los niveles de insulina en ayunas entre individuos no diabéticos) y (b) al menos dos de (i) obesidad central: circunferencia de la cintura ≥ 94 cm (hombre), ≥ 80 cm (mujer), (ii) dislipidemia: TG $\geq 2,0$ mmoles/l y/o HDL-C $< 1,0$ mmol/l, o tratado para dislipidemia; (iii) hipertensión: tensión arterial $\geq 140/90$ mmHg o medicación antihipertensiva; y (iv) glucosa plasmática en ayunas $\geq 6,1$ mmoles/l. En algunas realizaciones, un individuo tratado con el compuesto de la invención (1) presenta niveles aberrantes de ácido úrico, y (2) presenta al menos tres de (a) circunferencia elevada de cintura: hombres ≥ 40 pulgadas (hombres) y ≥ 35 pulgadas (mujeres), (b) triglicéridos elevados: ≥ 150 mg/dl, (c) HDL reducido: < 40 mg/dl (hombres) y < 50 mg/dl (mujeres); (d) tensión arterial elevada: $\geq 130/85$ mm Hg, o uso de medicación para la hipertensión; y (e) glucosa en ayunas elevada: ≥ 100 mg/dl (5,6 mmoles/l), o uso de medicación para hiperglucemia.

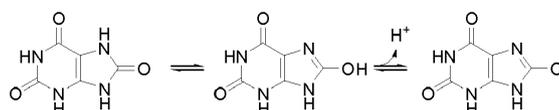
En algunas realizaciones, un individuo tratado con el compuesto de la invención (1) presenta niveles aberrantes de ácido úrico, y (2) sufre nefropatía o insuficiencia renal. En algunas realizaciones, un individuo tratado con el compuesto de la invención (1) presenta niveles aberrantes de ácido úrico, y (2) presenta oliguria (producción reducida de orina). En algunas realizaciones, un individuo tratado con el compuesto de la presente invención (1) presenta niveles aberrantes de ácido úrico, y (2) produce menos de 400 ml por día de orina (adultos), produce menos de 0,5 ml/kg/h de orina (niños), o produce menos de 1 ml/kg/h de orina (bebés).

ÁCIDO ÚRICO

En ciertos casos, las purinas (adenina, guanina), derivadas del recambio alimentario o tisular (los nucleótidos celulares sufren un recambio continuo), se catabolizan en seres humanos hasta su producto de oxidación final, el ácido úrico. En ciertos casos, la guanina se oxida a xantina, que a su vez se oxida adicionalmente a ácido úrico mediante la acción de xantina oxidasa; la adenosina se convierte en inosina, que se oxida adicionalmente a hipoxantina. En ciertos casos, la xantina oxidasa oxida hipoxantina a xantina y, posteriormente a ácido úrico. En ciertos casos, como parte del proceso inverso, la enzima hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa (HGPRT) rescata a la guanina y a la hipoxantina.



En ciertos casos, la forma ceto del ácido úrico está en equilibrio con la forma enólica, la cual pierde un protón a pH fisiológico para formar urato. En ciertos casos, (por ejemplo, en condiciones séricas (pH 7,40, 37°C)), alrededor del 98% del ácido úrico está ionizado como la sal monosódica de urato. En ciertos casos, el urato es un agente fuertemente reductor y un potente antioxidante. En seres humanos, alrededor de la mitad de la capacidad antioxidante del plasma procede del ácido úrico.



Ácido úrico	Ácido úrico (forma enólica)	Urato
-------------	--------------------------------	-------

5 En ciertos casos, la mayoría del ácido úrico se disuelve en la sangre y pasa a los riñones, en los que es excretado por filtración glomerular y secreción tubular. En ciertos casos, una fracción sustancial del ácido úrico es reabsorbida por los túbulos renales. Una de las características peculiares del sistema de transporte de ácido úrico es que, aunque la actividad neta de la función tubular es la reabsorción del ácido úrico, la molécula es tanto segregada como reabsorbida durante su paso a través de la nefrona. En ciertos casos, la reabsorción domina en los segmentos S1 y S3 del túbulo proximal, y la secreción domina en el segmento S2. En ciertos casos, el transporte bidireccional da como resultado que los fármacos que inhiben el transporte de ácido úrico disminuyan, en lugar de aumentar, la excreción de ácido úrico, comprometiendo su utilidad terapéutica. En ciertos casos, los niveles normales de ácido úrico en adultos humanos (5,1 +/- 0,93 mg/dl) están próximos a los límites de solubilidad del urato (~7 mg/dl a 37°C), lo que crea un balance fisiológico delicado de urato. En ciertos casos, el intervalo normal de ácido úrico para mujeres es aproximadamente 1 mg/dl por debajo del intervalo de los hombres.

HIPERURICEMIA

15 En ciertos casos, la hiperuricemia se caracteriza por niveles sanguíneos mayores de lo normal de ácido úrico, sostenidos durante períodos de tiempo prolongados. En ciertos casos, los mayores niveles sanguíneos de urato pueden ser debidos a una mayor producción de ácido úrico (~ 10-20%) y/o a una excreción renal reducida (~ 80-90%) de ácido úrico. En ciertos casos, las causas de hiperuricemia pueden incluir:

- Obesidad/ganancia de peso
- 20 • Uso excesivo de alcohol
- Ingesta dietética excesiva de purina (alimentos tales como moluscos, huevos de pescado, vieiras, guisantes, lentejas, habas y carne roja, particularmente asadura-cerebros, riñones, callos, hígado)
- Ciertas medicaciones, incluyendo aspirina a dosis bajas, diuréticos, niacina, ciclosporina, pirazinamida, etambutol, algunos fármacos para la tensión arterial elevada y algunos agentes quimioterapéuticos contra el cáncer, agentes inmunosupresores y citotóxicos
- 25 • Estados mórbidos específicos, particularmente aquellos asociados con una velocidad de recambio celular elevada (tal como neoplasia, leucemia, linfoma o psoriasis), y también incluyendo tensión arterial elevada, trastornos de la hemoglobina, anemia hemolítica, anemia de células falciformes, diversas nefropatías, trastornos mieloproliferativos y linfoproliferativos, hiperparatiroidismo, nefropatía, afecciones asociadas con resistencia a la insulina y diabetes mellitus, y en receptores de trasplantes, y posiblemente cardiopatía
- 30 • Defectos enzimáticos heredados
- Función anormal del riñón (por ejemplo, mayor recambio de ATP, filtración glomerular reducida de urato)
- 35 • Exposición al plomo (saturnismo o "gota saturnina")

En ciertos casos, la hiperuricemia puede ser asintomática, aunque está asociada con las siguientes afecciones:

- Gota
- Artritis gotosa
- Piedras de ácido úrico en el conducto urinario (urolitiasis)
- 40 • Depósitos de ácido úrico en el tejido blando (tofós)
- Depósitos de ácido úrico en los riñones (nefropatía de ácido úrico)
- Función alterada del riñón, conduciendo posiblemente a insuficiencia renal crónica y aguda

GOTA

Prevalencia

La incidencia de gota ha aumentado a lo largo de las últimas dos décadas, y, en los Estados Unidos de América, afecta a tanto como 2,7% de la población comprendida en una edad de 20 años y más, sumando en total alrededor de 5,1 millones de adultos americanos. La gota es más habitual en hombres que en mujeres, (3,8% ó 3,4 millones de hombres frente a 1,6% ó 1,7 millones de mujeres), afectando típicamente a los hombres en sus 40 y años 50 (aunque los ataques de gota se pueden producir después de la pubertad, que observa un incremento en niveles de ácido úrico). Se observó un incremento en la prevalencia de la gota 2,9-5,2 por 1.000 en el período de tiempo de 1990 a 1999, con el mayor incremento produciéndose en aquellas personas de aproximadamente 65 años. Los ataques de gota son más habituales en mujeres tras la menopausia. En ciertos casos, la gota es una de las formas más habituales de artritis, dando cuenta de aproximadamente el 5% de todos los casos de artritis. En ciertos casos, la insuficiencia renal y la urolitiasis se producen en 10-18% de los individuos con gota, y son las fuentes más habituales de morbimortalidad de la enfermedad.

Causas importantes

En la mayoría de los casos, la gota está asociada con hiperuricemia. En ciertos casos, los individuos que sufren gota excretan aproximadamente 40% menos ácido úrico que los individuos no gotosos para cualesquiera concentraciones plasmáticas dadas de urato. En ciertos casos, los niveles de urato aumentan hasta que se alcanza el punto de saturación. En ciertos casos, la precipitación de cristales de urato se produce cuando se alcanza el punto de saturación. En ciertos casos, estos depósitos cristalizados endurecidos (tofós) se forman en las articulaciones y la piel, provocando inflamación de las articulaciones (artritis). En ciertos casos, los depósitos se forman en el fluido de las articulaciones (fluido sinovial) y/o en el forro de las articulaciones (forro sinovial). Las áreas habituales para estos depósitos son el dedo gordo, los pies, los tobillos y las manos (las áreas menos habituales incluyen los oídos y los ojos). En ciertos casos, la piel alrededor de una articulación afectada se pone roja y brillante, haciéndose el área afectada sensible y dolorosa al tacto. En ciertos casos, los ataques de gota aumentan en frecuencia. En ciertos casos, los ataques de gota aguda sin tratar conducen a daño permanente de las articulaciones y a discapacidad. En ciertos casos, la deposición tisular de urato conduce a: artritis inflamatoria aguda, artritis crónica, deposición de cristales de urato en parénquima renal, y urolitiasis. En ciertos casos, la incidencia de artritis gotosa aumenta 5 veces en individuos con niveles séricos de urato de 7 a 8,9 mg/dl, y hasta 50 veces en individuos con niveles > 9 mg/dl (530 μ moles/l). En ciertos casos, los individuos con gota desarrollan insuficiencia renal y enfermedad renal de etapa tardía (es decir, "nefropatía gotosa"). En ciertos casos, la nefropatía gotosa se caracteriza por una nefropatía intersticial crónica, que es promovida por la deposición medular de urato monosódico.

En ciertos casos, la gota incluye ataques dolorosos de artritis inflamatoria aguda, monarticular, deposición de cristales de urato en las articulaciones, deposición de cristales de urato en parénquima renal, urolitiasis (formación de cálculos en el conducto urinario), y nefrolitiasis (formación de piedras en el riñón). En ciertos casos, la gota secundaria se produce en individuos con cáncer, particularmente leucemia, y en aquellos con otros trastornos sanguíneos (por ejemplo policitemia, metaplasia mieloide, etc.)

Síntomas

En ciertos casos, los ataques de gota se desarrollan muy rápidamente, ocurriendo frecuentemente el primer ataque en la noche. En ciertos casos, los síntomas incluyen, dolor repentino y agudo de las articulaciones y sensibilidad extrema en el área de la articulación, hinchamiento de la articulación y piel roja o violácea brillante alrededor de la articulación. En ciertos casos, los ataques infrecuentes, durando 5-10 días, sin síntomas entre los episodios. En ciertos casos, los ataques se hacen más frecuentes y pueden durar más tiempo, especialmente si el trastorno no se controla. En ciertos casos, los episodios dañan la articulación o articulaciones afectadas, dando como resultado rigidez, hinchazón, movimiento limitado y/o dolor leve a moderado persistente.

45 Tratamiento

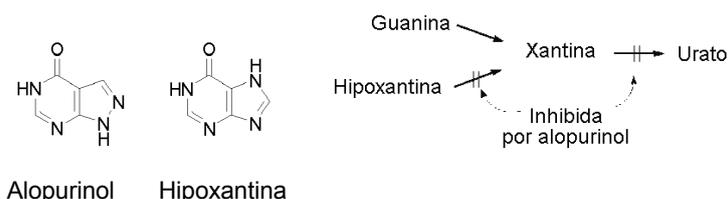
En ciertos casos, la gota se trata reduciendo la producción de ácido úrico. En ciertos casos, la gota se trata incrementando la excreción de ácido úrico. En ciertos casos, la gota se trata mediante URAT 1, xantina oxidasa, xantina deshidrogenasa, xantina oxidorreductasa, un inhibidor de fosforilasa de nucleósido de purina (PNP), un inhibidor del transportador de ácido úrico (URAT), un inhibidor del transportador de glucosa (GLUT), un inhibidor de GLUT-9, un inhibidor de la familia portadora de soluto 2 (transportador de glucosa facilitada), miembro de 9 (SLC2A9), un inhibidor del transportador de aniones orgánicos (OAT), un inhibidor de OAT-4, o sus combinaciones. En general, los objetivos del tratamiento de la gota son i) reducir el dolor, la hinchazón y la duración de un ataque agudo, y ii) evitar ataques futuros y daño a las articulaciones. En ciertos casos, los ataques de gota se tratan con éxito usando combinación de tratamientos. En ciertos casos, la gota es una de las formas más tratables de artritis.

55 i) Tratando el ataque de gota. En ciertos casos, el dolor y el hinchamiento asociados con un ataque agudo de gota se pueden resolver con medicaciones tales como acetaminofeno, esteroides, fármacos antiinflamatorios no

esteroides (NSAIDs), hormona adrenocorticotrópica (ACTH) o colchicina. En ciertos casos, la medicación apropiada controla la gota en 12 a 24 horas, y el tratamiento se detiene después de unos pocos días. En ciertos casos, la medicación se usa junto con descanso, mayor ingesta de fluidos, paquetes de hielo, elevación y/o protección del área o áreas afectadas. En ciertos casos, los tratamientos mencionados anteriormente no evitan ataques recurrentes, y no afectan a los trastornos subyacentes del metabolismo anormal del ácido úrico.

ii) Previendo ataques futuros. En ciertos casos, la reducción de los niveles séricos de ácido úrico por debajo del nivel de saturación es el objetivo para prevenir ataques de gota posteriores. En algunos casos, esto se logra disminuyendo la producción de ácido úrico (por ejemplo, alopurinol), o incrementando la excreción de ácido úrico con agentes uricosúricos (por ejemplo, probenecida, sulfipirazona, benzbromarona).

En ciertos casos, alopurinol inhibe la formación de ácido úrico, dando como resultado una reducción de los niveles de ácido úrico tanto séricos como urinarios, y se hace totalmente eficaz después de 2 a 3 meses.



En ciertos casos, alopurinol es un análogo estructural de hipoxantina, (que se diferencia sólo en la transposición de los átomos de carbono y nitrógeno en las posiciones 7 y 8), que inhibe la acción de xantina oxidasa, la enzima responsable de la conversión de hipoxantina en xantina, y de xantina en ácido úrico. En ciertos casos, se metaboliza al análogo de xantina correspondiente, aloxantina (oxipurinol), que es también un inhibidor de xantina oxidasa. En ciertos casos, la aloxantina, aunque más potente a la hora de inhibir xantina oxidasa, es menos farmacéuticamente aceptable debido a la pobre biodisponibilidad oral. En ciertos casos, se han dado a conocer reacciones mortales con alopurinol debido a hipersensibilidad, supresión de la médula ósea, hepatitis, y vasculitis. En ciertos casos, la incidencia de efectos secundarios puede sumar en total 20% de todos los individuos tratados con el fármaco. El tratamiento para trastornos del metabolismo del ácido úrico no ha evolucionado significativamente en las siguientes dos décadas desde la introducción de alopurinol.

En ciertos casos, los agentes uricosúricos (por ejemplo, probenecida, sulfipirazona, y benzbromarona) aumentan la excreción de ácido úrico. En ciertos casos, la probenecida provoca un incremento en la secreción de ácido úrico por los túbulos renales, y, cuando se usa de forma crónica, moviliza los almacenes corporales de urato. En ciertos casos, 25-50% de los individuos tratados con probenecida no logran una reducción de los niveles séricos de ácido úrico < 6 mg/dl. En ciertos casos, la insensibilidad a probenecida resulta de la intolerancia al fármaco, ingestión concomitante de salicilato, y alteración renal. En ciertos casos, un tercio de los individuos desarrolla intolerancia a probenecida. En ciertos casos, la administración de agentes uricosúricos también da como resultado cálculos urinarios, obstrucción gastrointestinal, ictericia y anemia.

SATURNISMO O "GOTA SATURNINA"

En ciertos casos, la exposición excesiva a plomo (envenenamiento por plomo o saturnismo) da como resultado "gota saturnina", una hiperuricemia inducida por plomo debido a la inhibición por plomo del transporte de urato tubular, provocando una menor excreción renal de ácido úrico. En ciertos casos, más del 50% de los individuos que sufren nefropatía por plomo sufren gota. En ciertos casos, los ataques agudos de gota saturnina se producen en la rodilla de forma más frecuente que en el dedo gordo. En ciertos casos, la nefropatía es más frecuente y más grave en gota saturnina que en gota primaria. En ciertos casos, el tratamiento consiste en excluir al individuo de una exposición adicional al plomo, el uso de agentes quelantes para eliminar plomo, y el control de artritis gotosa aguda e hiperuricemia. En ciertos casos, la gota saturnina se caracteriza por ataques menos frecuentes que la gota primaria. En ciertos casos, la gota asociada con plomo se produce en mujeres premenopáusicas, una aparición poco común en gota no asociada con plomo.

SÍNDROME DE LESCH-NYHAN

En ciertos casos, el síndrome de Lesch-Nyhan (LNS o síndrome de Nyhan) afecta a alrededor de uno de cada 100.000 nacimientos vivos. En ciertos casos, LNS es provocado por una deficiencia genética de la enzima hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT). En ciertos casos, LNS es una enfermedad recesiva relacionada con X. En ciertos casos, LNS está presente en el nacimiento en neonatos masculinos. En ciertos casos, el trastorno conduce a gota severa, pobre control muscular y retraso mental moderado, que aparecen en el primer año de vida. En ciertos casos, el trastorno también da como resultado comportamientos automutilantes (por ejemplo, mordedura del labio y de los dedos, golpes en la cabeza), comenzando en el segundo año de vida. En ciertos casos, el trastorno también da como resultado hinchamiento en las articulaciones semejante a la gota, y problemas renales

5 graves. En ciertos casos, el trastorno conduce a síntomas neurológicos, incluyendo gesticulación facial, retorcimiento involuntario, y movimientos repetitivos de los brazos y las piernas similares a los observados en la enfermedad de Huntington. El pronóstico para los individuos con LNS es malo. En ciertos casos, la expectativa de vida de un individuo sin tratar con LNS es menor de alrededor de 5 años. En ciertos casos, la expectativa de vida de un individuo tratado con LNS es mayor que alrededor de 40 años de edad.

HIPERURICEMIA Y OTRAS ENFERMEDADES

10 En ciertos casos, la hiperuricemia se encuentra en individuos con enfermedad cardiovascular (CVD) y/o enfermedad renal. En ciertos casos, la hiperuricemia se encuentra en individuos con prehipertensión, hipertensión, reabsorción de sodio proximal incrementada, microalbuminuria, proteinuria, nefropatía, obesidad, hipertrigliceridemia, bajo colesterol de lipoproteína de alta densidad, hiperinsulinemia, hiperleptinemia, hipoadiponectinemia, arteriopatía periférica, carótida y coronaria, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca congestiva, apoplejía, síndrome de lisis tumoral, disfunción endotelial, estrés oxidativo, niveles elevados de renina, niveles elevados de endotelina, y/o niveles elevados de proteína reactiva C. En ciertos casos, la hiperuricemia se encuentra en individuos con obesidad (por ejemplo, obesidad central), tensión arterial elevada, hiperlipidemia, y/o glucosa en ayunas alterada. En ciertos casos, 15 la hiperuricemia se encuentra en individuos con síndrome metabólico. En ciertos casos, la artritis gotosa es indicativa de un mayor riesgo de infarto de miocardio agudo. En algunas realizaciones, la administración de los compuestos descritos aquí a un individuo es útil para disminuir la probabilidad de un suceso clínico asociado con una enfermedad o afección relacionada con hiperuricemia, incluyendo, pero sin limitarse a, prehipertensión, hipertensión, mayor reabsorción de sodio proximal, microalbuminuria, proteinuria, nefropatía, obesidad, 20 hipertrigliceridemia, bajo colesterol de lipoproteína de alta densidad, hiperinsulinemia, hiperleptinemia, hipoadiponectinemia, periférica, arteriopatía periférica, carótida y coronaria, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca congestiva, apoplejía, síndrome de lisis tumoral, disfunción endotelial, estrés oxidativo, niveles elevados de renina, niveles elevados de endotelina, y/o niveles elevados de proteína reactiva C.

25 Una realización proporciona el compuesto de la invención para uso en el tratamiento o prevención de una afección caracterizada por niveles tisulares u orgánicos anormales de ácido úrico en un individuo. Otra realización proporciona el uso en el que la afección es gota, un ataque de gota recurrente, artritis gotosa, hiperuricemia, hipertensión, una enfermedad cardiovascular, cardiopatía coronaria, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Kelley-Seegmiller, nefropatía, piedras en el riñón, insuficiencia renal, inflamación de las articulaciones, artritis, urolitiasis, saturnismo, hiperparatiroidismo, psoriasis, sarcoidosis, deficiencia de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT), o una combinación de los mismos. Otra realización proporciona el uso en el que la afección es gota. 30

Otra realización proporciona el uso que comprende además administrar un segundo agente eficaz para el tratamiento de la gota. Otra realización proporciona el uso en el que el segundo agente es un inhibidor de xantina oxidasa. Otra realización proporciona el uso en el que el segundo agente es alopurinol, febuxostat, o sus combinaciones.

35 En algunas realizaciones, el compuesto de la invención se administra a un individuo que sufre una enfermedad o afección que requiere tratamiento con un compuesto que es un diurético. En algunas realizaciones, el compuesto de la invención se administra a un individuo que sufre una enfermedad o afección que requiere tratamiento con un compuesto que es un diurético, en el que el diurético provoca retención renal de urato. En algunas realizaciones, la enfermedad o afección es insuficiencia cardíaca congestiva o hipertensión esencial.

40 En algunas realizaciones, la administración del compuesto de la invención a un individuo es útil para mejorar la movilidad o mejorar la calidad de vida.

En algunas realizaciones, la administración del compuesto de la invención a un individuo es útil para tratar o disminuir los efectos secundarios del tratamiento del cáncer.

45 En algunas realizaciones, la administración del compuesto de la invención a un individuo es útil para disminuir la toxicidad renal de cis-platino.

Kits

50 Los compuestos, composiciones y métodos descritos aquí proporcionan kits para el tratamiento de trastornos, tales como los descritos aquí. Estos kits comprenden un compuesto, compuestos o composiciones descritos aquí en un recipiente, y, opcionalmente, instrucciones que enseñan sobre el uso del kit según los diversos métodos y enfoques descritos aquí. Tales kits también pueden incluir información, tales como referencias bibliográficas científicas, materiales de inserto del envase, resultados de ensayos clínicos, y/o resúmenes de éstos y similares, que indican o establecen las actividades y/o ventajas de la composición, y/o que describen la dosificación, administración, efectos secundarios, interacciones farmacéuticas, u otra información útil para la persona que proporciona el cuidado sanitario. Tal información se puede basar en los resultados de diversos estudios, por ejemplo estudios que usan 55 animales experimentales que implican modelos in vivo, y estudios basados en ensayos clínicos con seres humanos. Los kits descritos aquí se pueden proporcionar, comercializar y/o promocionar para los proveedores de salud,

incluyendo médicos, enfermeras, farmacéuticos, agentes de la farmacopea, y similares. Los kits también se pueden comercializar directamente al consumidor.

Los compuestos descritos aquí se pueden utilizar para diagnóstico y como reactivos de investigación. Por ejemplo, los compuestos descritos aquí, ya sea solos o en combinación con otros compuestos, se pueden usar como herramientas en análisis diferencial y/o combinatorio, para elucidar los patrones de expresión de genes expresados en células y tejidos. Como ejemplo no limitante, los patrones de expresión en células o tejidos tratados con uno o más compuestos se comparan con células o tejidos de control no tratados con compuestos, y los patrones producidos se analizan en busca de niveles diferenciales de expresión génica según pertenezcan, por ejemplo, a asociación de enfermedades, ruta de señalización, localización celular, nivel de expresión, tamaño, estructura o función de los genes examinados. Estos análisis se pueden llevar a cabo en células estimuladas o no estimuladas, y en presencia o ausencia de otros compuestos que afectan a los patrones de expresión.

Además de ser útiles para el tratamiento de seres humanos, los compuestos y formulaciones de la presente invención también son útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores, y similares. Los animales más preferidos incluyen caballos, perros y gatos.

Los ejemplos y preparaciones proporcionados a continuación ilustran y ejemplifican adicionalmente los compuestos descritos aquí y los métodos para preparar tales compuestos. Se entenderá que el alcance de la presente invención no está limitado de ninguna manera por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones. En los siguientes ejemplos, las moléculas con un solo centro quiral, excepto que se señale de otro modo, existen como una mezcla racémica. Aquellas moléculas con dos o más centros quirales, excepto que se señale de otro modo, existen como una mezcla racémica de diastereómeros. Los enantiómeros/diastereómeros individuales se pueden obtener por métodos conocidos por los expertos en la técnica.

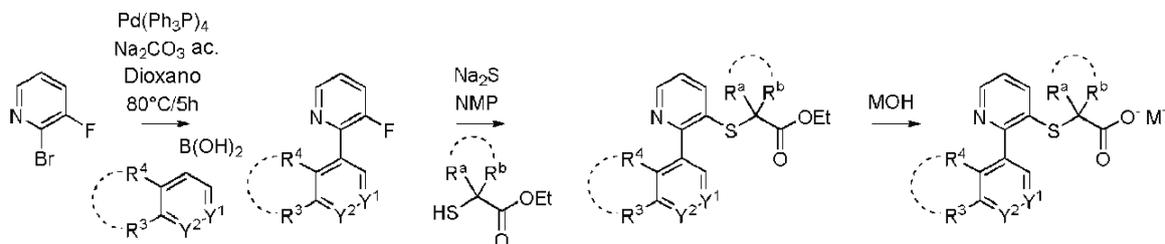
EJEMPLOS DE REFERENCIA

I. Síntesis químicas

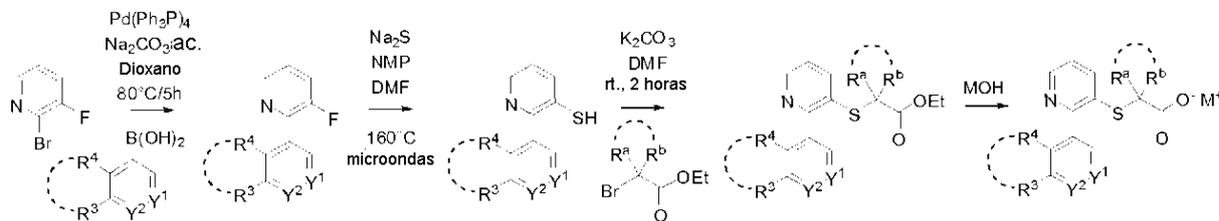
25 Ejemplo 1: Preparación de compuestos de fórmula (I-A)

Los compuestos de fórmula (I-A) se pueden preparar según los esquemas generales mostrados más abajo:

Esquema I-A-a:

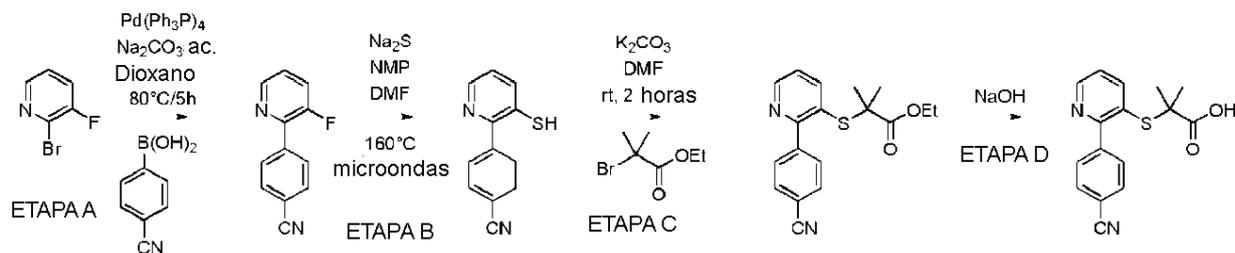


Esquema I-A-b:



30

Ejemplo 1A: Ácido 2-(3-(4-cianofenil)piridin-3-iltio)-2-metilpropanoico



Etapa A: 4-(3-Fluoropiridin-2-il)benzonitrilo

5 Una mezcla de 2-bromo-3-fluoropiridina (1,05 g, 6,0 mmoles), ácido 4-cianofenilborónico (0,882 g, 6,0 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (0,138 g, 0,12 mmoles), y disolución acuosa de carbonato de sodio (2M, 6 ml), en dioxano (6 ml) se desgasificó durante 15 minutos. La mezcla se cerró herméticamente, se calentó hasta 80°C durante 12 horas, se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró y se purificó mediante cromatografía para proporcionar 4-(3-fluoropiridin-2-il)benzonitrilo (1,16 g, 89%).

Etapa B: 4-(3-Mercaptopiridin-2-il)benzonitrilo

10 Una mezcla de 4-(3-fluoropiridin-2-il)benzonitrilo (0,198 g, 1,0 mmol), Na₂S (0,39 g, 5 mmoles), N-metilmorfolina (0,5 ml) y DMF (2 ml) se calentó hasta 160°C bajo irradiación de microondas durante 30 minutos. Después de que la reacción estuvo terminada, la mezcla se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía para proporcionar 4-(3-mercaptopiridin-2-il)benzonitrilo (0,18 g, 85%).

Etapa C: 2-(2-(4-Cianofenil)piridin-3-iltio)-2-metilpropanoato de etilo

15 Una mezcla de 4-(3-mercaptopiridin-2-il)benzonitrilo (0,18 g, 0,85 mmoles), 2-bromo-2-metilpropanoato de etilo (0,195 g, 1 mmol), y K₂CO₃ (0,138 g, 1,0 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que la reacción estuvo terminada, la mezcla de reacción se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía para proporcionar 2-(2-(4-cianofenil)piridin-3-iltio)-2-metilpropanoato de etilo (0,137 g, 49%).

20 Etapa D: Ácido 2-(2-(4-cianofenil)piridin-3-iltio)-2-metilpropanoico

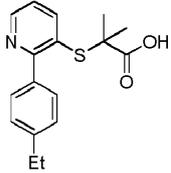
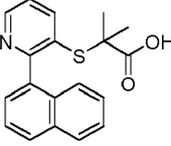
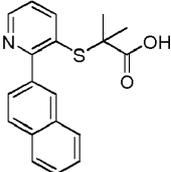
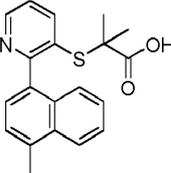
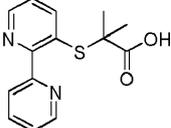
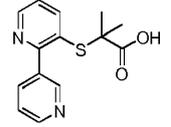
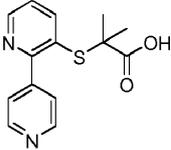
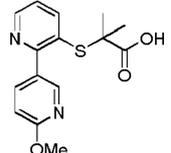
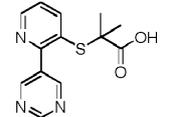
Una mezcla de 2-(2-(4-cianofenil)piridin-3-iltio)-2-metilpropanoato de etilo (0,137 g, 0,42 mmoles), disolución acuosa de hidróxido de sodio (1M, 1 ml) y metanol (2 ml) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el metanol, se acidificó y se filtró para obtener ácido 2-(2-(4-cianofenil)piridin-3-iltio)-2-metilpropanoico como un polvo blanco (0,121 g, 96%).

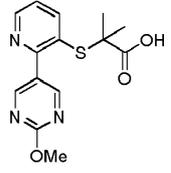
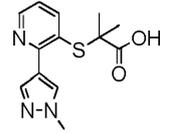
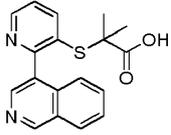
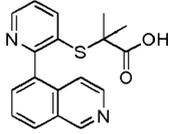
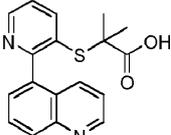
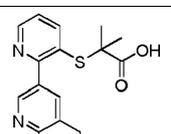
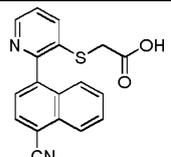
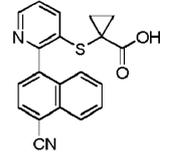
25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 25°C) 12,72 (bs, COOH), 8,71 ((d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,04 (dd, J = 6,4, 3,2 Hz, 1H), 1,22 (s, 6H). m/z (M+1) 298,99

Ejemplos 1B-1V

Los compuestos en la tabla más abajo se prepararon según los procedimientos descritos en el ejemplo 1A.

Ejemplo	Estructura
1B	
1C	

Ejemplo	Estructura
1D	 <chem>CC(C)(C)C(=O)Oc1ccncc1C2=CC=C(C)C=C2</chem>
1E	 <chem>CC(C)(C)C(=O)Oc1ccncc1C2=CC3=CC=CC=C3C=C2</chem>
1F	 <chem>CC(C)(C)C(=O)Oc1ccncc1C2=CC3=CC=CC=C3C=C2</chem>
1G	 <chem>CC(C)(C)C(=O)Oc1ccncc1C2=CC3=CC=CC=C3C=C2C</chem>
1H	 <chem>CC(C)(C)C(=O)Oc1ccncc1C2=CC=NC=C2</chem>
1I	 <chem>CC(C)(C)C(=O)Oc1ccncc1C2=CC=NC=C2</chem>
1J	 <chem>CC(C)(C)C(=O)Oc1ccncc1C2=CC=NC=C2</chem>
1K	 <chem>CC(C)(C)C(=O)Oc1ccncc1C2=CC=NC(=C2)OC</chem>
1L	 <chem>CC(C)(C)C(=O)Oc1ccncc1C2=CC=NC=C2</chem>

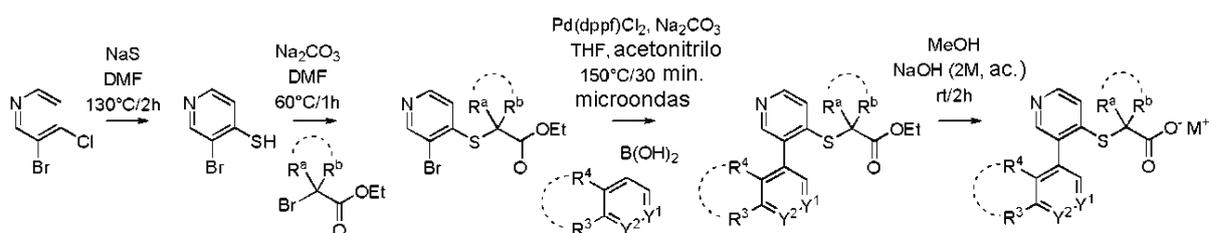
Ejemplo	Estructura
1M	 <chem>CC(C)(O)S1=CC=NC=C1C2=CN=C(NC)N2</chem>
1N	 <chem>CC(C)(O)S1=CC=NC=C1C2=CN=CN2</chem>
1O	 <chem>CC(C)(O)S1=CC=NC=C1C2=CN3C=CC=CC3=N2</chem>
1P	 <chem>CC(C)(O)S1=CC=NC=C1C2=CN3C=CC=CC3=N2</chem>
1Q	 <chem>CC(C)(O)S1=CC=NC=C1C2=CN3C=CC=CC3=N2</chem>
1R	 <chem>CC(C)(O)S1=CC=NC=C1C2=CN3C=CC=CC3=N2</chem>
1S	 <chem>CC(C)(O)S1=CC=NC=C1C2=CN3C=CC(=C3)N2C#N</chem>
1T	 <chem>CC(C)(O)S1=CC=NC=C1C2=CN3C=CC(=C3)N2C#N</chem>
1U	 <chem>CC(F)(F)(O)S1=CC=NC=C1C2=CN3C=CC(=C3)N2C#N</chem>

Ejemplo	Estructura
1V	
1W	

Ejemplo 2: Preparación de compuestos de fórmula (I-B)

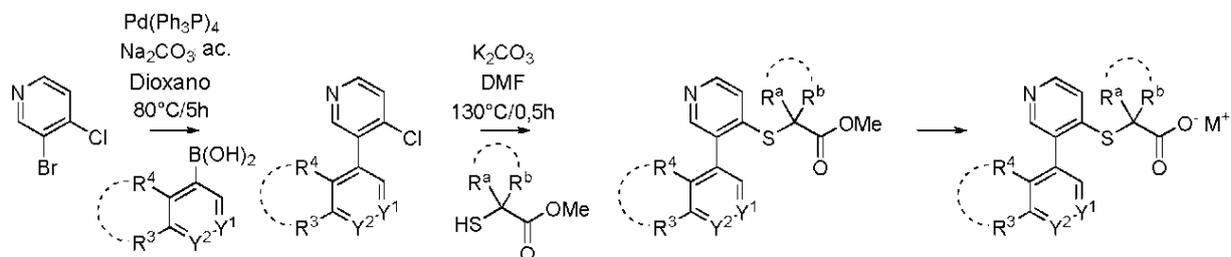
Los compuestos de fórmula (I-B) se pueden preparar según los esquemas generales mostrados más abajo:

Esquema I-B-a:

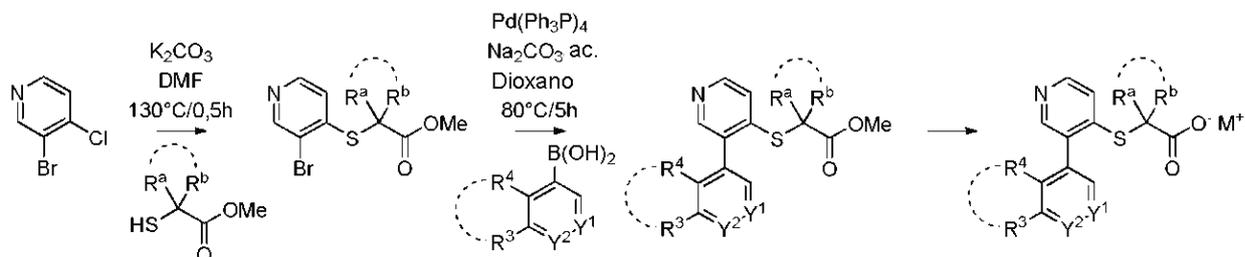


5

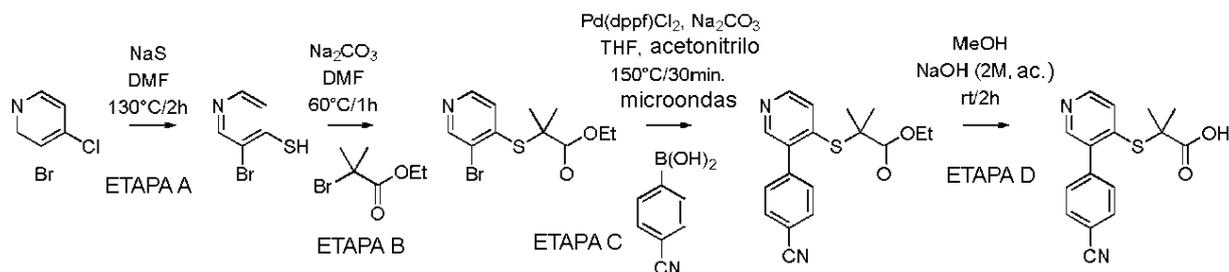
Esquema I-B-b:



Esquema I-B-c:



10 **Ejemplo 2A: Ácido 2-(3-(4-cianofenil)piridin-4-iltio)-2-metilpropanoico**



Etapa A: 3-Bromopiridina-4-tiol

Una mezcla de 3-bromo-4-cloropiridina (10,0 g, 52 mmoles) y sulfuro de sodio (12,2 g, 156 mmoles) en DMF (100 ml) se agitó a 130°C durante 2 horas. Mientras la reacción se enfriaba en un baño de agua con hielo, se añadió gota a gota con agitación rigurosa HCl acuoso (6N, 45 ml). La pasta amarilla resultante se concentró usando evaporación giratoria en un baño de agua (80°C) hasta sequedad. El sólido amarillo resultante se extrajo con metanol (4 x 50 ml), y los extractos combinados se concentraron para dar un sólido amarillo (9,5 g, 96%).

Etapa B: 2-(3-bromopiridin-4-iltio)-2-metilpropanoato de etilo

Una mezcla de 3-bromopiridina-4-tiol (etapa A, 4,75 g, 25 mmoles), 2-bromoisobutirato de etilo (9,75 g, 50 mmoles), y carbonato de sodio (7,95 g, 75 mmoles) en DMF (50 ml) se agitó a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 100 ml) y cloruro de sodio saturado (100 ml). Los lavados acuosos se volvieron a extraer con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y se purificaron mediante cromatografía en fase normal (un gradiente de 0-25% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 2-(3-bromopiridin-4-iltio)-2-metilpropanoato de etilo como un aceite amarillo pálido (6,6 g, 88%).

Etapa C: 2-(3-(4-Cianofenil)piridin-4-iltio)-2-metilpropanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-cianofenilborónico (49 mg, 0,33 mmoles) y Pd(dppf)Cl₂ (9 mg, 5% en moles) se añadieron una disolución de 2-(3-bromopiridin-4-iltio)-2-metilpropanoato de etilo recientemente purificado procedente de la etapa B, (67 mg, 0,22 mmoles) en THF (1 ml), acetonitrilo (0,5 ml), y carbonato de sodio (1M acuoso, 0,5 ml). La mezcla resultante se desgasificó mediante burbujeo con nitrógeno durante 1 minuto, y después se calentó hasta 150°C durante 30 minutos bajo irradiación de microondas. La mezcla se cargó en un cartucho de carga ISCO de 5 g y se eluyó con un gradiente de 0-100% de acetato de etilo en hexano en una columna ISCO de 12 g para proporcionar 2-(3-(4-cianofenil)piridin-4-iltio)-2-metilpropanoato de etilo (0,049 g, 70%).

Etapa D: Ácido 2-(3-(4-cianofenil)piridin-4-iltio)-2-metilpropanoico

A 2-(3-(4-cianofenil)piridin-4-iltio)-2-metilpropanoato de etilo (etapa C, 49 mg, 0,15 mmoles) se añadió metanol (0,8 ml), e hidróxido de sodio (2 M acuoso, 0,8 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El volumen se redujo (~0,8 ml) mediante evaporación giratoria. Al residuo se añadió HCl (6 N acuoso) con agitación hasta que el pH alcanzó 6, dando como resultado la formación de un precipitado blanco, que se aisló mediante filtración. El sólido se lavó con agua (6 x 1 ml), se secó al aire durante 1 hora y se secó a vacío (P₂O₅) toda la noche para proporcionar un polvo blanco (28 mg, 64%).

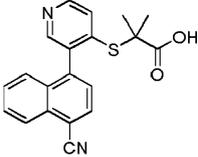
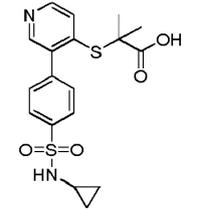
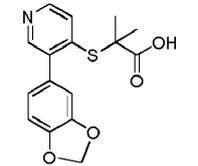
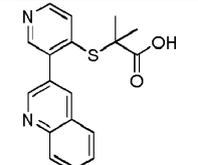
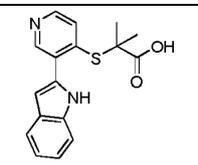
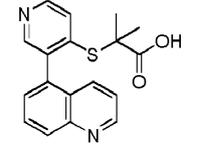
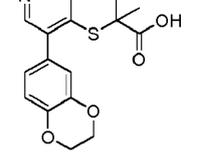
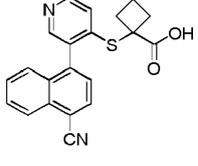
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,46 (s, 6 H) 7,44 (d, *J* = 5,39 Hz, 1 H) 7,60 - 7,70 (m, 2 H) 7,98 (d, *J* = 8,29 Hz, 2 H) 8,44 (s, 1 H) 8,56 (d, *J* = 5,18 Hz, 1 H) 13,14 (br. s., 1 H). MS (*m/z*), *M*+1, 299.

Ejemplos 2B-2JJJ

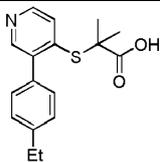
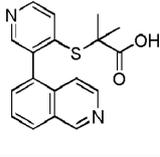
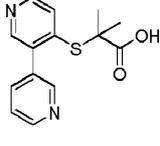
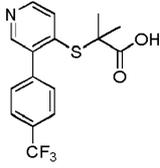
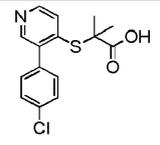
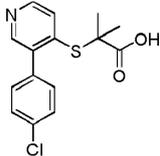
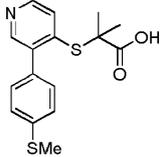
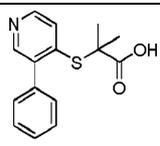
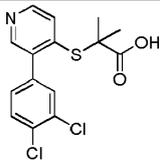
Los compuestos en la tabla más abajo se prepararon según el procedimiento descrito en el ejemplo 2A.

Ejemplo	Estructura	RMN ¹ H δ ppm (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	MS (<i>m/z</i>) <i>M</i> +1
2B		RMN ¹ H (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

ES 2 459 146 T3

Ejemplo	Estructura	RMN ¹ H δ ppm (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	MS (m/z) M+1
2C		RMN ¹ H (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, 2H), 0,49 - 0,60 (m, 2H), 1,50 (s, 6H), 2,12 - 2,27 (m, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> =8,09 Hz, 2H), 7,93 (d, <i>J</i> =8,29 Hz, 2H), 8,08 (br, s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,60 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H)	393
2E		1,58 (s, 6H), 4,32 (s, 3H), 6,82 - 6,87 (m, 1H), 6,89 (d, <i>J</i> =2,07 Hz, 1H), 6,91- 6,96 (m, 1H), 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, 6H), 7,51 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H), 7,66-7,77 (m, 1H), 7,87 (ddd, <i>J</i> =8,34, 6,89, 1,55 Hz, 1H), 8,11 (t, <i>J</i> =8,60 Hz, 2H), 8,46 (d, <i>J</i> =2,07 Hz, 1H), 8,55 - 8,65 (m, 2H), 8,94 (d, <i>J</i> =2,28 Hz, 1H), 13,16 (s, 1H)	325
2G		1,56 (s, 6H), 7,21 (dd, <i>J</i> =8,81, 2,38 Hz, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> =2,49 Hz, 1H), 7,48 (dd, <i>J</i> =8,40, 1,76 Hz, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,85 (t, <i>J</i> =8,29 Hz, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,38 (d, <i>J</i> =5,39Hz, 1H)	313
2H		1,40 (d, <i>J</i> =8,50Hz, 6H), 7,49 - 7,55(m, 2H), 7,58 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> =7,88 Hz, 1H), 7,88 (dd, <i>J</i> =8,50, 7,26 Hz, 1H), 8,14 (d, <i>J</i> =8,50 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,58 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H), 8,97 (dd, <i>J</i> =4,15, 1,66 Hz, 1H)	325
2I		1,58 (s, 6H), 4,29 - 4,35 (m, 3H), 6,81 - 6,87 (m, 1H), 6,89 (d, <i>J</i> =2,07 Hz, 1H), 6,91 - 6,97 (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)	332
2J		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 25°C) 13,30 (bs, 1H), 8,74 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,92 (dd, <i>J</i> = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,71-7,77 (m, 2H), 7,60 (d, <i>J</i> = 7,6, Hz, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 2,78-2,92 (m, 2H), 2,14-2,22 (m, 2H), 1,92-2,04 (m, 2H),	360,93

ES 2 459 146 T3

Ejemplo	Estructura	RMN ¹ H δ ppm (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	MS (m/z) M+1
2K		1,31 (t, <i>J</i> =7,57 Hz, 3H), 1,57 (s, 6H), 2,74 (q, <i>J</i> =7,53 Hz, 2H), 7,28 - 7,36 (m, 4H), 7,57 (d, <i>J</i> =5,18 Hz, 1H), 8,25 (br, s, 1H), 8,34 (d, <i>J</i> =4,35 Hz, 1H)	301
2L		1,44 - 1,56 (m, 6H), 7,35 - 7,39 (m, 1H), 7,73 - 7,79 (m, 2H), 7,79 - 7,86 (m, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =7,05 Hz, 2H), 8,42 (d, <i>J</i> =6,01 Hz, 1H), 8,45 - 8,50 (m, 1H), 9,35 (s, 1H)	325
2M		1,58 (s, 6H), 7,58 (dd, <i>J</i> =7,57, 5,08 Hz, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> =5,60 Hz, 1H), 7,98 (dt, <i>J</i> =7,88, 1,87 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,36 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H), 8,56 - 8,65 (m, 2H)	275
2N		1,58 (s, 6H), 7,60 - 7,70 (m, 3H), 7,79 (d, <i>J</i> =8,09 Hz, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,35 (d, <i>J</i> =5,60 Hz, 6H)	342
2O		1,42 (s, 6H), 7,42 (d, <i>J</i> =8,50 Hz, 2H), 7,54 (d, <i>J</i> =8,50 Hz, 2H), 7,77 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,31 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H)	308
2P		1,57 (s, 6H), 7,36 - 7,44 (m, 2H), 7,45 - 7,54 (m, 2H), 7,60 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H)	308
2Q		1,57 (s, 6H), 2,56 (s, 3H), 7,30 - 7,40 (m, 4H), 7,59 (d, <i>J</i> =5,60 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,33 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H)	320
2R		1,56 (s, 6H), 7,35 - 7,44 (m, 2H), 7,44 - 7,52 (m, 3H), 7,56 (d, <i>J</i> =5,60 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,39 (d, <i>J</i> =5,60 Hz, 1H)	274
2S		1,58 (s, 6H), 7,37 (dd, <i>J</i> =8,29, 2,07 Hz, 1H), 7,57 - 7,67 (m, 3H), 8,27 (s, 1H), 8,38 (d, <i>J</i> =5,60 Hz, 1H)	342

ES 2 459 146 T3

Ejemplo	Estructura	RMN ¹ H δ ppm (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	MS (m/z) M+1
2T		1,56 (s, 6H), 4,00 (s, 3H), 6,93 (dd, <i>J</i> =8,50, 0,62 Hz, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> =5,18 Hz, 1H), 7,77 (dd, <i>J</i> =8,71, 2,49 Hz, 1H), 8,13 - 8,19 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,43 (d, <i>J</i> =5,60 Hz, 1H)	305
2U		1,51 (d, <i>J</i> =8,71 Hz, 6H), 7,48 (d, <i>J</i> =7,67 Hz, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> =5,60 Hz, 1H), 7,78 - 7,83 (m, 2H), 8,22 - 8,30 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,57 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H), 9,38 (s, 1H)	325
2V		1,57 (s, 6H), 3,94 - 4,00 (m, 3H), 7,20 (dd, <i>J</i> =9,02, 2,59 Hz, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> =2,49 Hz, 1H), 7,51 (dd, <i>J</i> =8,40, 1,76 Hz, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> =5,60 Hz, 1H), 7,78 - 7,91 (m, 3H), 8,28 (s, 1H), 8,32 (d, <i>J</i> =5,60 Hz, 1H)	354
2W		1,59 (s, 6H), 7,24 (ddd, <i>J</i> =6,27, 4,20, 1,97 Hz, 1H), 7,32 - 7,46 (m, 2H), 7,62 (d, <i>J</i> =5,60 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,32 (d, <i>J</i> =5,18 Hz, 1H)	310
2X		1,46 - 1,57 (m, 6H), 7,31 (dd, <i>J</i> =10,37, 7,88 Hz, 1H), 7,35 - 7,46 (m, 2H), 7,49 - 7,58 (m, 1H), 7,59 - 7,68 (m, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> =5,60 Hz, 1H), 8,14 - 8,25 (m, 2H), 8,43 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H)	342
2Y		1,51 (t, <i>J</i> =6,95 Hz, 3H), 1,56 (s, 6H), 4,22 (q, <i>J</i> =6,98 Hz, 2H), 7,21 (dd, <i>J</i> =8,81, 2,38 Hz, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> =2,49 Hz, 1H), 7,48 (dd, <i>J</i> =8,40, 1,76 Hz, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,85 (t, <i>J</i> =8,29 Hz, 2H), 8,34 - 8,42 (m, 2H)	368
2Z		1,58 (s, 6H), 7,52 - 7,61 (m, 3H), 7,68 (d, <i>J</i> =5,60 Hz, 1H), 7,88 - 7,99 (m, 4H), 8,27 (s, 1H), 8,32 (d, <i>J</i> =5,60 Hz, 1H)	324
2AA		1,51 (d, <i>J</i> =15,76 Hz, 6H), 7,30 (d, <i>J</i> =7,46 Hz, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> =8,29 Hz, 1H), 7,54 (td, <i>J</i> =7,62, 1,14 Hz, 1H), 7,64 - 7,72 (m, 2H), 7,94 (d, <i>J</i> =7,67 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,35 (d, <i>J</i> =8,50 Hz, 1H), 8,50 (d, <i>J</i> =5,60 Hz, 1H)	402,404
2BB		1,50 (d, <i>J</i> =17,41 Hz, 6H), 2,78 (s, 3H), 7,27 (d, <i>J</i> =7,26 Hz, 1H), 7,32 - 7,40 (m, 1H), 7,40 - 7,48 (m, 2H), 7,58 (t, <i>J</i> =7,15 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> =5,60 Hz, 1H), 8,13 (d, <i>J</i> =8,29 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,45 (d, <i>J</i> =5,60 Hz, 1H)	338

ES 2 459 146 T3

Ejemplo	Estructura	RMN ¹ H δ ppm (400 MHz, DMSO-d ₆)	MS (m/z) M+1
2CC		1,57 (s, 6H), 7,57 - 7,67 (m, 3H), 7,97 - 8,06 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,39 (d, J=5,39 Hz, 1H)	353
2DD		1,41-1,52 (m, 6H), 7,30 - 7,46 (m, 3H), 7,45 - 7,60 (m, 2H), 7,70 (d, J=5,60 Hz, 1H), 7,95 (t, J=7,57 Hz, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,40 (d, J=5,60 Hz, 1H)	324
2EE		1,69 (s, 6H), 7,70 - 7,78 (m, 1H), 7,79 - 7,87 (m, 2H), 7,91 (d, J=2,07 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,59 (d, J=6,22 Hz, 1H)	376
2FF		RMN ¹ H (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, 6H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,39 (d, J=5,18 Hz, 1H), 7,42 - 7,49 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,50 (d, J=5,39 Hz, 1H)	292
2HH		1,49 (s, 6H), 3,18 (s, 3H), 7,57 (d, J=5,39 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,64 (d, J=5,60 Hz, 1H), 8,72 (s, 2H)	306
2II		1,37 (d, J=4,98 Hz, 6H), 7,38 - 7,45 (m, 2H), 7,59 (ddd, J=8,29, 6,95, 1,14 Hz, 1H), 7,82 (ddd, J=8,34, 6,89, 1,35 Hz, 1H), 7,91 (d, J=5,39 Hz, 1H), 8,13 (d, J=7,88 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,48 (d, J=5,39 Hz, 1H), 9,00 (d, J=4,35 Hz, 1H)	325
2JJ		1,49 (s, 6H), 4,59 (s, 2H), 7,33 - 7,37 (m, 2H), 7,38 (d, J=5,39 Hz, 1H), 7,40 - 7,46 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,47 (d, J=5,39 Hz, 1H)	304
2KK		1,54 (s, 6H), 7,48 - 7,57 (m, 4H), 8,02 (d, J=8,29 Hz, 2H), 8,18 (br, s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,62 (d, J=5,60 Hz, 1H)	317

ES 2 459 146 T3

Ejemplo	Estructura	RMN ¹ H δ ppm (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	MS (m/z) M+1
2LL		1,47 (s, 6H), 7,50 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> =7,88 Hz, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> =6,43 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,54 - 8,61 (m, 2H)	289
2MM		1,59 (s, 6H), 3,97 (s, 3H), 7,72 (d, <i>J</i> =6,01 Hz, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> =1,66 Hz, 1H), 8,43 (d, <i>J</i> =1,66 Hz, 1H), 8,57 (d, <i>J</i> =2,70 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,77 (d, <i>J</i> =6,01 Hz, 1H)	305
2NN		1,51 (d, <i>J</i> =4,98 Hz, 6H), 2,10 (s, 3H), 7,35 (d, <i>J</i> =7,88 Hz, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> =7,88 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,55 (d, <i>J</i> =4,77 Hz, 1H)	313
2OO		1,43 (s, 6H), 2,97 (s, 6H), 6,80 (d, <i>J</i> =8,71 Hz, 2H), 7,22 (d, <i>J</i> =8,71 Hz, 2H), 7,62 (d, <i>J</i> =5,18 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H)	317
2PP		1,47 (s, 6H), 7,43 - 7,50 (m, 3H), 8,45 (s, 1H), 8,57 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H), 8,70 (d, <i>J</i> =5,80 Hz, 2H)	275
2RR		1,48 (s, 6H), 4,15 (s, 2H), 7,40 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H), 7,42-7,45 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,49 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H)	313
2SS		1,50 (s, 6H), 2,57 (s, 2H), 6,98 (br, s, 1H), 7,31 - 7,40 (m, 5H), 7,59 (br, s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,47 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H)	331
2TT		1,56 (s, 6H), 7,61 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H), 7,66 - 7,72 (m, 1H), 7,72 - 7,78 (m, 1H), 7,80 - 7,88 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,46 (d, <i>J</i> =5,18 Hz, 1H)	299
2UU		1,47 (s, 6H), 7,37 (d, <i>J</i> =8,50 Hz, 2H), 7,43 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> =8,50 Hz, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,49 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H)	352
2VV		1,49 (s, 6H), 7,31 (dd, <i>J</i> =7,88, 1,45 Hz, 1H), 7,35 - 7,41 (m, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H), 7,71 - 7,79 (m, 2H), 7,87 (br, s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,54 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H)	335

ES 2 459 146 T3

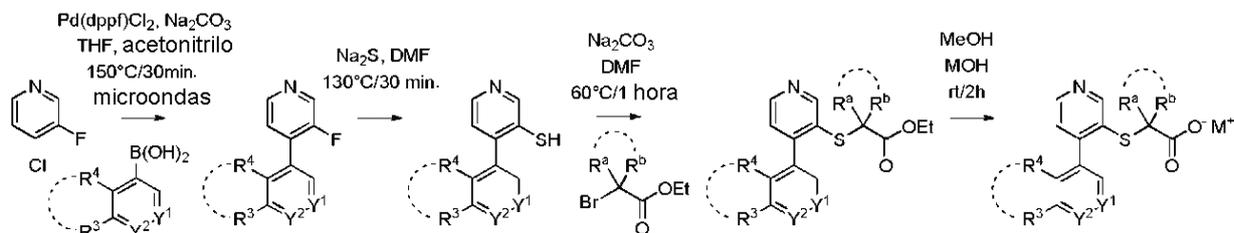
Ejemplo	Estructura	RMN ¹ H δ ppm (400 MHz, DMSO-d ₆)	MS (m/z) M+1
2WW		1,51 (d, <i>J</i> =5,80 Hz, 6H), 2,10 (s, 3H), 7,20 (d, <i>J</i> =7,88 Hz, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> =5,18 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,77 (dd, <i>J</i> =7,88, 1,24 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,05 (s, 5H), 8,25 (br, s, 1H), 8,51 (br, s, 1H)	331
2XX		1,47 (s, 6H), 7,05 (d, <i>J</i> =8,71 Hz, 2H), 7,33 (d, <i>J</i> =8,71 Hz, 2H), 7,40 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,42 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H)	304
2YY		1,43 (s, 6H), 5,30 (br, s, 2H), 6,63 (d, <i>J</i> =8,50 Hz, 2H), 7,04 (d, <i>J</i> =8,29 Hz, 2H), 7,67 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 6 H)	289
2ZZ		1,49 (s, 6H), 3,99 (s, 3H), 7,16 (dd, <i>J</i> =7,88, 1,45 Hz, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> =1,04 Hz, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> =7,88 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,56 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H)	329
2AAA		1,49 (s, 6H), 6,87 (d, <i>J</i> =8,50 Hz, 2H), 7,21 (d, <i>J</i> =8,50 Hz, 2H), 7,33 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,42 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H), 9,70 (s, 1H), 13,14 (br, s, 1H)	290
2BBB		1,45 (s, 6H), 7,46 - 7,55 (m, 2H), 7,69 (dd, <i>J</i> =10,26, 1,14 Hz, 1H), 8,06 (t, <i>J</i> =7,46 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,56 (d, <i>J</i> =5,18 Hz, 1H)	317
2CCC		1,48 (s, 6H), 2,39 (s, 3H), 7,25 - 7,33 (m, 4H), 7,36 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,46 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H)	288
2DDD		1,43 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 7,31 (d, <i>J</i> =8,50 Hz, 2H), 7,68 (d, <i>J</i> =8,71 Hz, 3H), 8,19 (s, 1H), 8,29 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H), 10,22 (s, 1H)	331
2EEE		1,44 (s, 6H), 3,33 (s, 3H), 7,69 (d, <i>J</i> =8,50 Hz, 2H), 7,73 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> =8,29 Hz, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,40 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H)	352
2FFF		1,46 (s, 6H), 7,47 (d, <i>J</i> =5,18 Hz, 1H), 7,63 (dd, <i>J</i> =7,98, 1,55 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> =1,45 Hz, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> =8,09 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,59 (d, <i>J</i> =5,18 Hz, 1H)	333

Ejemplo	Estructura	RMN ¹ H δ ppm (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	MS (m/z) M+1
2GGG		1,48 (s, 6H), 7,21 - 7,26 (m, 2H), 7,35 - 7,41 (m, 2H), 7,76 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H)	306
2HHH		1,43 (s, 6H), 7,48 - 7,54 (m, 2H), 7,75 - 7,81 (m, 1H), 7,88 (dd, <i>J</i> =7,88, 1,24 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,57 (d, <i>J</i> =5,18 Hz, 1H)	336
2III		1,42 (s, 6H), 7,58 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H), 7,64 (t, <i>J</i> =7,57 Hz, 1H), 7,85 (dd, <i>J</i> =7,88, 1,24 Hz, 1H), 8,00 - 8,07 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,57 (d, <i>J</i> =4,98 Hz, 1H)	317
2JJJ		1,44 (s, 6H), 7,44 - 7,53 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,75 - 7,86 (m, 2H), 8,18 (br, s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,58 (d, <i>J</i> =5,39 Hz, 1H)	335

Ejemplo 3: Preparación de compuestos de fórmula (I-C)

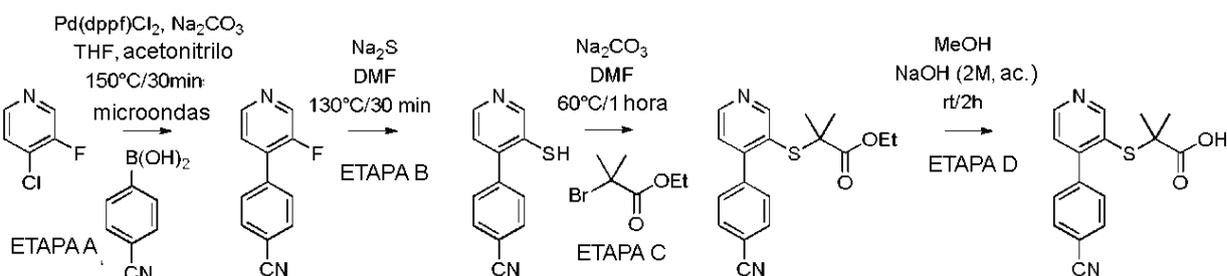
Los compuestos de fórmula (I-C) se pueden preparar según el esquema general mostrado a continuación:

Esquema I-C:



5

Ejemplo 3A: Ácido 2-(4-(4-cianofenil)piridin-3-iltio)-2-metilpropanoico



Etapa A: 4-(3-Fluoropiridin-4-il)benzonitrilo

10 Se pesaron en un vial de reacción de microondas de 20 ml ácido 4-cianofenilborónico (1,77 g, 12 mmoles) y Pd(dppf)Cl₂ (400 mg, 5% en moles). Se añadió una disolución de 4-cloro-3-fluoropiridina (1,31 g, 10 mmoles) en THF (6 ml), acetonitrilo (6 ml), y una disolución acuosa de carbonato de sodio (2M, 0,8 ml). La suspensión resultante se desgasificó mediante burbujeo con N₂ durante 1 min. La mezcla se calentó entonces hasta 150°C durante 30 minutos bajo irradiación de microondas. La mezcla se cargó en un cartucho de carga ISCO de 5 g y se eluyó con un

gradiente de 0-80% de acetato de etilo en hexano en una columna ISCO de 40 g para proporcionar 2-(4-(4-cianofenil)piridin-3-iltio)-2-metilpropanoato de etilo como un polvo blanco (1,08 g, 54%).

Etapas B: 4-(3-Mercaptopiridin-4-il)benzocnitrilo

5 Una mezcla de 4-(3-fluoropiridin-4-il)benzocnitrilo (1,08 g, 5,4 mmoles) y sulfuro de sodio (0,84 g, 10,8 mmoles) en DMF (20 ml) se agitó a 130°C durante 0,5 horas. Mientras la reacción se enfrió en un baño de agua con hielo, se añadió gota a gota con agitación rigurosa HCl acuoso (6N, 2,5 ml). La pasta amarilla resultante se concentró usando evaporación giratoria en un baño de agua (80°C) hasta sequedad. El sólido amarillo resultante se extrajo con metanol (4 x 20 ml). Los extractos combinados se concentraron hasta sequedad para dar un sólido amarillo (1,1 g, 96%).

10 Etapas C: 2-(4-(4-Cianofenil)piridin-3-iltio)-2-metilpropanoato de etilo

15 Una mezcla de 4-(3-mercaptopiridin-4-il)benzocnitrilo (1,1 g, 5,2 mmoles), 2-bromoisobutirato de etilo (2,0 g, 10,4 mmoles), y carbonato de sodio (1,6 g, 15,5 mmoles) en DMF (20 ml) se agitó a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml) y disolución de cloruro de sodio saturado (20 ml). Los lavados acuosos se volvieron a extraer con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y se purificaron mediante cromatografía en fase normal usando un gradiente de 0-25% de acetato de etilo en hexano para proporcionar 2-(3-bromopiridin-4-iltio)-2-metilpropanoato de etilo como un aceite amarillo pálido (0,25 g, 15%).

Etapas D: Ácido 2-(4-(4-cianofenil)piridin-3-iltio)-2-metilpropanoico

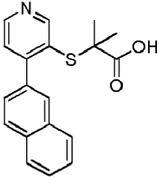
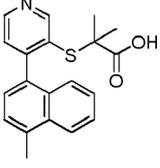
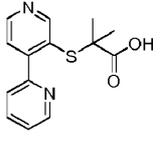
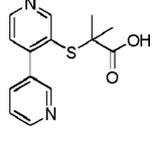
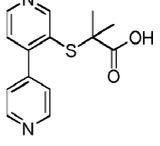
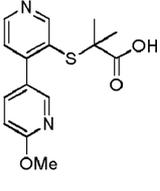
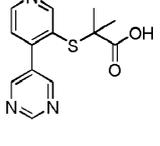
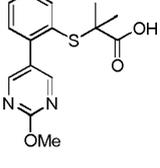
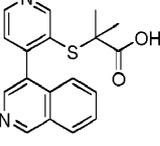
20 Se añadieron metanol (1 ml) y disolución acuosa de hidróxido de sodio (2M, 1 ml) a 2-(4-(4-cianofenil)piridin-3-iltio)-2-metilpropanoato de etilo (0,25 g, 0,77 mmoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El volumen se redujo (~1 ml) mediante evaporación giratoria, y el residuo resultante se trató con HCl acuoso (6N) con agitación hasta pH 6, dando como resultado la formación de un precipitado blanco, que se aisló mediante filtración. El sólido se lavó con agua (6 x 1 ml), se secó al aire durante 1 hora, y se secó a vacío sobre P₂O₅ toda la noche para dar un polvo blanco (0,072 g, 32%).

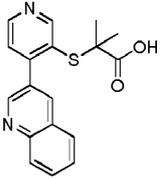
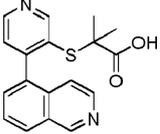
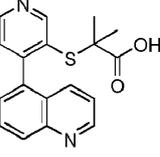
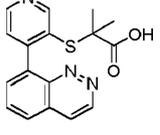
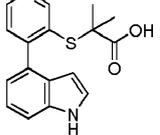
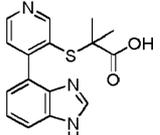
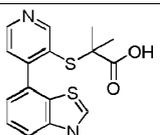
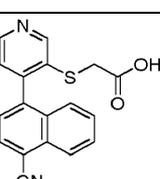
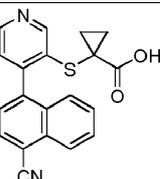
25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 (s, 6 H) 7,50 (d, J = 4,98 Hz, 1 H) 7,67 (d, J = 8,29 Hz, 2 H) 7,97 (d, J = 8,29 Hz, 2 H) 8,69 (d, J = 4,98 Hz, 1 H) 8,73 (s, 1 H) 12,65 (br, 1 H). MS (m/z), M+1, 299.

Ejemplos 3B-3Z

Los compuestos en la tabla más abajo se prepararon según los procedimientos descritos en el ejemplo 3A.

Ejemplo	Estructura
3B	
3C	
3D	
3E	

Ejemplo	Estructura
3F	
3G	
3H	
3I	
3J	
3K	
3L	
3M	
3O	

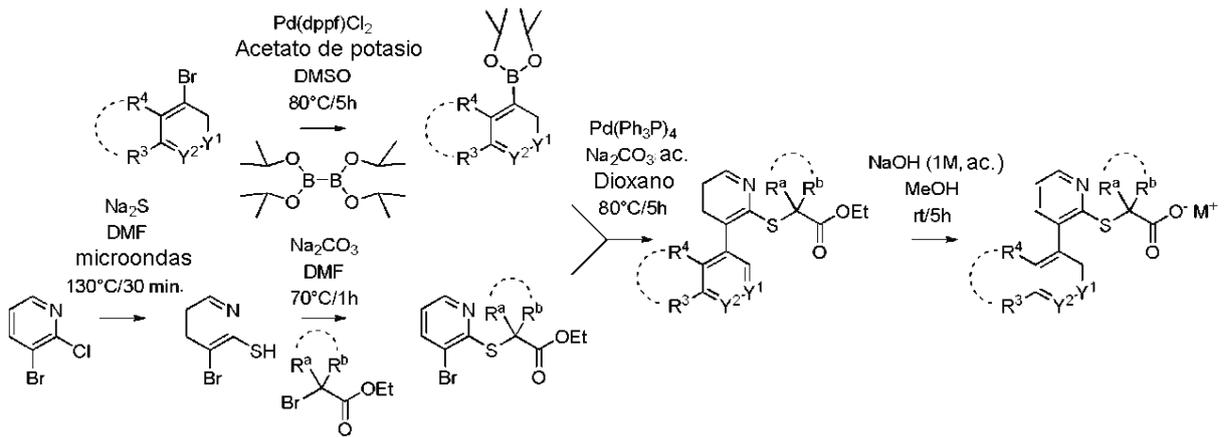
Ejemplo	Estructura
3P	
3Q	
3R	
3S	
3T	
3U	
3V	
3W	
3X	

Ejemplo	Estructura
3Y	
3Z	

Ejemplo 4: Preparación de compuestos de fórmula (I-D)

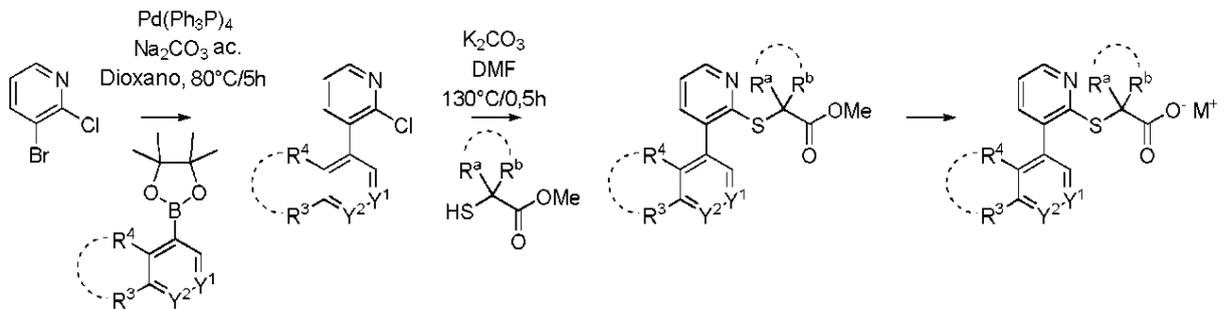
Los compuestos de fórmula (I-D) se pueden preparar según los esquemas generales mostrados más abajo:

Esquema I-D-a:

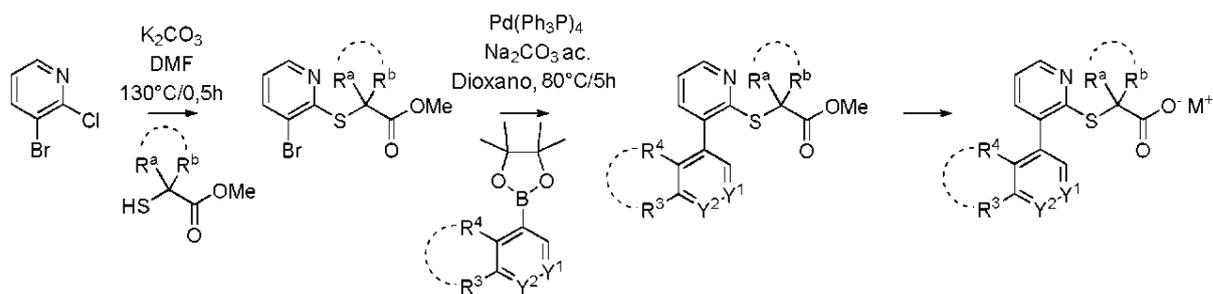


5

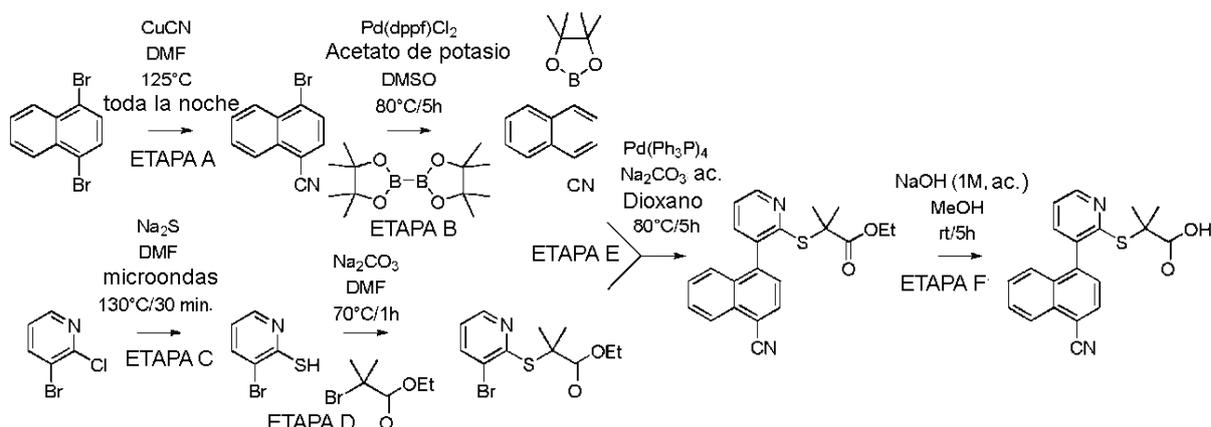
Esquema I-D-b:



Esquema I-D-c:



Ejemplo 4A: Ácido 2-(3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-2-iltio)-2-metilpropanoico



Etapa A: 4-Bromo-1-naftonitrilo

- 5 Una mezcla de 1,4-dibromonaftaleno (24,06 g, 84 mmoles) y cianuro de cobre (6,02 g, 67 mmoles) en DMF (85 ml) se calentó hasta 125°C toda la noche. La mezcla se concentró parcialmente para eliminar la DMF, y el residuo resultante se lavó con hidróxido de amonio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía para proporcionar 4-bromo-1-naftonitrilo (5,13 g, 26%).

Etapa B: 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-naftonitrilo

- 10 Una mezcla de 4-bromo-1-naftonitrilo (4,58 g, 19,7 mmoles), bis(pinacol)diboro (5,00 g, 19,7 mmoles), Pd(dppf)Cl₂ (0,49 g, 0,6 mmoles) y acetato de potasio (5,78 g, 59,1 mmoles) en DMSO se calentó hasta 80°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se lavó con HCl ac. 1M, se extrajo con acetato de etilo y se purificó mediante cromatografía para proporcionar 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-naftonitrilo (2,00 g, 36%).

Etapa C: 3-bromopiridina-2-tiol

- 15 Una mezcla de 3-bromo-2-cloropiridina (0,769 g, 4 mmoles) y sulfuro de sodio (0,336 g, 6 mmoles) en DMF (3 ml) se calentó bajo irradiación de microondas a 130°C durante 0,5 horas. Se añadieron agua (50 ml) y acetato de etilo (20 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se acidificó hasta pH 6, dando como resultado la formación de un precipitado, que se aisló mediante filtración y se secó a vacío para proporcionar el producto como un sólido amarillo (0,42 g, 55%).

20 Etapa D: 2-(3-Bromopiridin-2-iltio)-2-metilpropanoato de etilo

- 25 Una mezcla de 3-bromopiridina-2-tiol (189 mg, 1 mmol), 2-bromoisobutirato de etilo (390 mg, 2 mmoles) y carbonato de sodio (159 mg, 1,5 mmoles) en DMF (2 ml) se calentó hasta 70°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl ac. 1M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Mg₂SO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía para proporcionar 2-(3-bromopiridin-2-iltio)-2-metilpropanoato de etilo (0,271 g, 89%).

Etapa E: 2-(3-(4-Cianonaftalen-1-il)piridin-2-iltio)-2-metilpropanoato de etilo

- 30 Una mezcla de 2-(3-bromopiridin-2-iltio)-2-metilpropanoato de etilo (271 mg, 0,89 mmoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-naftonitrilo (248 mg, 0,89 mmoles), tetraquis trifenilfosfina paladio (51 mg, 0,044 mmoles) y disolución acuosa de carbonato de sodio (2M, 1,5 ml, 3 mmoles) en dioxano (3 ml) se desgasificó y se calentó hasta 80°C durante 5 horas. La mezcla se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con

Mg₂SO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía para proporcionar 2-(3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-2-iltio)-2-metilpropanoato de etilo (0,121 g, 36 %).

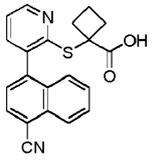
Etapa F: Ácido 2-(3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-2-iltio)-2-metilpropanoico

- 5 Se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas 2-(3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-2-iltio)-2-metilpropanoato de etilo (121 mg, 0,32 mmoles) en una mezcla de disolución acuosa de hidróxido de sodio (1M, 2 ml) y metanol (5 ml). El metanol se eliminó parcialmente, y el residuo resultante se acidificó, provocando precipitación del producto ácido 2-(3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-2-iltio)-2-metilpropanoico. El producto sólido se aisló mediante filtración y se secó a vacío (0,065 g, 0,187 mmoles, 60%).

- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 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.

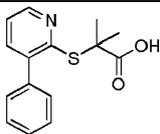
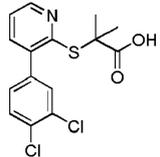
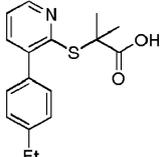
Ejemplos 4B, 4C

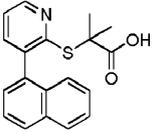
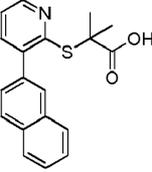
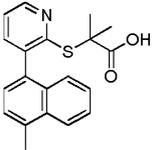
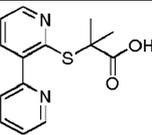
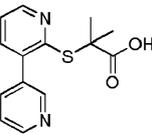
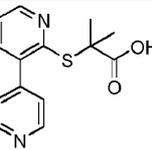
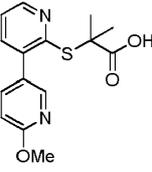
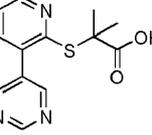
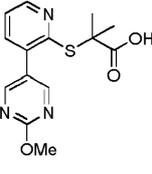
Los compuestos en la tabla más abajo se prepararon según el procedimiento descrito en el ejemplo 4A.

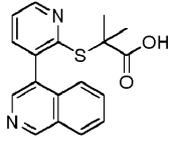
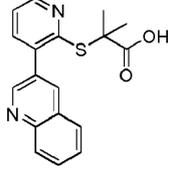
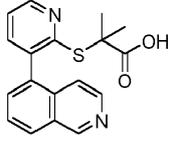
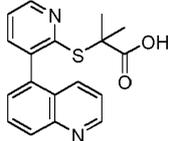
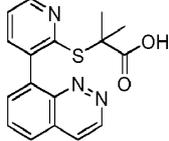
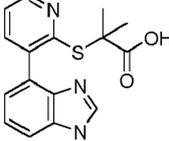
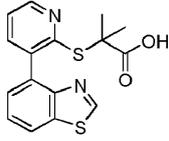
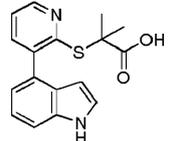
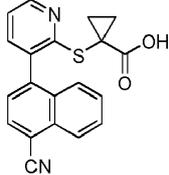
Ejemplo	Estructura	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	MS (m/z), M+1
4B		8,64 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 7,45-7,53 (m, 3H), 3,74 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 14,4 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 Ejemplos 4D-4Z

Los compuestos en la tabla más abajo se prepararon según los procedimientos descritos en el ejemplo 4A.

Ejemplo	Estructura
4D	
4E	
4F	

Ejemplo	Estructura
4G	
4H	
4I	
4J	
4K	
4L	
4M	
4N	
4O	

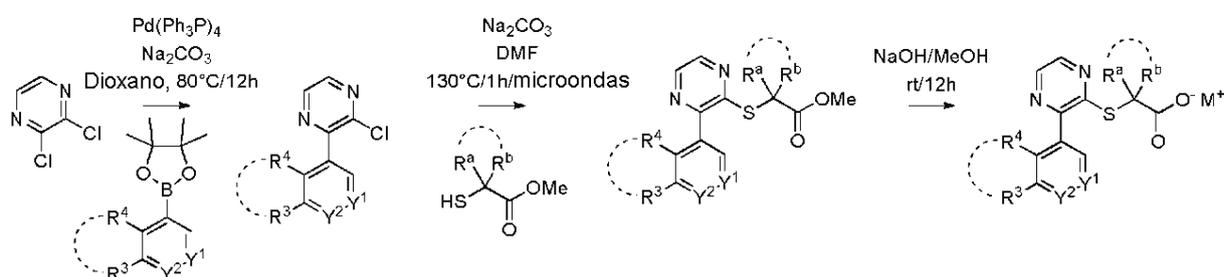
Ejemplo	Estructura
4Q	
4R	
4S	
4T	
4U	
4V	
4W	
4X	
4Y	

Ejemplo	Estructura
4Z	

Ejemplo 5: Preparación de compuestos de fórmula (I-E)

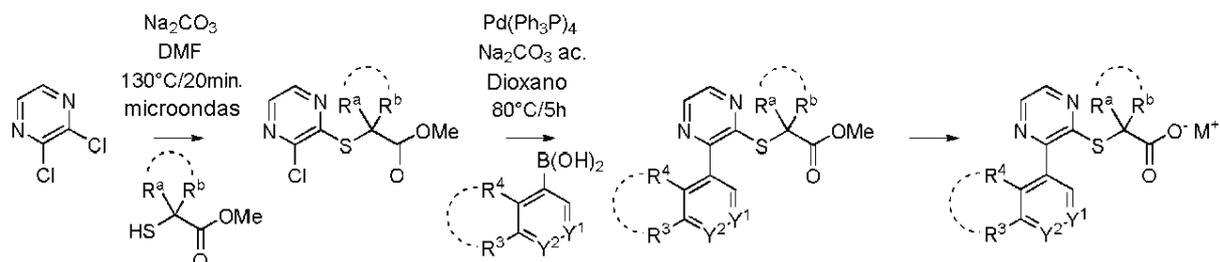
Los compuestos de fórmula (I-E) se pueden preparar según los esquemas generales mostrados más abajo:

Esquema I-E-a:

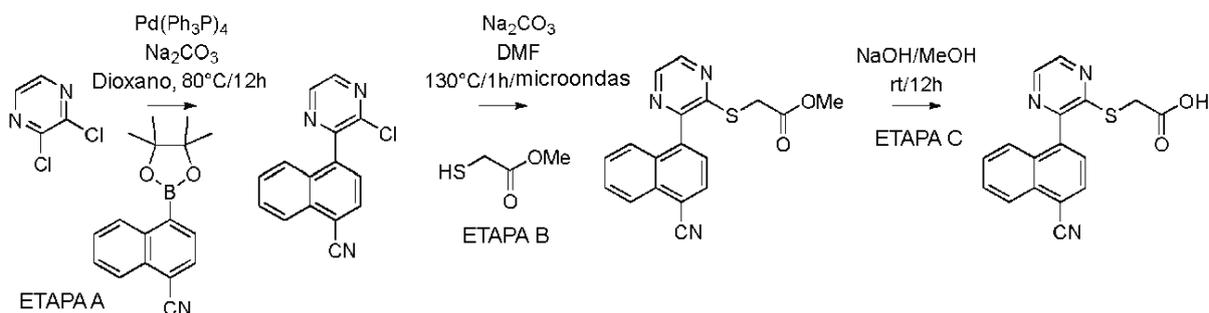


5

Esquema I-E-b:



Ejemplo 5A: Ácido 2-(3-(4-cianonaftalen-1-il)pirazin-2-iltio)acético



10 Etapa A: 4-(3-Cloropirazin-2-il)-1-naftonitrilo

Una mezcla de 2,3-dicloropirazina (2,98 g, 2 mmoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-naftonitrilo (0,558 mmoles, 2 mmoles), tetraquis trifenilfosfina paladio (0,069 g, 0,06 mmoles) y disolución acuosa de carbonato de sodio (2M, 3 ml, 6 mmoles) en dioxano (7 ml) se calentó hasta 80°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se lavó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se purificó mediante cromatografía para proporcionar 4-(3-cloropirazin- 2-il)-1-naftonitrilo (0,36 g, 68%).

15

Etapa B: 2-(3-(4-Cianonaftalen-1-il)pirazin-2-iltio)acetato de metilo

Una mezcla de 4-(3-cloropirazin-2-il)-1-naftonitrilo (0,16 g, 0,6 mmoles), tioglicolato de metilo (0,127 g, 1,2 mmoles) y carbonato de sodio (0,082 g, 0,78 mmoles) en DMF (1 ml) se calentó bajo irradiación de microondas a 130°C durante 1 hora. La mezcla se lavó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se purificó mediante cromatografía para proporcionar 2-(3-(4-cianonaftalen-1-il)pirazin-2-iltio)acetato de metilo (0,127 g, 63%).

5 Etapa C: Ácido 2-(3-(4-cianonaftalen-1-il)pirazin-2-iltio)acético

Una mezcla de 2-(3-(4-cianonaftalen-1-il)pirazin-2-iltio)acetato de metilo (0,125 g, 0,37 mmoles), disolución acuosa de hidróxido de sodio (1M, 0,5 ml) y metanol (1 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 12 horas. El metanol se eliminó, y la mezcla se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró hasta sequedad. El residuo sólido se recrystalizó en acetato de etilo y hexanos para proporcionar ácido 2-(3-(4-cianonaftalen-1-il)pirazin-2-iltio)acético (0,102 g, 86%).

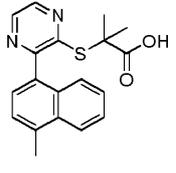
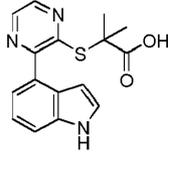
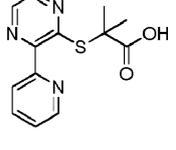
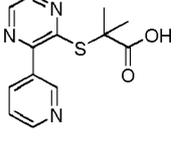
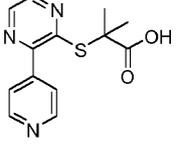
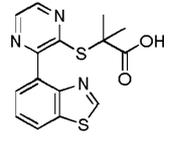
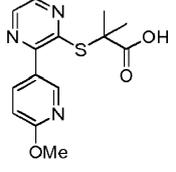
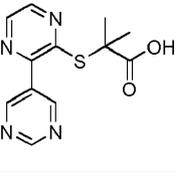
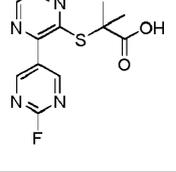
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25°C) 12,60 (bs, OH), 8,70 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,60 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,95 (s, 2H).

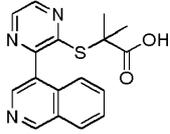
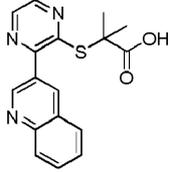
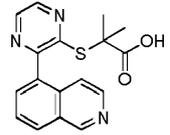
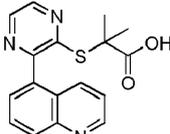
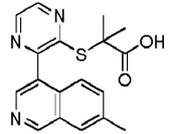
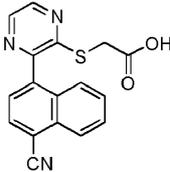
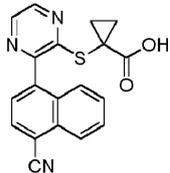
MS (m/z), M+1 = 322,08

15 Ejemplos 5B-5Z

Los compuestos en la tabla más abajo se prepararon según los procedimientos descritos en el ejemplo 5A.

Ejemplo	Estructura
5A	
5B	
5C	
5D	
5E	
5F	

Ejemplo	Estructura
5G	
5H	
5I	
5J	
5K	
5L	
5M	
5N	
5O	

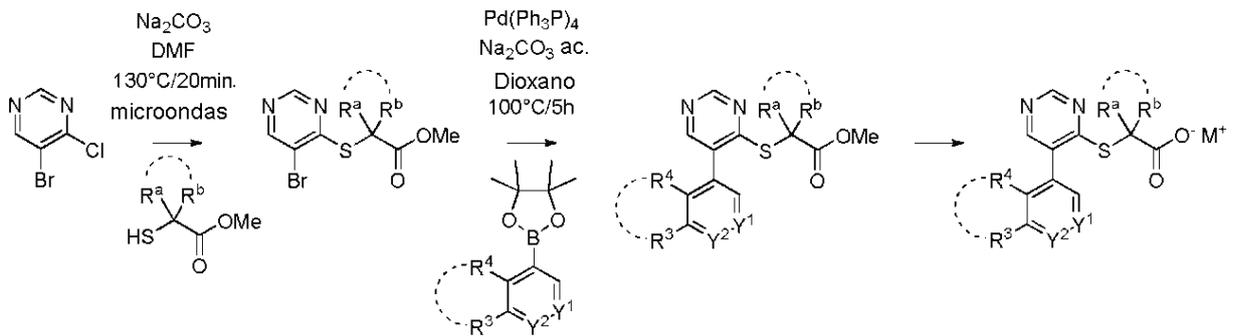
Ejemplo	Estructura
5Q	
5R	
5S	
5T	
5U	
5V	
5W	
5X	
5Y	

Ejemplo	Estructura
5Z	

Ejemplo 6: Preparación de compuestos de fórmula (I-F)

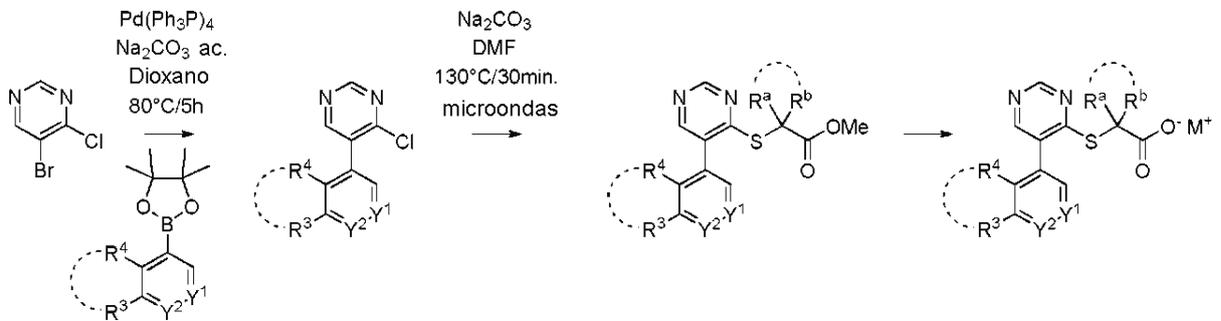
Los compuestos de fórmula (I-F) se pueden preparar según los esquemas generales mostrados más abajo:

Esquema I-F-a:

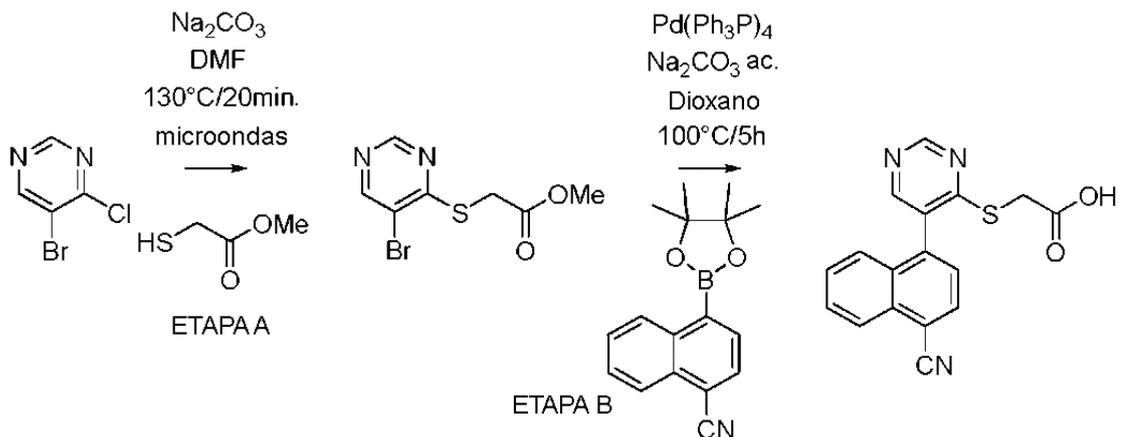


5

Esquema I-F-b:



Ejemplo 6A: Ácido 2-(5-(4-ciano-naftalen-1-il)pirimidin-4-iltio)acético



Etapa A: 2-(5-bromopirimidin-4-iltio)acetato de metilo

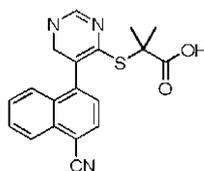
Una mezcla de 4-cloro-5-bromopirimidina (0,193 g, 1,0 mmol), 2-mercaptoacetato de metilo (0,116 g, 1,1 mmoles) y carbonato de sodio (0,159 g, 1,5 mmoles) en DMF (0,7 ml) se calentó bajo irradiación de microondas hasta 150°C durante 20 minutos. La mezcla se lavó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se purificó mediante cromatografía para proporcionar 2-(5-bromopirimidin-4-iltio)acetato de metilo (0,22 g, 84%).

Etapa B: Ácido 2-(5-(4-cianonaftalen-1-il)pirimidin-4-iltio)acético

Una mezcla de 2-(5-bromopirimidin-4-iltio)acetato de metilo (220 mg, 0,84 mmoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-naftonitrilo (237 mg, 0,85 mmoles) tetraquis trifenilfosfina paladio (46 mg, 0,04 mmoles) y disolución acuosa de carbonato de sodio (2M, 1,5 ml, 3 mmoles) en dioxano (3 ml) se calentó hasta 100°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio (1M, 30 ml). La mezcla se lavó con acetato de etilo (2 x 20 ml), y la capa acuosa se acidificó hasta pH 4, dando como resultado la formación de un precipitado que se aisló mediante filtración y se secó a vacío para proporcionar ácido 2-(5-(4-cianonaftalen-1-il)pirimidin-4-iltio)acético (143 mg, 53%).

RMN ¹H (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.

Ejemplo 6B: Ácido 2-(5-(4-cianonaftalen-1-il)pirimidin-4-iltio)-2-metilpropanoico



Se preparó ácido 2-(5-(4-cianonaftalen-1-il)pirimidin-4-iltio)-2-metilpropanoico según los procedimientos descritos en el ejemplo 6A, usando 2-mercapto-2-metilpropanoato de metilo en lugar de 2-mercaptoacetato de metilo, en la etapa A.

RMN ¹H (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.

Ejemplos 6C-6F

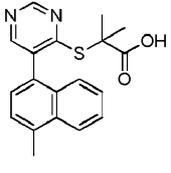
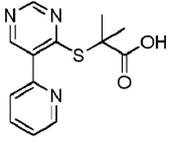
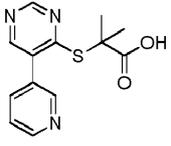
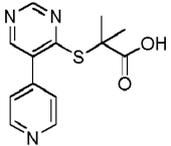
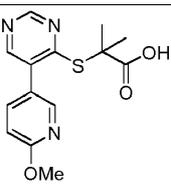
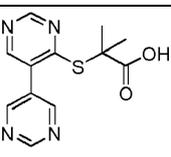
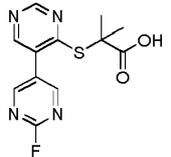
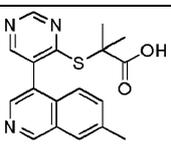
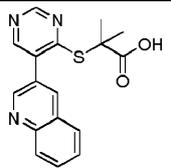
Ejemplo	Estructura	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm	MS (m/z) M+1
6C		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ , 25°C) 8,94 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 1,75 (s, 6H),	299,94
6D		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ , 25°C) 11,4 (bs, COOH), 8,94 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 2,96-3,10 (m, 2H), 2,11-2,30 (m, 6H),	311,95

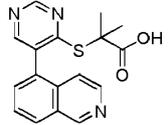
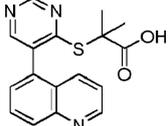
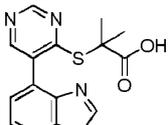
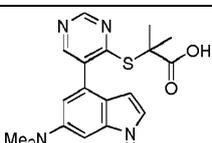
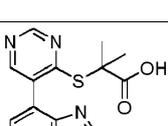
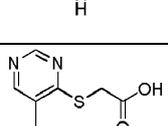
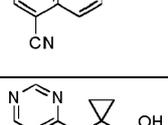
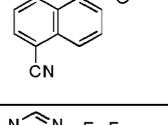
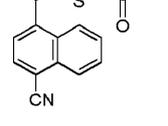
Ejemplo	Estructura	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm	MS (m/z) M+1
6E		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 25°C) 12,58 (bs, COOH), 8,89 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,44-7,50 (m, 4H), 5,32 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, OH), 4,59 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 1,62 (s, 6H),	305,00
6F		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 25°C) 12,7 (bs, COOH), 8,86 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,5 (s, 4H), 5,34 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, OH), 4,60 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,74-3,85 (m, 2H), 2,06-2,30 (m, 6H),	317,01

Ejemplos 6G-5Z

Los compuestos en la tabla más abajo se prepararon según los procedimientos descritos en el ejemplo 6A.

Ejemplo	Estructura
6G	
6H	
6I	
6G	
6K	

Ejemplo	Estructura
6L	
6M	
6N	
6O	
6P	
6Q	
6R	
6T	
6U	

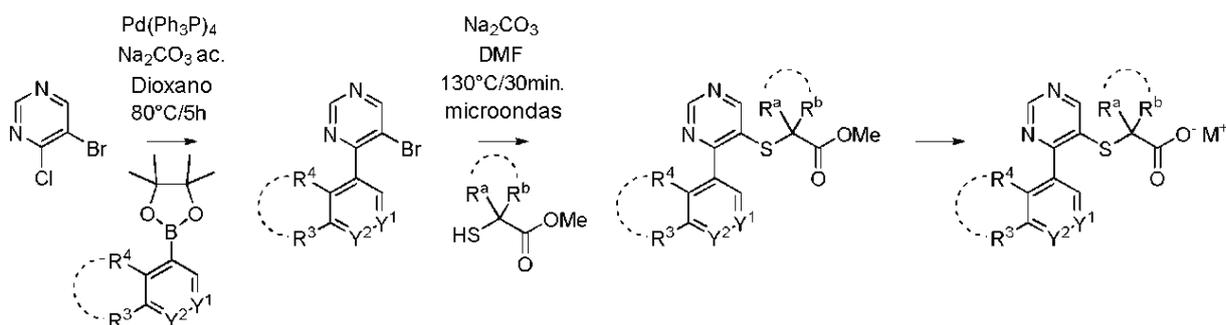
Ejemplo	Estructura
6V	
6W	
6X	
6Y	
6Z	
6AA	
6AA	
6BB	
6CC	

Ejemplo	Estructura
6DD	

Ejemplo 7: Preparación de compuestos de fórmula (I-G)

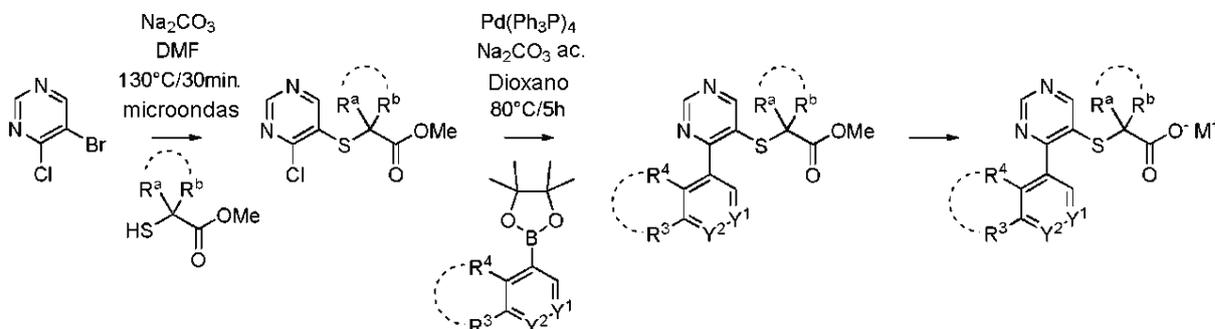
Los compuestos de fórmula (I-G) se pueden preparar según los esquemas generales mostrados más abajo:

Esquema I-G-a:

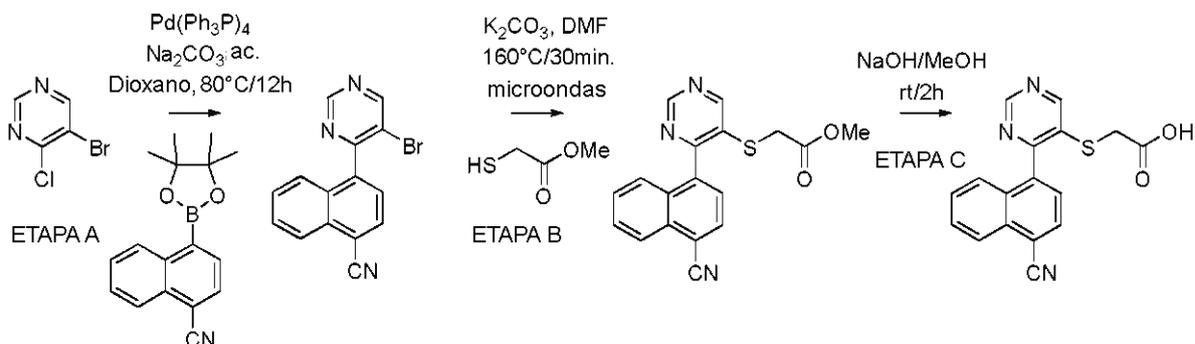


5

Esquema I-G-b:



Ejemplo 7A: Ácido 2-(4-(4-cianonaftalen-1-il)pirimidin-5-iltio)acético



10 Etapa A: 4-(5-Bromopirimidin-4-il)-1-naftonitrilo

Una mezcla de 4-cloro-5-bromopirimidina (193 mg, 1 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-naftonitrilo (279 mg, 1 mmol) tetraquis trifenilfosfina paladio (0,023 g, 0,02 mmoles) y disolución acuosa de carbonato

de sodio (2M, 1,5 ml, 3 mmoles) en dioxano (3 ml) se calentó hasta 80°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se lavó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se purificó mediante cromatografía para proporcionar 4-(5-bromopirimidin-4-il)-1-naftonitrilo (214 mg, 69%).

Etapa B: 2-(4-(4-cianonaftalen-1-il)pirimidin-5-iltio)acetato de metilo

- 5 Una mezcla de 4-(5-bromopirimidin-4-il)-1-naftonitrilo (45 mg, 0,14 mmoles), tioglicolato de metilo (74 mg, 0,7 mmoles) y carbonato de potasio (27 mg, 0,2 mmoles) en DMF (0,6 ml) se calentó bajo irradiación de microondas hasta 160°C durante 0,5 horas. La mezcla se lavó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se purificó mediante cromatografía para proporcionar 2-(4-(4-cianonaftalen-1-il)pirimidin-5-iltio)acetato de metilo (22 mg, 47%).

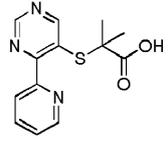
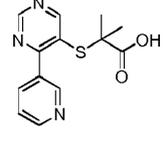
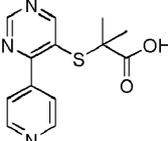
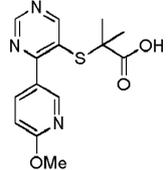
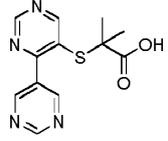
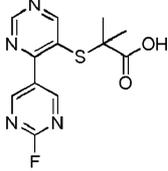
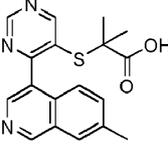
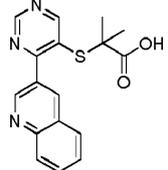
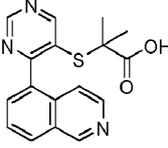
Etapa C: Ácido 2-(4-(4-cianonaftalen-1-il)pirimidin-5-iltio)acético

- 10 Una mezcla de 2-(4-(4-cianonaftalen-1-il)pirimidin-5-iltio)acetato de metilo (22 mg, 0,065 mmoles), disolución acuosa de hidróxido de sodio (1M, 0,5 ml) y metanol (1 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. El metanol se eliminó, y se añadieron una disolución acuosa de hidróxido de sodio (1M, 1 ml) y acetato de etilo (3 ml). La capa acuosa se eliminó, se acidificó y se extrajo con acetato de etilo. La segunda capa orgánica se concentró hasta sequedad para proporcionar ácido 2-(4-(4-cianonaftalen-1-il)pirimidin-5-iltio)acético (19 mg, 91%).
- 15 RMN ¹H (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

Ejemplos 7B-7Z

Los compuestos en la tabla más abajo se prepararon según los procedimientos descritos en el ejemplo 7A.

Ejemplo	Estructura
7B	
7C	
7D	
7E	
7F	

Ejemplo	Estructura
7G	
7H	
7I	
7J	
7K	
7L	
7N	
7O	
7P	

Ejemplo	Estructura
7Q	 <chem>CC(C)(O)S1=CN=CN=C1c2ccc3c(c2)ncn3C#N</chem>
7R	 <chem>CC(C)(O)S1=CN=CN=C1c2c3c(c1)ncn3c4ccccc24</chem>
7S	 <chem>CC(C)(O)S1=CN=CN=C1c2c3c(c1)ncn3c4ccccc24N(C)C</chem>
7T	 <chem>CC(C)(O)S1=CN=CN=C1c2c3c(c1)ncn3c4ccccc24</chem>
7U	 <chem>CC(C)(O)S1=CN=CN=C1c2c3c(c1)scn3c4ccccc24</chem>
7V	 <chem>CC(C)C(C)S1=CN=CN=C1c2ccncc2C(C)C</chem>
7W	 <chem>CC(C)(O)S1=CN=CN=C1c2ccc(O)cc2</chem>
7X	 <chem>CC(C)(O)S1=CN=CN=C1c2ccc3c(c2)cccc3C#N</chem>
7Y	 <chem>CC(F)(F)C(O)S1=CN=CN=C1c2ccc3c(c2)cccc3C#N</chem>

Ejemplo	Estructura
7Z	

II. Evaluación Biológica

Ejemplo 8: Evaluación con el ensayo del modelo de URAT1

Se propagaron células renales embrionarias humanas HEK293 (ATCC # CRL-1573) en medio de cultivo tisular EMEM como se describe por ATCC en una atmósfera de 5% de CO₂ y 95% de aire. Las transfecciones de las células HEK293 con un constructo modelo de URAT1 se realizaron usando reactivo de transfección L2000 (Invitrogen) como se describe por el fabricante. Después de 24 h, las células transfectadas se dividieron en placas de cultivo tisular de 10 cm y se hicieron crecer durante 1 día, después de lo cual el medio se sustituyó por medio de crecimiento reciente que contiene G418 (Gibco) a una concentración final de 0,5 mg/ml. Se seleccionaron colonias resistentes al fármaco después de aproximadamente 8 días, y seguidamente se ensayaron para determinar la actividad de transporte de ácido ¹⁴C-úrico. Las células HEK293/modelo URAT1 se colocaron en placas sobre placas de 96 pocillos revestidas con poli-D-lisina a una densidad de 125.000 células por pocillo.

Las células se hicieron crecer toda la noche (20-26 horas) a 37°C en una incubadora. Se dejó que las placas alcanzasen la temperatura ambiente, y el medio se eliminó por lavado con un lavado de 250 µl de tampón de lavado (125 mM de gluconato de sodio, 10 mM de Hepes pH 7,3). El compuesto o el vehículo se añade en el tampón de ensayo con ácido ¹⁴C-úrico para una concentración final de 125 µM de ácido úrico con una actividad específica de 54 mCi/mmol. El tampón de ensayo es 125 mM de gluconato de sodio, 4,8 mM de gluconato de potasio, 1,2 mM de fosfato de potasio, monobásico, 1,2 mM de sulfato de magnesio, 1,3 mM de gluconato de Ca, 5,6 mM de glucosa, 25 mM de HEPES, pH 7,3. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se lavaron 3 veces con 50 µl de tampón de lavado y 3 veces con 250 µl de tampón de lavado. Se añadió fluido de centelleo Microscint 20, y las placas se incubaron toda la noche a temperatura ambiente para equilibrarlas. Las placas se leyeron entonces en el lector de placas TopCount, y se generó un valor EC₅₀. (Véanse Enomoto et al, Nature, 2002, 417, 447-451 y Anzai et al, J. Biol. Chem., 2004, 279, 45942-45950.)

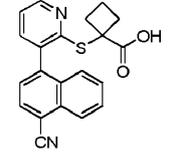
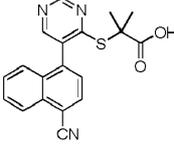
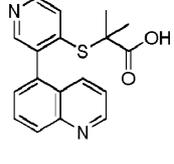
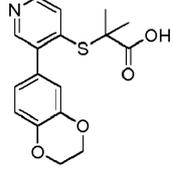
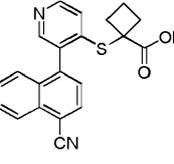
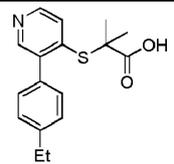
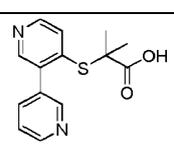
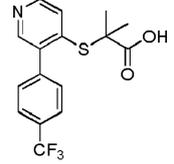
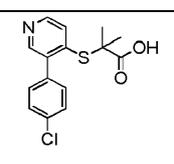
Los compuestos como se describen aquí se ensayaron según el protocolo descrito frente al modelo de URAT-1; los resultados se muestran en la tabla a continuación, en la que:

A representa un valor EC₅₀ en el intervalo de ≤ 10 µM a > 0,5 µM;

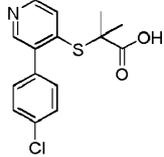
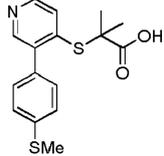
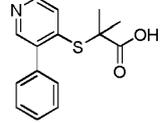
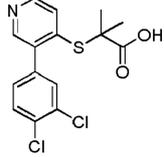
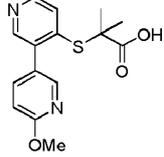
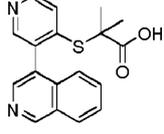
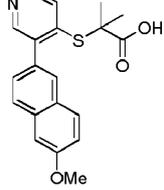
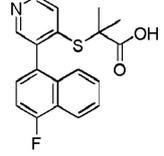
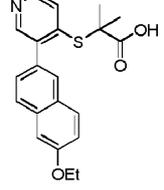
B representa un valor EC₅₀ en el intervalo de ≤ 0,5 µM a > 0,05 µM; y

C representa un valor EC₅₀ en el intervalo de ≤ 0,05 µM a > 0,001 µM.

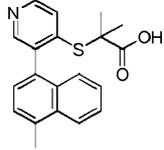
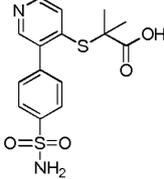
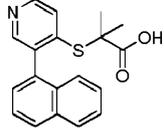
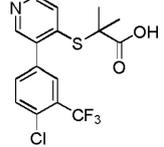
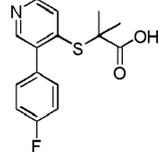
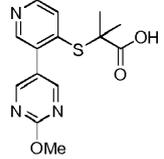
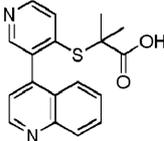
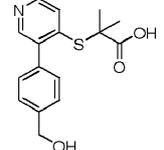
Ejemplo	Estructura	Clasificación de Actividad EC ₅₀ de URAT1
1A		B
2A		C

Ejemplo	Estructura	Clasificación de Actividad EC50 de URAT1
4C		B
6B		A
2H		B
2I		A
2J		C
2K		B
2M		A
2N		B
2O		C

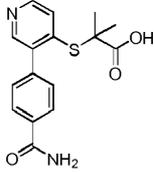
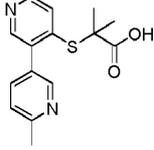
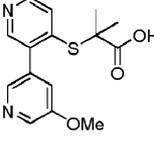
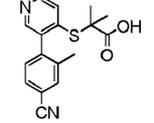
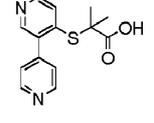
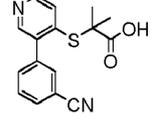
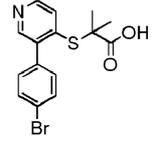
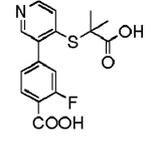
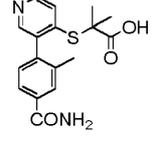
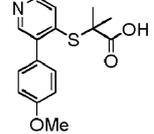
ES 2 459 146 T3

Ejemplo	Estructura	Clasificación de Actividad EC50 de URAT1
2P		C
2Q		B
2R		A
2S		B
2T		B
2U		B
2V		A
2X		C
2Y		A

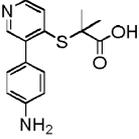
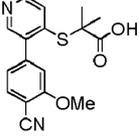
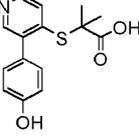
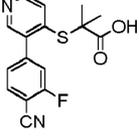
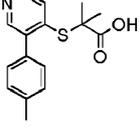
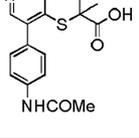
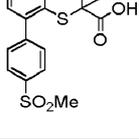
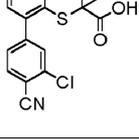
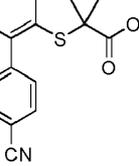
ES 2 459 146 T3

Ejemplo	Estructura	Clasificación de Actividad EC50 de URAT1
2BB		B
2CC		B
2DD		B
2EE		B
2FF		A
2GG		B
2HH		A
2II		B
2JJ		C

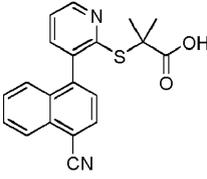
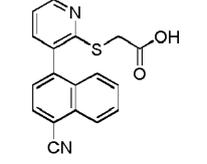
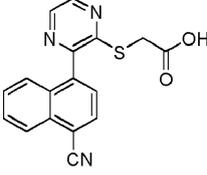
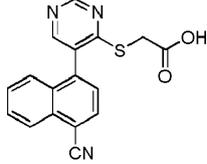
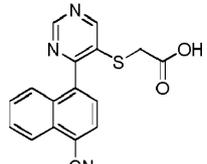
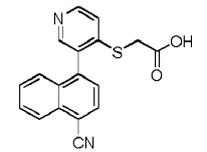
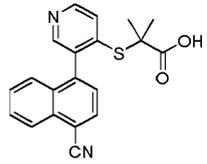
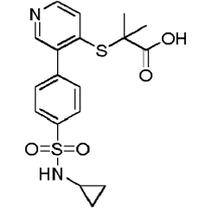
ES 2 459 146 T3

Ejemplo	Estructura	Clasificación de Actividad EC50 de URAT1
2KK		B
2LL		A
2MM		B
2NN		C
2PP		C
2TT		B
2UU		C
2VV		A
2WW		B
2XX		B

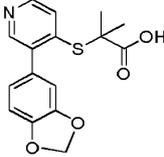
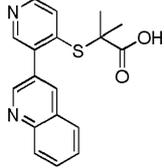
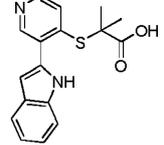
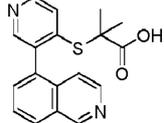
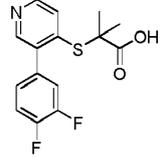
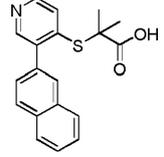
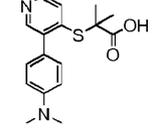
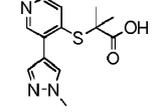
ES 2 459 146 T3

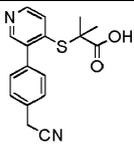
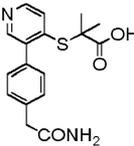
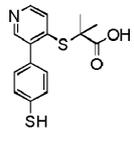
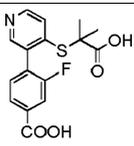
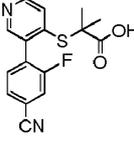
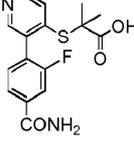
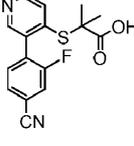
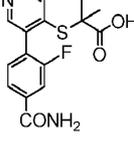
Ejemplo	Estructura	Clasificación de Actividad EC50 de URAT1
2YY		A
2ZZ		B
2AAA		C
2BBB		B
2CCC		B
2DDD		B
2EEE		B
2FFF		C
3A		A

ES 2 459 146 T3

Ejemplo	Estructura	Clasificación de Actividad EC50 de URAT1
4A		B
4B		A
5A		A
6A		A
7A		A
2B		A
2C		C
2D		B

ES 2 459 146 T3

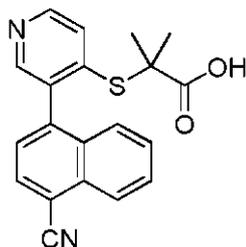
Ejemplo	Estructura	Clasificación de Actividad EC50 de URAT1
2E		A
2F		B
2G		A
2L		A
2W		B
2Z		A
2AA		B
2OO		A
2QQ		A

Ejemplo	Estructura	Clasificación de Actividad EC50 de URAT1
2RR		A
2SS		A
2GGG		B
2HHH		A
2III		C
2JJJ		B
2III		C
2JJJ		B

Los ejemplos y realizaciones descritos aquí son sólo para fines ilustrativos, y se han de incluir diversas modificaciones o cambios sugeridos por los individuos expertos en la técnica dentro del espíritu y ámbito de esta solicitud y alcance de las reivindicaciones anejas.

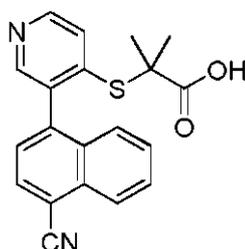
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

5 2. El compuesto según la reivindicación 1, que es:



3. Un compuesto según la reivindicación 1 o reivindicación 2, para uso en terapia.

4. Un compuesto según la reivindicación 1 o reivindicación 2, para uso en la reducción de niveles séricos de ácido úrico en un ser humano.

10 5. Un compuesto según la reivindicación 1 o reivindicación 2, para uso en el tratamiento de hiperuricemia en un ser humano.

6. Un compuesto según la reivindicación 1 o reivindicación 2, para uso en el tratamiento de hiperuricemia en un ser humano con gota.

7. Un compuesto según la reivindicación 1 o reivindicación 2, para uso en el tratamiento de gota en un ser humano.

15 8. Un compuesto según la reivindicación 1 o reivindicación 2, para uso en el tratamiento o prevención de una afección caracterizada por niveles tisulares u orgánicos anormales de ácido úrico en un individuo.

20 9. Un compuesto según la reivindicación 1 o reivindicación 2, para uso según la reivindicación 8, en el que la afección es gota, un ataque de gota recurrente, artritis gotosa, hiperuricemia, hipertensión, una enfermedad cardiovascular, cardiopatía coronaria, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Kelley-Seegmiller, nefropatía, piedras en el riñón, insuficiencia renal, inflamación de las articulaciones, artritis, urolitiasis, saturnismo, hiperparatiroidismo, psoriasis, sarcoidosis, deficiencia de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT), o una combinación de las mismas.

10. Un compuesto según la reivindicación 1 o reivindicación 2, para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 3-9, en combinación con un inhibidor de xantina oxidasa.

25 11. Un compuesto según la reivindicación 1 o reivindicación 2, para uso según la reivindicación 10, en el que el inhibidor de xantina oxidasa es alopurinol.

12. Un compuesto según la reivindicación 1 o reivindicación 2, para uso según la reivindicación 10, en el que el inhibidor de xantina oxidasa es febuxostat.

30 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 o reivindicación 2, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. Una composición farmacéutica según la reivindicación 13, que comprende además un inhibidor de xantina oxidasa.

15. La composición farmacéutica según la reivindicación 14, en la que el inhibidor de xantina oxidasa es alopurinol o febuxostat.