

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 513 390**

51 Int. Cl.:

**C07D 249/12** (2006.01)

**C07D 235/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.11.2008** **E 08853900 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.08.2014** **EP 2217577**

54 Título: **Nuevos compuestos y composiciones, y métodos de uso**

30 Prioridad:

**27.11.2007 US 990574 P**  
**04.09.2008 US 94388 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.10.2014**

73 Titular/es:

**ARDEA BIOSCIENCES, INC. (100.0%)**  
**4939 DIRECTORS PLACE**  
**SAN DIEGO, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**QUART, BARRY D.;**  
**GIRARDET, JEAN-LUC;**  
**GUNIC, ESMIR y**  
**YEH, LI-TAIN**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 513 390 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

Nuevos compuestos y composiciones, y métodos de uso

Antecedentes de la invención

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 mieloide, 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.

La patente US nº 4.198.513 describe ciertos triazoles que se afirma que son adecuados para el tratamiento de gota.

10 Se describen aquí métodos para disminuir los niveles de ácido úrico en uno o más tejidos u órganos, sangre, suero, orina, o sus combinaciones, de un individuo que necesita niveles reducidos de ácido úrico, que comprenden administrar al individuo una cantidad reductora del nivel de ácido úrico de un compuesto de fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o un metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco del mismo.

15 Se describen aquí métodos para reducir la producción de ácido úrico, incrementar la excreción de ácido úrico, o ambos, en un individuo, que comprenden administrar al individuo un compuesto de fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o un metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco del mismo.

20 Se describen aquí métodos para tratar un individuo que sufre una afección caracterizada por niveles tisulares anormales de ácido úrico, que comprenden administrar al individuo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o un metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco del mismo. En algunos casos, la afección se caracteriza por niveles tisulares bajos de ácido úrico. En otros casos o en casos adicionales, la afección se caracteriza por niveles tisulares elevados de ácido úrico. En otros casos o en casos adicionales, el trastorno se caracteriza por la sobreproducción de ácido úrico, baja excreción de ácido úrico, lisis tumoral, un trastorno de la sangre, o una combinación del mismo. En otros casos o en casos adicionales, el trastorno de la sangre es policitemia o metaplasia mieloide. En otros casos o en casos adicionales, el individuo que necesita menores niveles séricos de ácido úrico sufre de 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 o sarcoidosis. En algunos casos preferidos, la afección es gota. En algunos casos, la afección es inflamación de las articulaciones provocada por depósitos de cristales de ácido úrico en la articulación. En otros casos o en casos adicionales, los cristales de ácido úrico se depositan en el fluido de la articulación (fluido sinovial) o en el forro de la articulación (forro sinovial).

25 Se describen también métodos para tratar o prevenir hiperuricemia en un individuo, que comprenden administrar al individuo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o un metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco del mismo, en el que dicha cantidad es eficaz reduciendo el nivel de ácido úrico.

30 Se describen también métodos para tratar o prevenir una afección caracterizada por niveles tisulares anormales de ácido úrico en un individuo con mayor riesgo de desarrollar la afección, que comprenden administrar al individuo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o un metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco del mismo. En otros casos o en casos adicionales, la afección es policitemia, metaplasia mieloide, gota, 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 o sarcoidosis. En algunos casos preferidos, la afección es gota. En algunos casos, la afección es inflamación de las articulaciones provocada por depósitos de cristales de ácido úrico en la articulación. En otros casos o en casos adicionales, los cristales de ácido úrico se depositan en el fluido de la articulación (fluido sinovial) o en el forro de la articulación (forro sinovial).

35 Se describen también métodos para tratar o prevenir policitemia, metaplasia mieloide, gota, 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 o sarcoidosis en un individuo, que comprenden administrar al individuo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o un metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco del mismo. En casos preferidos, la invención proporciona métodos para tratar gota, que comprenden que comprenden administrar al individuo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o un metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco del mismo.

También se describen métodos para prevenir la formación o reducir el tamaño de tofos/tofo en un individuo, que comprenden administrar al individuo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o un metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco del mismo.

5 También se describen métodos para disminuir los niveles de ácido úrico en uno o más tejidos u órganos, sangre, suero, orina, o sus combinaciones, de un individuo, que comprenden administrar al individuo una cantidad reductora del nivel de ácido úrico de un compuesto de fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o un metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco del mismo, en el que la reducción en los niveles de ácido úrico da como resultado una reducción en hipertensión o sucesos cardiovasculares.

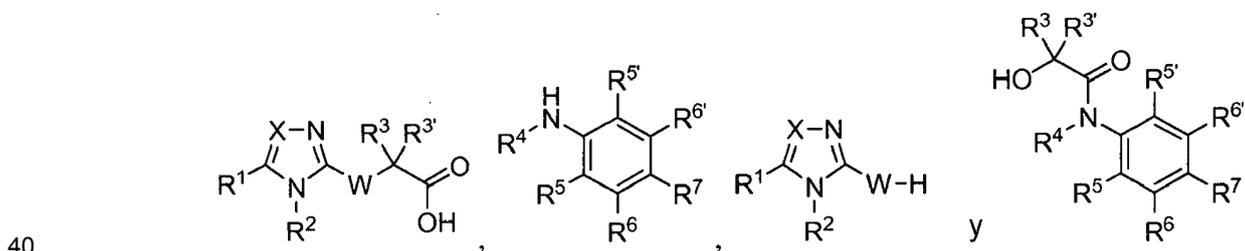
10 También se describen métodos para tratar deficiencia de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT) en un individuo, que comprenden administrar al individuo un compuesto de fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o un metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco del mismo.

15 En algunos casos, los métodos descritos anteriormente comprenden además administrar un segundo agente eficaz para el tratamiento de la afección. En otros casos o en casos adicionales, el segundo agente es eficaz reduciendo niveles tisulares de ácido úrico. En otros casos o en casos adicionales, el segundo agente es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAIDs), colquicina, un corticosteroide, una hormona adrenocorticotrópica (ACTH), probenecida, sulfinpirazona, alopurinol, febuxostat, FYX-051 (4-(5-piridin-4-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)piridin-2-carbonitrilo), o sus combinaciones.

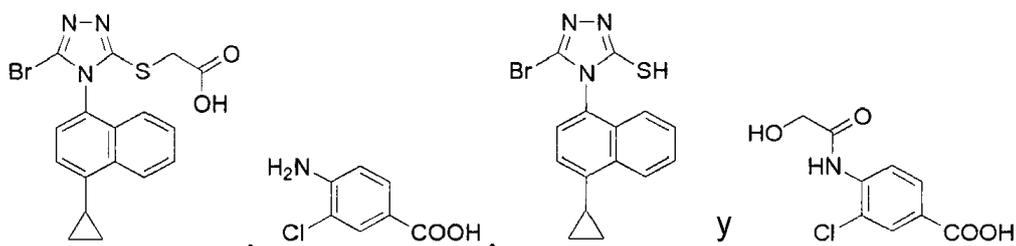
20 En algunos casos, los métodos descritos anteriormente comprenden además administrar un segundo agente eficaz para el tratamiento de la afección. En algunos casos, el segundo agente es un inhibidor de URAT 1, un inhibidor de xantina oxidasa, una xantina deshidrogenasa, un inhibidor de xantina oxidoreductasa, o sus combinaciones. En otros casos o en casos adicionales, el segundo agente es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAIDs), colquicina, un corticosteroide, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), probenecida, sulfinpirazona, alopurinol, febuxostat, FYX-051 (4-(5-piridin-4-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)piridin-2-carbonitrilo), o sus combinaciones.

25 En ciertos casos, se describe aquí un método para tratar un trastorno caracterizado por niveles anormales de ácido úrico en sangre y/u orina. En algunos casos, el método comprende administrar (a) un compuesto descrito aquí; y (b) un inhibidor de URAT 1, un inhibidor de xantina oxidasa, una xantina deshidrogenasa, un inhibidor de xantina oxidoreductasa, o sus combinaciones. En algunos casos, el método comprende administrar alopurinol, febuxostat, FYX-051 (4-(5-piridin-4-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)piridin-2-carbonitrilo), o sus combinaciones.

30 En algunos casos, los métodos descritos aquí comprenden administrar un compuesto de fórmula (I). En otros casos o en casos adicionales, los métodos descritos aquí comprenden administrar una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I). En otros casos o en casos adicionales, los métodos descritos aquí comprenden administrar un solvato de un compuesto de fórmula (I). En otros casos o en casos adicionales, los métodos descritos aquí comprenden administrar un polimorfo de un compuesto de fórmula (I). En otros casos o en casos adicionales, los métodos descritos aquí comprenden administrar un éster de un compuesto de fórmula (I). En otros casos o en casos adicionales, los métodos descritos aquí comprenden administrar un tautómero de un compuesto de fórmula (I). En otros casos o en casos adicionales, los métodos descritos aquí comprenden administrar un profármaco de un compuesto de fórmula (I). En otros casos o en casos adicionales, los métodos descritos aquí comprenden administrar un metabolito de un compuesto de fórmula (I). En otros casos o en casos adicionales, el metabolito tiene una estructura seleccionada de:



En otros casos o en casos adicionales, el metabolito tiene una estructura seleccionada de:



En algunos casos, los métodos descritos aquí comprenden administrar un compuesto de fórmula (II). En otros casos o en casos adicionales, los métodos descritos aquí comprenden administrar una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (II). En otros casos o en casos adicionales, los métodos descritos aquí comprenden administrar un solvato de un compuesto de fórmula (II). En otros casos o en casos adicionales, los métodos descritos aquí comprenden administrar un polimorfo de un compuesto de fórmula (II). En otros casos o en casos adicionales, los métodos descritos aquí comprenden administrar un éster de un compuesto de fórmula (II). En otros casos o en casos adicionales, los métodos descritos aquí comprenden administrar un tautómero de un compuesto de fórmula (II). En otros casos o en casos adicionales, los métodos descritos aquí comprenden administrar un profármaco de un compuesto de fórmula (II). En otros casos o en casos adicionales, los métodos descritos aquí comprenden administrar un metabolito de un compuesto de fórmula (II).

En algunos casos, los métodos descritos aquí comprenden administrar un compuesto de fórmula (III). En otros casos o en casos adicionales, los métodos descritos aquí comprenden administrar una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (III). En otros casos o en casos adicionales, los métodos descritos aquí comprenden administrar un solvato de un compuesto de fórmula (III). En otros casos o en casos adicionales, los métodos descritos aquí comprenden administrar un polimorfo de un compuesto de fórmula (III). En otros casos o en casos adicionales, los métodos descritos aquí comprenden administrar un éster de un compuesto de fórmula (III). En otros casos o en casos adicionales, los métodos descritos aquí comprenden administrar un tautómero de un compuesto de fórmula (III). En otros casos o en casos adicionales, los métodos descritos aquí comprenden administrar un profármaco de un compuesto de fórmula (III). En otros casos o en casos adicionales, los métodos descritos aquí comprenden administrar un metabolito de un compuesto de fórmula (III).

En algunos casos, el individuo es un mamífero. En otros casos o en casos adicionales, el mamífero es un ser humano. En algunos casos, el individuo tiene un trastorno caracterizado por un contenido anormalmente elevado de ácido úrico en el cuerpo del individuo. En otros casos o en casos adicionales, el trastorno se caracteriza por la sobreproducción de ácido úrico, baja excreción de ácido úrico, lisis tumoral o un trastorno de la sangre. En otros casos o en casos adicionales, el trastorno de la sangre es policitemia o metaplasia mieloide. En otros casos o en casos adicionales, el individuo que necesita reducir niveles séricos de ácido úrico sufre de 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 o sarcoidosis.

En otros casos o en casos adicionales, los niveles de ácido úrico se reducen en al menos alrededor de 5%. En otros casos o en casos adicionales, los niveles de ácido úrico se reducen en al menos alrededor de 10%. En otros casos o en casos adicionales, los niveles de ácido úrico se reducen en al menos alrededor de 15%. En otros casos o en casos adicionales, los niveles de ácido úrico se reducen en al menos alrededor de 20%. En otros casos o en casos adicionales, los niveles de ácido úrico se reducen en al menos alrededor de 15%. En otros casos o en casos adicionales, los niveles de ácido úrico se reducen en al menos alrededor de 30%. En otros casos o en casos adicionales, los niveles de ácido úrico se reducen en al menos alrededor de 40%. En otros casos o en casos adicionales, los niveles de ácido úrico se reducen en al menos alrededor de 50%. En otros casos o en casos adicionales, los niveles de ácido úrico se reducen en al menos alrededor de 60%. En otros casos o en casos adicionales, los niveles de ácido úrico se reducen en al menos alrededor de 75%. En otros casos o en casos adicionales, el nivel de ácido úrico en sangre se reduce en al menos alrededor de 0,5 mg/dl. En otros casos o en casos adicionales, el nivel de ácido úrico en sangre se reduce en al menos alrededor de 1 mg/dl. En otros casos o en casos adicionales, el nivel de ácido úrico en sangre se reduce en al menos alrededor de 1,5 mg/dl. En otros casos o en casos adicionales, el nivel de ácido úrico en sangre se reduce en al menos alrededor de 2 mg/dl. En otros casos o en casos adicionales, el nivel de ácido úrico en sangre se reduce en al menos alrededor de 2,5 mg/dl.

En otros casos o en casos adicionales, el tejido u órgano es sangre, suero o plasma.

También se describen composiciones farmacéuticas que comprenden cantidades eficaces de un compuesto descrito aquí o un metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco del mismo. En algunos casos, las composiciones farmacéuticas comprenden además un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunos casos, las composiciones descritas aquí contienen adyuvantes, excipientes, conservantes, agentes para retrasar la absorción, cargas, aglutinantes, absorbentes, tampones, agentes disgregantes, agentes solubilizantes, otros vehículos, otros ingredientes inertes, o sus combinaciones. En algunos casos, la composición farmacéutica está en una forma adecuada para administración oral. En otros casos o en casos adicionales, la composición farmacéutica está en forma de un comprimido, cápsula, pastilla, polvo, formulación 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. En otros casos o en casos adicionales, la composición farmacéutica está en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración individual de dosis precisas. En otros casos o en casos adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I está en el intervalo de alrededor de 0,001 a alrededor de 1000 mg/kg de peso corporal/día. En otros casos o en casos adicionales la cantidad de compuesto de fórmula I está en el intervalo de alrededor de 0,5 a alrededor de 50 mg/kg/día. En otros casos o en casos adicionales la cantidad de compuesto de fórmula I es alrededor de 0,001 a alrededor de 7 g/día. En otros casos o en casos adicionales la cantidad de compuesto de fórmula I es alrededor de 0,002 a alrededor de 6 g/día. En otros casos o en casos adicionales la cantidad de compuesto de fórmula I es

alrededor de 0,005 a alrededor de 5 g/día. En otros casos o en casos adicionales la cantidad de compuesto de fórmula I es alrededor de 0,01 a alrededor de 5 g/día. En otros casos o en casos adicionales la cantidad de compuesto de fórmula I es alrededor de 0,02 a alrededor de 5 g/día. En otros casos o en casos adicionales la cantidad de compuesto de fórmula I es alrededor de 0,05 a alrededor de 2,5 g/día. En otros casos o en casos adicionales la cantidad de compuesto de fórmula I es alrededor de 0,1 a alrededor de 1 g/día. En otros casos o en casos adicionales, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente son más que adecuados. En otros casos o en casos adicionales, se requieren niveles de dosificación por encima del límite superior del intervalo mencionado anteriormente. En otros casos o en casos adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I se administra en una única dosis, una vez al día. En otros casos o en casos adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I se administra en múltiples dosis, más de una vez por día. En otros casos o en casos adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I se administra dos veces al día. En otros casos o en casos adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I se administra tres veces por día. En otros casos o en casos adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I se administra cuatro veces por día. En algunos casos, la composición farmacéutica es para administración a un mamífero. En otros casos o en casos adicionales, el mamífero es ser humano. En otros casos o en casos adicionales, la composición farmacéutica comprende además un vehículo, excipiente y/o adyuvante farmacéutico. En otros casos o en casos adicionales, la composición farmacéutica comprende además al menos un agente terapéutico.

En algunos casos, las composiciones farmacéuticas son útiles para disminuir los niveles de ácido úrico. En otros casos o en casos adicionales, las composiciones farmacéuticas son útiles para reducir hipertensión o sucesos cardiovasculares.

En algunos casos, las composiciones farmacéuticas comprenden

i) un compuesto de fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III) o un metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco del mismo; y

ii) opcionalmente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

En otros casos o en casos adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III) es suficiente para disminuir los niveles de ácido úrico.

En otros casos o en casos adicionales, las composiciones farmacéuticas comprenden

i) un compuesto de fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III) o un metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco del mismo;

ii) un inhibidor de URAT 1, un inhibidor de xantina oxidasa, una xantina deshidrogenasa, un inhibidor de xantina oxidoreductasa, o sus combinaciones; y

iii) opcionalmente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

En otros casos o en casos adicionales, las composiciones farmacéuticas comprenden:

i) un compuesto de fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III) o un metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco del mismo;

ii) alopurinol, febuxostat, FYX-051 (4-(5-piridin-4-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)piridin-2-carbonitrilo), o sus combinaciones; y

iii) opcionalmente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

También se describen composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de edema e hipertensión que también mantienen los niveles de ácido úrico en niveles previos al tratamiento o provocan una disminución en los niveles de ácido úrico, que comprenden:

i) un agente antihipertensivo;

ii) una cantidad de mantenimiento o de reducción del nivel de ácido úrico de un compuesto de fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III) o un metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco del mismo; y

iii) opcionalmente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

También se describen composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de cáncer que también mantienen los niveles de ácido úrico a niveles previos al tratamiento o provocan una disminución en los niveles de ácido úrico, que comprenden:

i) un agente contra el cáncer;

ii) una cantidad de mantenimiento o de reducción del nivel de ácido úrico de un compuesto de fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III) o un metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco del mismo; y

5 iii) opcionalmente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

También se describen composiciones farmacéuticas útiles para reducir los efectos secundarios de la quimioterapia en un individuo con cáncer, que comprenden:

i) una cantidad de mantenimiento o de reducción del nivel de ácido úrico de un compuesto de fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III) o un metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco del mismo; y

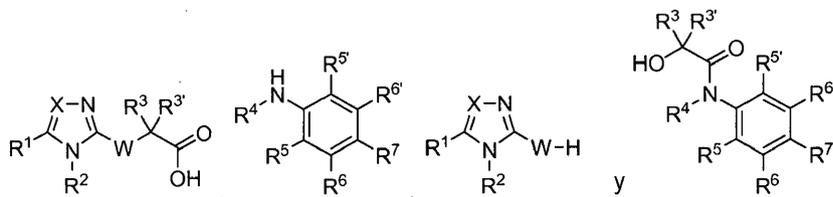
10

ii) opcionalmente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables;

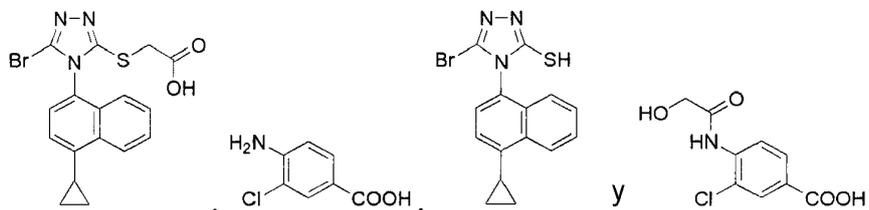
en el que dichos efectos secundarios están relacionados con niveles elevados de ácido úrico.

En algunos casos, las composiciones farmacéuticas comprenden un metabolito de un compuesto de fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III).

15 En algunos casos, el metabolito tiene una estructura seleccionada de:

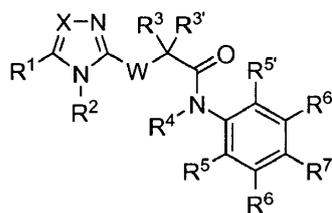


En algunos casos, el metabolito tiene una estructura seleccionada de:



También se describen aquí compuestos de fórmula (I), o un metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, éster, tautómero o profármaco del mismo.

20



Fórmula I

en la que

X es CH o N;

25 W es O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, NH, N(alquilo opcionalmente sustituido), NC(O)(alquilo opcionalmente sustituido) o CH<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup> es H, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, metilo opcionalmente sustituido, etilo opcionalmente sustituido, *n*-propilo opcionalmente sustituido, *i*-propilo opcionalmente sustituido, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>F;

R<sup>3</sup> y R<sup>3'</sup> se seleccionan independientemente de H y alquilo inferior, o R<sup>3</sup> y R<sup>3'</sup>, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo de 4, 5, ó 6 miembros, que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, S y O;

30

R<sup>4</sup> es H, alquilo inferior, alqueno inferior o alquino inferior;

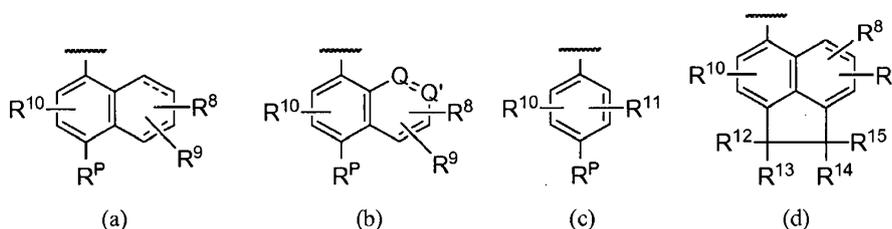
R<sup>5</sup>, R<sup>5'</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente de H, F, Cl, Br, I, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, metilo sustituido, etilo sustituido, *n*-propilo sustituido, *i*-propilo sustituido, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, NH<sub>2</sub>, NHR', NR'R'', OR', SR', C(O)R', CO<sub>2</sub>H, una sal de CO<sub>2</sub>H, COOR', CONH<sub>2</sub>, CONHR', CONR'R'', SO<sub>3</sub>H, una sal de SO<sub>3</sub>H, S(O)<sub>2</sub>R', S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NHR', S(O)<sub>2</sub>NR'R'', arilo o un heterociclo, en los que

R' es H, alquilo de C<sub>1-3</sub>, alquilo de C<sub>1-3</sub> sustituido, en el que dichos sustituyentes se seleccionan de CF<sub>3</sub>, OH, O-alquilo de C<sub>1-3</sub>, CO-alquilo de C<sub>1-3</sub>, COOH, COO-alquilo de C<sub>1-3</sub>, NH<sub>2</sub>, NH-alquilo de C<sub>1-3</sub>, N(alquilo de C<sub>1-3</sub>)(alquilo de C<sub>1-3</sub>), CONH-alquilo de C<sub>1-3</sub>, arilo o un heterociclo;

R'' es H, alquilo de C<sub>1-3</sub>, alquilo de C<sub>1-3</sub> sustituido, en el que dichos sustituyentes se seleccionan de CF<sub>3</sub>, OH, O-alquilo de C<sub>1-3</sub>, CO-alquilo de C<sub>1-3</sub>, COOH, COO-alquilo de C<sub>1-3</sub>, NH<sub>2</sub>, NH-alquilo de C<sub>1-3</sub>, N(alquilo de C<sub>1-3</sub>)(alquilo de C<sub>1-3</sub>), CONH-alquilo de C<sub>1-3</sub>, arilo o un heterociclo; o

R' y R'', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4, 5, ó 6 miembros;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en (a), (b), (c) y (d):



en los que

--- representa un enlace sencillo carbono-carbono o un doble enlace carbono-carbono;

Q y Q' se seleccionan independientemente de N y CH;

R<sup>P</sup> es metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclopropilmetilo;

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente de H, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CFH<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>H, etilo, *i*-propilo, ciclopropilo, metoxi, OH, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> y NHCH<sub>3</sub>;

R<sup>11</sup> es Cl, Br, I, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, metoxi, *i*-propilo, ciclopropilo, *tert*-butilo, ciclobutilo o metilo; y

R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son independientemente H o metilo.

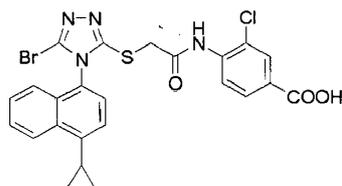
En algunos casos, X es CR<sup>x</sup> o N, en el que R<sup>x</sup> es H, alquilo inferior, o alquilo inferior sustituido.

En algunos casos, R<sup>2</sup> es (a). En otros casos o en casos adicionales, R<sup>2</sup> es (b). En otros casos o en casos adicionales, R<sup>2</sup> es (c). En otros casos o en casos adicionales, R<sup>2</sup> es (d).

En otros casos o en casos adicionales, R<sup>P</sup> es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En otros casos o en casos adicionales, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son H. En otros casos o en casos adicionales, R<sup>2</sup> es (a) y R<sup>P</sup> es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En otros casos o en casos adicionales, R<sup>2</sup> es (a), R<sup>P</sup> es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, y R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son H.

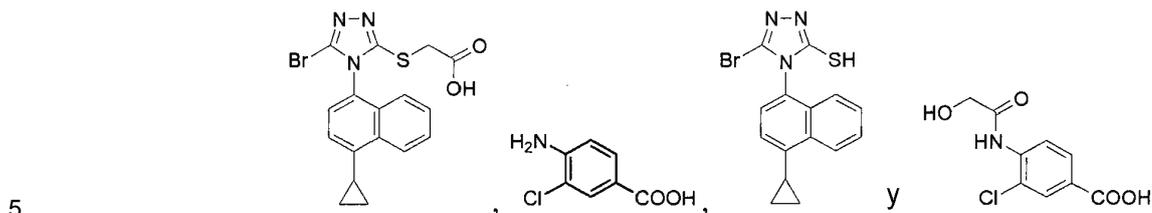
En algunos casos, X es N. En otros casos o en casos adicionales, X es CH. En otros casos o en casos adicionales, X es alquilo de C inferior. En algunos casos, W es O. En otros casos o en casos adicionales, W es S. En algunos casos, R<sup>1</sup> es Cl, Br, I, metilo, etilo, *n*-propilo o *i*-propilo. En algunos casos, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> y R<sup>4</sup> son H. En otros casos o en casos adicionales, X es N; W es O o S; R<sup>1</sup> es Cl, Br o I, y R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> y R<sup>4</sup> son H. En algunos casos, R<sup>5</sup> es Cl, Br o I. En algunos casos, R<sup>6</sup> es H. En otros casos o en casos adicionales, R<sup>5</sup> es Cl, Br o I, y R<sup>6</sup> es H. En otros casos o en casos adicionales, R<sup>7</sup> es CO<sub>2</sub>H, una sal de CO<sub>2</sub>H o COOR', y R<sup>6</sup> es H. En otros casos o en casos adicionales, R<sup>5</sup> es Cl, Br o I, R<sup>7</sup> es CO<sub>2</sub>H, una sal de CO<sub>2</sub>H o COOR' y R<sup>6</sup> es H. En otros casos o en casos adicionales, R<sup>5</sup> es Cl, R<sup>7</sup> es CO<sub>2</sub>H, una sal de CO<sub>2</sub>H, y R<sup>6</sup> es H. En otros casos o en casos adicionales, X es N, W es O o S, R<sup>1</sup> es Cl, Br o I, R<sup>3</sup> es H, R<sup>4</sup> es H, R<sup>5</sup> es Cl, Br o I, R<sup>6</sup> es H y R<sup>7</sup> es CO<sub>2</sub>H, una sal de CO<sub>2</sub>H o COOR'.

En algunos casos, el compuesto de fórmula (I) es ácido 4-(2-(5-bromo-4-(1-ciclopropilnaftalen-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetamido)-3-clorobenzoico o un metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco del mismo:

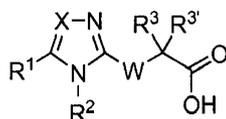


En algunos casos, el compuesto de fórmula (I) es un metabolito de ácido 4-(2-(5-bromo-4-(1-ciclopropilnaftalen-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetamido)-3-clorobenzoico.

En otros casos o en casos adicionales, el metabolito tiene una estructura seleccionada de:



Se describen aquí compuestos de fórmula (III), o un metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, éster, tautómero o profármaco del mismo:



Fórmula (III)

10 en la que

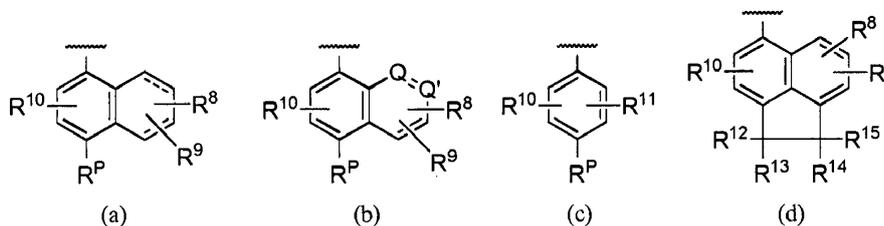
X es CH o N;

W es O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, NH, N(alquilo opcionalmente sustituido), NC(O)(alquilo opcionalmente sustituido) o CH<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup> es H, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, metilo opcionalmente sustituido, etilo opcionalmente sustituido, *n*-propilo opcionalmente sustituido, *i*-propilo opcionalmente sustituido, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>F;

15 R<sup>3</sup> y R<sup>3'</sup> se seleccionan independientemente de H y alquilo inferior, o R<sup>3</sup> y R<sup>3'</sup>, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo de 4, 5, ó 6 miembros, que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, S y O;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en (a), (b), (c) y (d):



20 en las que

--- representa un enlace sencillo carbono-carbono o un doble enlace carbono-carbono;

Q y Q' se seleccionan independientemente de N y CH;

R<sup>P</sup> es metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclopropilmetilo;

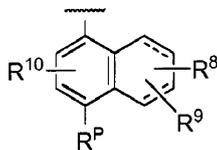
25 R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente de H, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CFH<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>H, etilo, *i*-propilo, ciclopropilo, metoxi, OH, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> y NHCH<sub>3</sub>;

R<sup>11</sup> es Cl, Br, I, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, metoxi, *i*-propilo, ciclopropilo, *terc*-butilo, ciclobutilo o metilo; y

R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son independientemente H o metilo.

En algunos casos, X es N. En otros casos, W es S o O.

En un caso, R<sup>2</sup> es (a)



En un caso, - - - - representa un doble enlace carbono-carbono. En algunos casos, R<sup>P</sup> es ciclopropilo.

5 En algunos casos, X es N; W es S; y R<sup>1</sup> es Cl, Br, I, metilo opcionalmente sustituido, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>F.

En algunos casos, R<sup>3</sup> y R<sup>3'</sup> no son H. En un caso, R<sup>3</sup> y R<sup>3'</sup> son H.

En algunos casos, R<sup>3</sup> y R<sup>3'</sup>, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo de 4, 5, ó 6 miembros, que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, S y O. En algunos otros casos, R<sup>3</sup> y R<sup>3'</sup>, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo de 4, 5, ó 6 miembros.

10 En un caso, se proporciona aquí un compuesto de fórmula (II), en el que el compuesto de fórmula (II) es un 3-sustituido-5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol, en el que el sustituyente en la posición 3 es -R<sup>B</sup>, o sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o tautómero del mismo:

en el que,

15 R<sup>B</sup> es -SCH<sub>2</sub>C(=O)R<sup>1a</sup>, -SCH<sub>2</sub>-tetrazolilo, -SCH<sub>2</sub>C(=O)N-HOH, -SCH<sub>2</sub>C(=O)O-alquilo-OC(=O)R<sup>3a</sup>, -SCH<sub>2</sub>C(=O)O-alquilo-OC(=O)OR<sup>3a</sup>, -SCH<sub>2</sub>C(=O)O-alquilo-OC(=O)NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, o -SCH<sub>2</sub>C(O-alquilo)<sub>3</sub>;

R<sup>1a</sup> es OR<sup>2a</sup>, SR<sup>3a</sup>, NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, al menos un aminoácido, un péptido, un lípido, un fosfolípido, un glucósido, un nucleósido, un nucleótido, oligonucleótido, polietilenglicol, o una combinación de los mismos, en los que

20 R<sup>2a</sup> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido, alquilo de C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; o

R<sup>2a</sup> es un catión farmacéuticamente aceptable; o

R<sup>2a</sup> es -[C(R<sup>5a</sup>)(R<sup>5b</sup>)]<sub>m</sub>R<sup>5c</sup>;

25 R<sup>3a</sup> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido; o

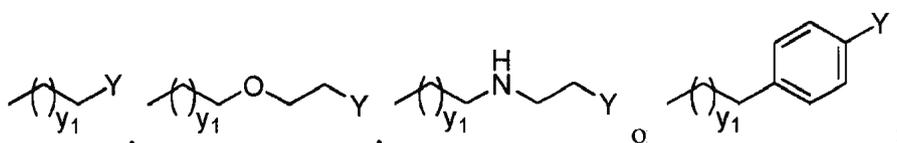
R<sup>3a</sup> es -[C(R<sup>5a</sup>)(R<sup>5b</sup>)]<sub>n</sub>R<sup>5c</sup>;

R<sup>4a</sup> es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

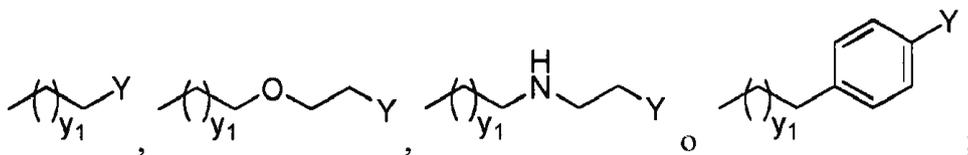
30 R<sup>4b</sup> es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; o

R<sup>4b</sup> es -[C(R<sup>5a</sup>)(R<sup>5b</sup>)]<sub>n</sub>R<sup>5c</sup>;

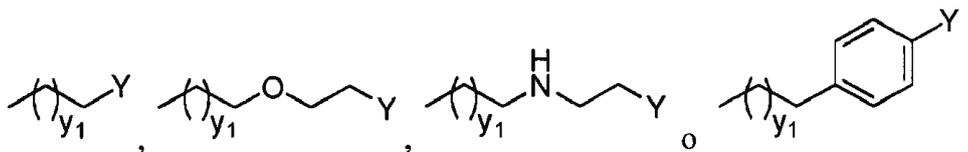
35 cada R<sup>5a</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, al menos un aminoácido, un péptido, un lípido, un fosfolípido, un glucósido, un nucleósido, un nucleótido, oligonucleótido, polietilenglicol, -L-OH, -L-SH, -L-NH<sub>2</sub>, -L-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido, -L-alquilo de C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> opcionalmente sustituido, L-alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido, L-alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido, L-heteroalquilo de C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido, -L-cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido, L-cicloalqueno de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido, -L-heterocicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido, -L-haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, -L-alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, -L-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amina opcionalmente sustituida, -L-di-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amina opcionalmente sustituida, -L-arilo de C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido, -L-heteroarilo de C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido,



5 cada R<sup>5b</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, al menos un aminoácido, un péptido, un lípido, un fosfolípido, un glucósido, un nucleósido, un nucleótido, oligonucleótido, polietilenglicol, -L-OH, -L-SH, -L-NH<sub>2</sub>, -L-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido, -L-alquilo de C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> opcionalmente sustituido, L-alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido, L-alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido, L-heteroalquilo de C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido, -L-cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido, L-cicloalquenilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido, -L-heterocicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido, -L-haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, -L-alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, -L-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amina opcionalmente sustituida, -L-di-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amina opcionalmente sustituida, -L-arilo de C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido,



15 R<sup>5c</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, al menos un aminoácido, un péptido, un lípido, un fosfolípido, un glucósido, un nucleósido, un nucleótido, oligonucleótido, polietilenglicol, -L-OH, -L-SH, -L-NH<sub>2</sub>, -L-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido, -L-alquilo de C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> opcionalmente sustituido, L-alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido, L-alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido, L-heteroalquilo de C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido, -L-cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido, L-cicloalquenilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido, -L-heterocicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido, -L-haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, -L-alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, -L-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amina opcionalmente sustituida, -L-di-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amina opcionalmente sustituida, -L-arilo de C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido, -L-heteroarilo de C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido,



en los que L es un enlace, -C(O)-, -S(O), o -S(O)<sub>2</sub>;

y<sub>1</sub> es 0, 1, 2 ó 3;

Y es OH, OMe, COOH, SO<sub>3</sub>H, OSO<sub>3</sub>H, OS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, P(O)(OH)<sub>2</sub>, OP(O)(OH)<sub>2</sub>, OP(O)(OH)(O-alquilo de C<sub>1-4</sub>) o NY<sup>2</sup>Y<sup>3</sup>Y<sup>4</sup>; en el que

Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o metilo; o

Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de cinco o seis miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno o un segundo átomo de nitrógeno; e

Y<sup>4</sup> es un par de electrones o un átomo de oxígeno;

m es 1, 2, 3, ó 4;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10.

en los que cuando R<sup>2a</sup> es -[C(R<sup>5a</sup>)(R<sup>5b</sup>)]<sub>m</sub>R<sup>5c</sup>, entonces al menos uno de R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> y R<sup>5c</sup> no es hidrógeno.

En algunos casos, R<sup>1a</sup> es al menos un aminoácido. En algunos casos, R<sup>1a</sup> es un péptido. En algunos casos, R<sup>1a</sup> es un lípido. En algunos casos, R<sup>1a</sup> es un fosfolípido. En algunos casos, R<sup>1a</sup> es un glucósido. En algunos casos, R<sup>1a</sup> es un nucleósido. En algunos casos, R<sup>1a</sup> es un nucleótido. En algunos casos, R<sup>1a</sup> es polietilenglicol.

35 En algunos casos, R<sup>1a</sup> es una combinación de uno o más grupos seleccionados de al menos un aminoácido, un péptido, un lípido, un fosfolípido, un glucósido, un nucleósido, un nucleótido, oligonucleótido, y polietilenglicol. En algunos casos, el uno o más grupos R<sup>1a</sup> están unidos covalentemente. En algunos casos, el uno o más grupos R<sup>1a</sup> forman un conjugado.

En algunos casos, R<sup>1a</sup> es OR<sup>2a</sup>.

40 En algunos casos, R<sup>2a</sup> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o alquilo de C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido. En algunos casos, R<sup>2a</sup> es un catión farmacéuticamente aceptable. En algunos casos, R<sup>2a</sup> es un catión farmacéuticamente aceptable seleccionado de Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>++</sup>, Ca<sup>++</sup> y una amina protonada.

En algunos casos,  $R^{2a}$  es  $-[C(R^{5a})(R^{5b})]_m R^{5c}$ ; m es 1, 2, 3, 4; y en el que al menos uno de  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  y  $R^{5c}$  no es hidrógeno. En algunos casos,  $R^{5a}$  es hidrógeno,  $R^{5b}$  es hidrógeno y  $R^{5c}$  no es hidrógeno.

En algunos casos,  $R^{5c}$  es al menos un aminoácido, un péptido, un lípido, un fosfolípido, un glucósido, un nucleósido, un nucleótido, oligonucleótido, o polietilenglicol.

5 En algunos casos,  $R^{1a}$  es  $SR^{3a}$ . En algunos casos,  $R^{3a}$  es alquilo de  $C_1$ - $C_{10}$  opcionalmente sustituido.

En algunos casos,  $R^{3a}$  es  $-[C(R^{5a})(R^{5b})]_n R^{5c}$ .

En algunos casos,  $R^{5a}$  es hidrógeno,  $R^{5b}$  es hidrógeno y  $R^{5c}$  no es hidrógeno. En algunos casos,  $R^{5c}$  es al menos un aminoácido, un péptido, un lípido, un fosfolípido, un glucósido, un nucleósido, un nucleótido, oligonucleótido, o polietilenglicol.

10 En algunos casos,  $R^{1a}$  es  $NR^{4a}R^{4b}$ .

En algunos casos,  $R^{4a}$  es hidrógeno. En algunos casos,  $R^{4b}$  es alquilo opcionalmente sustituido.

En algunos casos,  $R^{4b}$  es  $-[C(R^{5a})(R^{5b})]_n R^{5c}$ .

En algunos casos,  $R^{5a}$  es hidrógeno,  $R^{5b}$  es hidrógeno y  $R^{5c}$  no es hidrógeno. En algunos casos,  $R^{5c}$  es al menos un aminoácido, un péptido, un lípido, un fosfolípido, un glucósido, un nucleósido, un nucleótido, oligonucleótido, o polietilenglicol.

15

En algunos casos,  $R^3$  es  $-SCH_2C(=O)R^{1a}$ ,  $-SCH_2$ -tetrazolilo,  $-SCH_2C(=O)NHOH$ ,  $-SCH_2C(=O)O$ -alquilo- $OC(=O)R^{3a}$ ,  $-SCH_2C(=O)O$ -alquilo- $OC(=O)OR^{3a}$ ,  $-SCH_2C(=O)O$ -alquilo- $OC(=O)NR^{4a}R^{4b}$ , o  $-SCH_2C(O$ -alquilo) $_3$ ;

$R^{1a}$  es  $OR^{2a}$ ,  $NR^{4a}R^{4b}$ , al menos un aminoácido, un péptido, o un glucósido;

20

$R^{2a}$  es alquilo de  $C_1$ - $C_4$  sustituido, alquilo de  $C_5$ - $C_{10}$  opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; o

$R^{2a}$  es un catión farmacéuticamente aceptable;

$R^{3a}$  es hidrógeno, alquilo de  $C_1$ - $C_{10}$  opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido;

25

$R^{4a}$  es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

$R^{4b}$  es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

30

En algunos casos,  $R^B$  es  $-SCH_2C(=O)R^{1a}$ . En algunos casos,  $R^B$  es  $-SCH_2C(=O)$ -al menos un aminoácido. En algunos casos,  $R^B$  es  $-SCH_2C(=O)$ -lisina. En algunos casos,  $R^B$  es  $-SCH_2C(=O)$ -glucósido. En algunos casos,  $R^B$  es  $-SCH_2C(=O)O$ -glucurónido. En algunos casos,  $R^B$  es  $-SCH_2$ -tetrazolilo. En algunos casos,  $R^B$  es  $-SCH_2C(=O)NHOH$ . En algunos casos,  $R^B$  es  $-SCH_2C(=O)O$ -alquilo- $OC(=O)R^{3a}$ . En algunos casos,  $R^B$  es  $-SCH_2C(=O)O$ - $CH_2$ - $OC(=O)R^{3a}$ . En algunos casos,  $R^B$  es  $-SCH_2C(=O)O$ - $CH(CH_3)$ - $OC(=O)R^{3a}$ . En algunos casos,  $R^B$  es  $-SCH_2C(=O)O$ - $CH_2$ - $OC(=O)OR^{3a}$ . En algunos casos,  $R^B$  es  $-SCH_2C(=O)O$ - $CH(CH_3)$ - $OC(=O)OR^{3a}$ . En un caso,  $R^B$  es  $-SCH_2C(O$ -alquilo) $_3$ .

35

En un caso,  $R^{1a}$  es  $OR^{2a}$ . En otro caso,  $R^{1a}$  es  $NR^{4a}R^{4b}$ .

Se describe aquí un método para disminuir niveles de ácido úrico en uno o más tejidos u órganos, sangre, suero, orina, o sus combinaciones, de un individuo que necesita disminuir niveles de ácido úrico, que comprende administrar al individuo una cantidad reductora del nivel de ácido úrico de:

40

(i) un compuesto de fórmula (I); o

(ii) un compuesto de fórmula (II); o

(iii) un compuesto de fórmula (III); o

(iv) una combinación de los mismos.

45

En un caso, la reducción en los niveles de ácido úrico da como resultado una reducción en hipertensión o sucesos cardiovasculares.

En un caso, el método comprende administrar uno o más metabolitos de un compuesto de fórmula (I).

En un caso, el compuesto de fórmula (I) es ácido 4-(2-(5-bromo-4-(1-ciclopropilnaftalen-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetamido)-3-clorobenzoico, o un metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, éster, tautómero o profármaco del mismo.

5 En un caso, el compuesto de fórmula (III) es ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético o un metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, éster, tautómero o profármaco del mismo.

En algunos casos, el método comprende administrar un compuesto de fórmula (III), o un metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, éster, tautómero o profármaco del mismo al individuo.

10 En algunos casos, el método comprende administrar un compuesto de fórmula (II), en el que el compuesto de fórmula (II) es un 3,5-disustituido-4-(4-R<sup>C</sup>-naftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol, en el que el sustituyente en la posición 3 es -R<sup>B</sup> y el sustituyente en la posición 5 es -R<sup>A</sup>, o un metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, éster, tautómero o profármaco del mismo al individuo.

15 En algunos casos, el método comprende administrar un compuesto de fórmula (II), en el que el compuesto de fórmula (II) es un 3-sustituido-4-(4-ciclopropil-naftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol en el que el sustituyente en la posición 3 es -R<sup>B</sup>, o un metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, éster, tautómero o profármaco del mismo al individuo.

En algunos casos, el método comprende administrar un compuesto de fórmula (I), o un metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, éster, tautómero o profármaco del mismo al individuo.

20 Se describe aquí un método para tratar o prevenir una afección caracterizada por niveles tisulares u orgánicos anormales de ácido úrico en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de:

- (i) un compuesto de fórmula (I); o
- (ii) un compuesto de fórmula (II); o
- (iii) un compuesto de fórmula (III); o
- (iv) una combinación de los mismos.

25 En algunos casos, 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.

30 En un caso, la afección es gota. En algunos casos, el método comprende además administrar un agente adicional eficaz para el tratamiento de la gota. En algunos casos, el agente adicional es alopurinol, febuxostat, FYX-051 (4-(5-piridin-4-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)piridin-2-carbonitrilo), o sus combinaciones.

Se describe aquí un método para tratar o prevenir cáncer que también mantiene niveles de ácido úrico a niveles previos al tratamiento o provoca una disminución en los niveles de ácido úrico, que comprende administrar:

- 35 a) una cantidad eficaz de un agente contra el cáncer;
- b) una cantidad de mantenimiento o de reducción del nivel de ácido úrico de
- (i) un compuesto de fórmula (I); o
  - (ii) un compuesto de fórmula (II); o
  - (iii) un compuesto de fórmula (III); o
- 40 (iv) una combinación de los mismos.

En un caso, se proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- (i) un compuesto de fórmula (I); o
  - (ii) un compuesto de fórmula (II); o
  - (iii) un compuesto de fórmula (III); o
- 45 (iv) una combinación de (i), (ii) y (iii); y

(iv) opcionalmente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

En algunos casos, la composición farmacéutica comprende además alopurinol, febuxostat, FYX-051 (4-(5-piridin-4-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)piridin-2-carbonitrilo), o sus combinaciones.

5 A lo largo de la memoria descriptiva, los grupos y sus sustituyentes se escogen por un experto en el campo para proporcionar restos y compuestos estables.

La invención es como se expone en las reivindicaciones anejas. Se obtendrá una comprensión mejor de las características y ventajas de la presente descripción mediante la referencia a la siguiente descripción detallada que expone ilustraciones, en la que se utilizan los principios descritos aquí, y los dibujos que se acompañan, de los cuales:

10 la Figura 1 representa niveles séricos de ácido úrico (mg/dl) 0, 3, 7 y 14 días después de administrar ácido 4-(2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetamido)-3-clorobenzoico, sal potásica, en seres humanos a dosis de 300 mg, 400 mg o 500 mg b.i.d. (dos veces al día)

15 la Figura 2 representa niveles séricos de ácido úrico ( $\mu\text{mol/l}$ ) 0, 3, 7 y 14 días después de administrar ácido 4-(2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetamido)-3-clorobenzoico, sal potásica, en seres humanos a dosis de 300 mg, 400 mg o 500 mg b.i.d. (dos veces al día)

la Figura 3 representa el cambio en los niveles séricos de ácido úrico (mg/dl) 3, 7 y 14 días después de administrar ácido 4-(2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetamido)-3-clorobenzoico, sal potásica, en seres humanos a dosis de 300 mg, 400 mg o 500 mg b.i.d.

20 la Figura 4 representa el cambio en los niveles séricos de ácido úrico ( $\mu\text{mol/l}$ ) 3, 7 y 14 días después de administrar ácido 4-(2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetamido)-3-clorobenzoico, sal potásica, en seres humanos a dosis de 300 mg, 400 mg o 500 mg b.i.d.

la Figura 5 representa el cambio en los niveles séricos de ácido úrico ( $\mu\text{mol/l}$ ) por día de tratamiento después de administrar ácido 4-(2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetamido)-3-clorobenzoico, sal potásica, en seres humanos a dosis de 300 mg, 400 mg o 500 mg b.i.d.

25 la Figura 6 representa el incremento la producción diaria de ácido úrico tras la administración oral de disolución de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético.

La invención se expone en las reivindicaciones anejas. Se obtendrá una comprensión mejor de las características y ventajas de la presente invención mediante la referencia a la siguiente descripción detallada que expone ilustraciones, en la que se utilizan los principios de la invención.

30 Aunque se han mostrado y descrito aquí casos preferidos de la presente invención, será obvio para los expertos en la técnica que tales casos se proporcionan solamente a título de ejemplo. Ahora se les ocurrirá a los expertos en la técnica numerosas variaciones, cambios y sustituciones sin separarse de la invención. Se debería entender que, a la hora de poner en práctica la invención, se pueden emplear diversas alternativas a los casos de la invención descritos 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.

35 Los encabezamientos de las secciones usados aquí son solamente para fines organizativos, y no se deben de interpretar como limitantes de la materia objeto descrita.

Cierta terminología química

40 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.

45 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.

50 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.

5 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.

10 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.

15 En algunos casos, los compuestos presentados aquí poseen uno o más estereocentros. En algunos casos, el estereocentro está en la configuración R, la configuración S, o sus combinaciones. En algunos casos, los compuestos presentados aquí poseen uno o más dobles enlaces. En algunos casos, 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

20

25 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.

30 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.

35 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

40

45 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).

50 Como se usa aquí,  $\text{C}_1\text{-C}_x$  incluye  $\text{C}_1\text{-C}_2$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_3$  ...  $\text{C}_1\text{-C}_x$ . A título de ejemplo solamente, un grupo designado como " $\text{C}_1\text{-C}_4$ " 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  $\text{C}_1\text{-C}_2$  y  $\text{C}_1\text{-C}_3$ . De este modo, a título de ejemplo solamente, "alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_4$ " 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

55

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, alquenilo o alquinilo, (es decir, "alquilo inferior", "alquenilo inferior" o "alquinilo inferior") se refiere a un monorradicar 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 “hetero”, 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 casos en los 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 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” o “alquilo de C<sub>1-6</sub>”, 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 “alquileo” 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 (-CH<sub>2</sub>-), etileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), propileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), isopropileno (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-) y similares.
- El término “alqueno”, 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=CH<sub>2</sub>), 1-propenilo (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), isopropenilo [-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>], butenilo, 1,3-butadienilo y similares. Siempre que aparezca aquí, un intervalo numérico tal como “alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>” o “alqueno de C<sub>2-6</sub>” significa que el grupo alqueno 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 “alqueno”, en la que no se designa ningún intervalo numérico.
- El término “alquenoileno”, como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un dirradical derivado del monorradical alquenoileno definido anteriormente. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etenileno (-CH=CH-), los isómeros de propenileno (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>CH=CH- y -C(CH<sub>3</sub>)=CH-) y similares.
- El término “alquino”, 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 “alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>” o “alquino de C<sub>2-6</sub>”, significa que el grupo alquino 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 “alquino”, en la que no se designa ningún intervalo numérico.
- El término “alquinoileno”, como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un dirradical derivado del monorradical alquinoileno definido anteriormente. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinileno (-C≡C-), propargileno (-CH<sub>2</sub>-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, alqueno y alquino.
- Los términos “heteroalquilo”, “heteroalqueno” y “heteroalquino”, como se usan aquí, solos o en combinación, se refieren a estructuras de alquilo, alqueno y alquino 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)<sub>2</sub>-, -O-P(O)<sub>2</sub>-, -P(O)<sub>2</sub>-O-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -SnH<sub>2</sub>- y similares.

5 Los términos “haloalquilo”, “haloalqueno” y “haloalquino”, como se usan aquí, solos o en combinación, se refieren a grupos alquilo, alqueno y alquino 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 algunos casos, dos o más átomos de hidrógeno se pueden sustituir por átomos de halógeno que son iguales entre sí (por ejemplo, difluorometilo); en otros casos, 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  
10 limitantes de grupos haloalquilo son fluorometilo y bromoetilo. Un ejemplo no limitante de un grupo haloalqueno es bromoetenilo. Un ejemplo no limitante de un grupo haloalquino es cloroetinilo.

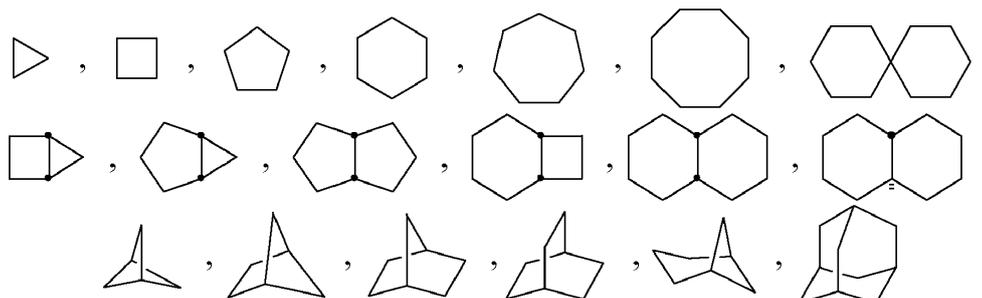
15 El término “perhalo”, como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a grupos en los que todos los átomos de hidrógeno están sustituidos por fluoros, cloros, bromos, yodos, o sus combinaciones. De este modo, como ejemplo no limitante, el término “perhaloalquilo” se refiere a un grupo alquilo,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

20 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.  
25

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.  
30

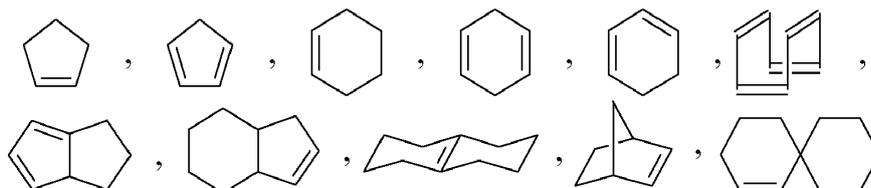
El término “condensado”, como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a estructuras cíclicas en las que dos o más anillos comparten uno o más enlaces.

35 El término “cicloalquilo”, como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un anillo de monorradical 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 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>” o “cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>”, 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 término 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:  
40  
45



50 y similares.

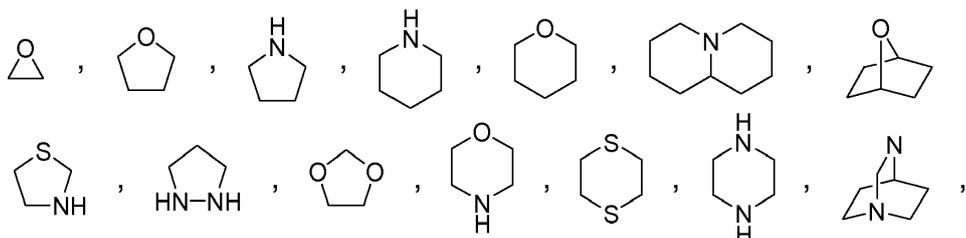
El término “cicloalqueno”, como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un anillo monorradicálico, no aromático, hidrocarbonado, opcionalmente sustituido, que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono y de tres a alrededor de veinte átomos de carbono anulares, tres a alrededor de doce átomos 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:

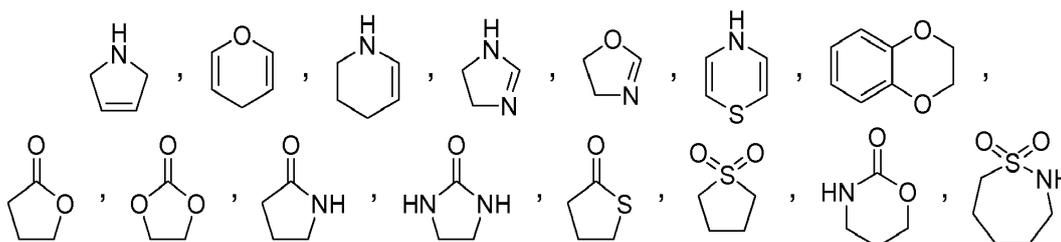


y similares.

Los términos “alíciclico” 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 cicloalqueno.

Las expresiones “heterocíclico no aromático” y “heteroalíciclico”, como se usan aquí, solas o en combinación, se refieren a monorradicales 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 casos en los 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 ciertos casos, los heterociclos no aromáticos contienen uno o más grupos carbonilo o tiocarbonilo, tal como, por ejemplo, grupos que contienen oxo y tío. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, dihydrofuranilo, tetrahydrothienilo, tetrahydropiranilo, dihydropiranilo, tetrahydrothiopyranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioanilo, piperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahydropyridinilo, 2-pyrrolinilo, 3-pyrrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihydropiranilo, dihydrothienilo, dihydrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo y quinolinilo. Los ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo, también denominados heterociclos no aromáticos, incluyen:





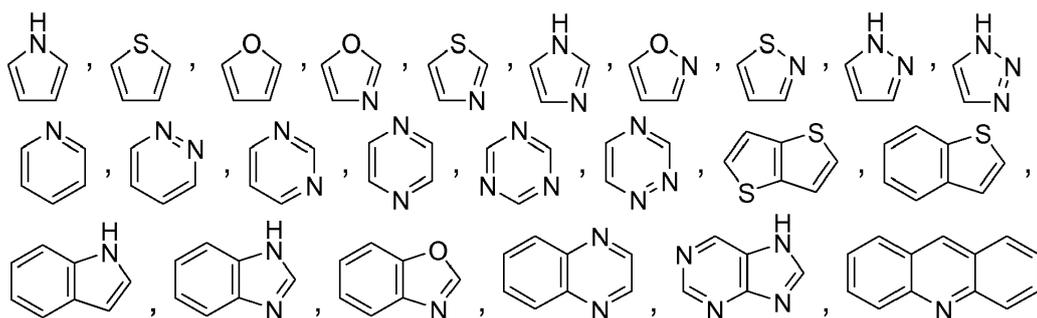
y similares. Las expresiones también incluyen todas las formas anulares de los carbohidratos, incluyendo, pero sin limitarse a, los monosacáridos, los disacáridos y los oligosacáridos.

5 El término "aromático", como se usa aquí, se refiere a una resto anular plano, cíclico o policíclico, que tiene un sistema de electrones  $\pi$  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, 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 aquellos anillos que contienen uno o más heteroátomos (*por ejemplo*, piridina).

15 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 aromáticos, en el que la 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.

20 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.

25 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 casos en los 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 o todos sus átomos de carbono, y/o cualquiera o 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 bipyridinilo. Otros ejemplos de heteroarilos incluyen, sin limitación, furanilo, tienilo, oxazolilo, acridinilo, fenazinilo, 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 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.

- 5 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 heteroalícicilo y heteroarilo. Aquí, siempre que se indique el número de átomos de carbono en un heterociclo (por ejemplo, heterociclo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), al menos un átomo no de carbono (el heteroátomo) debe estar presente en el anillo. Las designaciones tales como “heterociclo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” 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.

20 El término “carbociclilo”, como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere colectivamente a grupos alicíclico 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.

Los términos “halógeno”, “halo” o “haluro”, como se usan aquí, solos o en combinación, se refieren a fluro, cloro, bromo y yodo.

El término “hidroxi”, como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere al monorradical -OH.

El término “ciano”, como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere al monorradical -CN.

30 El término “cianometilo”, como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere al monorradical -CH<sub>2</sub>CN.

El término “nitro”, como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere al monorradical -NO<sub>2</sub>.

El término “oxi”, como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere al dirradical -O-.

El término “oxo”, como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere al dirradical =O.

35 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)-.

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.

40 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 al dirradical -S(=O)-.

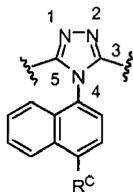
El término “sulfonilo”, como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere al dirradical -S(=O)<sub>2</sub>-.

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

Los términos “sulfamida”, “sulfamido” y “sulfamidilo”, como se usan aquí, solos o en combinación, se refieren a los grupos dirradicales -NH-S(=O)<sub>2</sub>-NH-.

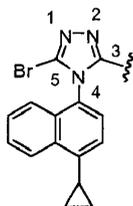
- 5 Se ha de entender que en casos en los que se usen dos o más radicales en sucesión para definir un sustituyente unido a una estructura, el primer radical nombrado se considera que es el terminal y el último radical nombrado se considera que está unido a la estructura en cuestión. De este modo, por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

Como se usa aquí, 3,5-disustituido-4-(4-R<sup>C</sup>-naftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol” se refiere a:



10

Como se usa aquí, 3-sustituido-5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol” se refiere a:



15

El término “natural”, como se usa aquí, se refiere a un grupo o compuesto que está presente en o se produce de forma natural.

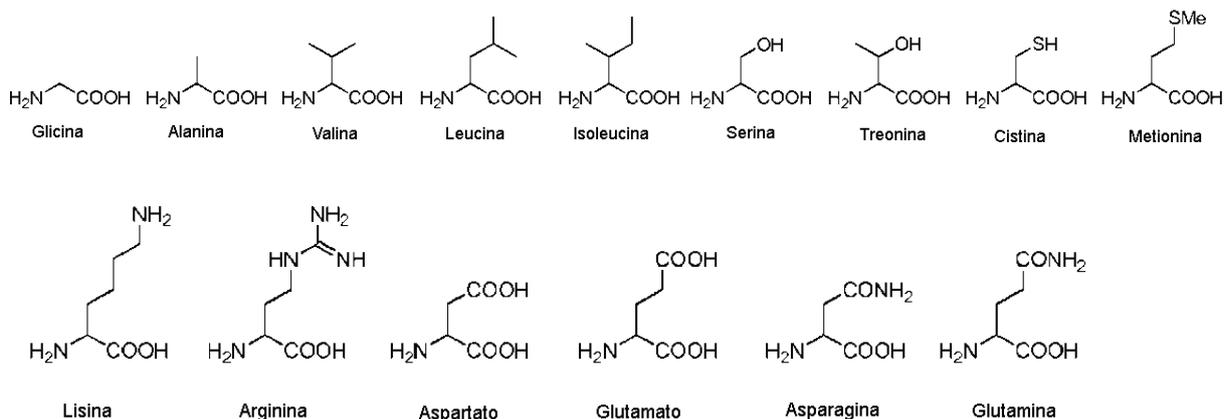
El término “innatural” o “no natural” se refiere a un grupo o compuesto que no está presente en o no se produce de forma natural. Un grupo o compuesto “innatural” o “no natural” se produce típicamente mediante intervención humana. Un grupo o compuesto “innatural” o “no natural” es artificial.

20

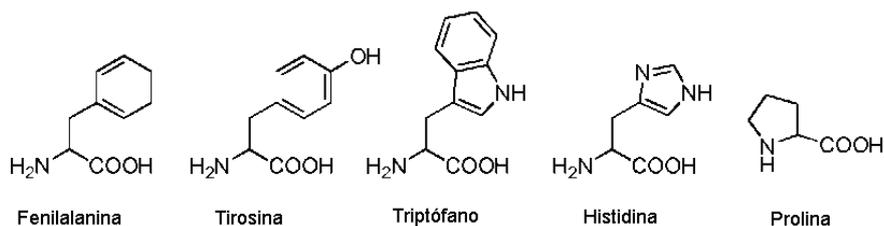
El término “aminoácido”, como se usa aquí, se refiere a un grupo o compuesto que consiste en un grupo amino, un grupo carboxilo, un átomo de H y un grupo R distintivo (o cadena lateral). “Aminoácido” incluye,  $\alpha$ -aminoácidos,  $\beta$ -aminoácidos,  $\delta$ -aminoácidos, y  $\gamma$ -aminoácidos. Los  $\alpha$ -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  $\alpha$ . “Aminoácido” incluye aminoácidos naturales, aminoácidos no naturales, análogos de aminoácidos, miméticos de aminoácidos, y similares.

25

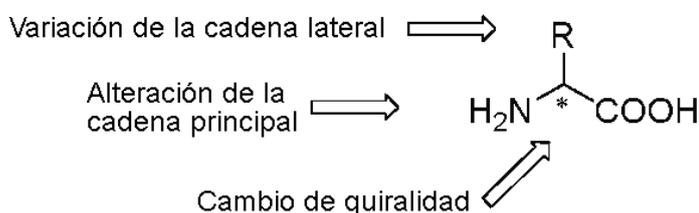
En un caso, el término “aminoácido” se refiere a uno de los veinte aminoácidos de origen natural (es decir,  $\alpha$ -aminoácidos), como se muestran más abajo. Los aminoácidos consisten en un grupo amino, un grupo carboxilo, un átomo de H y un grupo distintivo R (o cadena lateral), todos los cuales están enlazados a un átomo de carbono  $\alpha$ . Como resultado de contener tres grupos diferentes en el átomo carbono  $\alpha$ , 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.



30



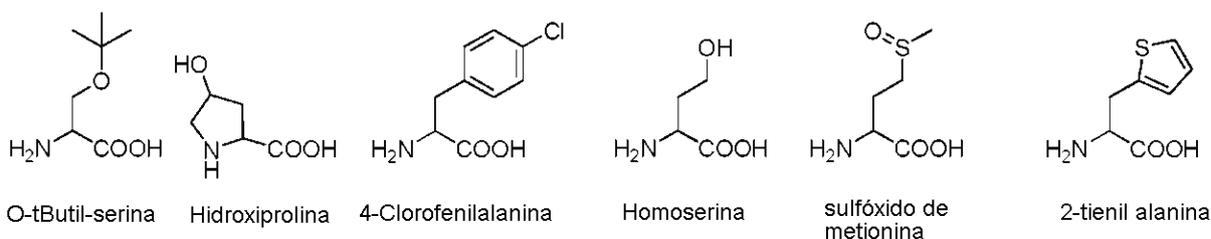
5 En otro caso, el aminoácido es un “aminoácido innatural”, “aminoácido no natural”, “análogo de aminoácido”, “mimético de aminoácido”. “Aminoácido innatural”, “aminoácido no natural”, “análogo de aminoácido”, “mimético de aminoácido” y similares, como se usan aquí, se refieren a un aminoácido que no 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, o alteraciones a, la columna principal amino-CH-carboxilo; *D*-enantiómeros; combinaciones de los mismos y similares.



10 Estos términos también incluyen, pero no se limitan a, aminoácidos que aparecen de forma natural pero no se incorporan de forma natural en una cadena polipeptídica en crecimiento, tal como, aunque no 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.

15

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.



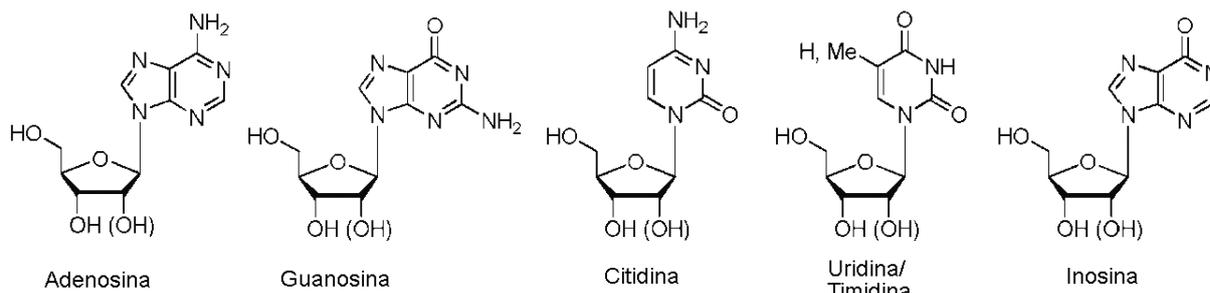
20 Los ejemplos ilustrativos de alteraciones de la cadena principal incluyen, aunque no se limitan a,  $\beta$ -aminoácidos tales como  $\beta$ -alanina, homoprolina, alquilación del grupo amino, sustitución en el átomo de carbono  $\alpha$ , tiocarboxilos, y similares.



25 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 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), etinileno (-CH=CH-), cetometileno (-C(=O)CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>C(=O)-), aminometileno (-CH<sub>2</sub>-NH- o -NH-CH<sub>2</sub>-), metiléneter (-CH<sub>2</sub>-O- u -O-CH<sub>2</sub>-), tioéter (-CH<sub>2</sub>-S- o -S-CH<sub>2</sub>-), tioamida (-C(=S)NH- o -NH-C(=S)-), éster (-C(=O)O- u OC(=O)-), tetrazol, tiazol y similares.

“Nucleósido” es una glucosilamina 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, guanosina, 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 caso, el lípido 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 araquidónico.

“Fosfolípido” es un tipo de lípido 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, glicerofosfolípido, 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, fosfatidilmiinositol 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.

“Glucósido”, como se usa aquí, se refiere a un grupo que comprende cualquier azúcar hidrófilo (por ejemplo, sacarosa, maltosa, glucosa, ácido glucurónico, y similar). Un glucósido es cualquier grupo de azúcar enlazado a través de un enlace glucosídico. Los glucósidos incluyen glucósidos naturales y glucósidos innaturales. Los glucósidos incluyen carbono o carbonos asimétricos, y existen en forma L o forma D. Los glucósidos naturales existen preferentemente en forma D. Los glucósidos incluyen monosacáridos, disacáridos, y polisacáridos. Los ejemplos de monosacáridos incluyen, pero no se limitan a, triosas (por ejemplo, gliceraldehído, dihidroxiacetona), tetrosas (por ejemplo, eritrosa, treosa, eritrosa), pentosas (por ejemplo, arabinosa, xilosa, 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,  $\beta,\beta$ -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 “glucósido”.

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

Cierta terminología farmacéutica

10 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 algunos casos de los métodos y composiciones proporcionados aquí, el individuo es un mamífero. En casos preferidos, el individuo es un ser humano.

15 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.

20 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 métodos descritos aquí. En casos preferidos, los compuestos y composiciones descritos aquí se administran oralmente.

25 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 se 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.

30 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.

35 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.

40 El término “profármaco”, como se usa aquí, se refiere a un precursor del fármaco que, tras la administración a un individuo y la absorción subsiguiente, se convierte en una especie activa, o una especie más activa vía algún proceso, tal como conversión mediante una ruta metabólica. De este modo, el término engloba cualquier derivado de un compuesto, que, con la administración al receptor, es capaz de proporcionar, ya sea directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito o resto farmacéuticamente aceptable del mismo. Algunos profármacos tienen un grupo químico presente en el profármaco que le hacen menos activo y/o confieren solubilidad o alguna otra propiedad al fármaco. Una vez que el grupo químico se ha escindido y/o modificado del profármaco, se genera el fármaco activo. Los profármacos son útiles a menudo debido a que, en algunas situaciones, pueden ser más

fáciles de administrar que el fármaco progenitor. Por ejemplo, pueden estar biodisponibles para la administración oral, mientras que el progenitor no lo está. Los derivados o profármacos particularmente favorecidos son aquellos que incrementan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando tales compuestos se administran a un individuo (*por ejemplo* permitiendo que un compuesto administrado oralmente se absorba más fácilmente en la sangre), o que potencian el suministro del compuesto progenitor a un compartimento biológico (*por ejemplo* el cerebro o el sistema linfático).

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.

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 no 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.

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.

Las expresiones “co-administración”, “administrado en combinación con”, y sus equivalentes gramaticales o similares, como se usan aquí, se entiende que engloban la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un único individuo, y se entiende que 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 algunos casos, 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 algunos casos, los compuestos de la invención y el otro u otros agentes se administran en una única composición. En algunos casos, los compuestos de la invención y el otro u otros agentes se mezclan en la composición.

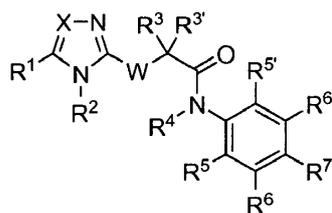
El término “metabolito”, como se usa aquí, se refiere a un derivado de un compuesto que se forma cuando el compuesto se metaboliza.

La expresión “metabolito activo”, como se usa aquí, se refiere a un derivado biológicamente activo de un compuesto que se forma cuando el compuesto se metaboliza.

El término “metabolizado”, como se usa aquí, se refiere a la suma de los procesos (incluyendo, pero sin limitarse a, reacciones de hidrólisis y reacciones catalizadas por enzimas) mediante los cuales una sustancia particular es cambiada por un organismo. De este modo, las enzimas pueden producir alteraciones estructurales específicas a un compuesto. Por ejemplo, el citocromo P450 cataliza una variedad de reacciones oxidativas y reductoras, mientras que las uridin difosfato glucuroniltransferasas catalizan la transferencia de una molécula de ácido glucurónico activada a alcoholes aromáticos, alcoholes alifáticos, ácidos carboxílicos, aminas y grupos sulfhidrilo libres. Se puede obtener información adicional sobre el metabolismo a partir de *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9ª Edición, McGraw-Hill (1996).

#### Compuestos

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



Fórmula (I)

en la que

X es CH o N;

5 W es O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, NH, N(alquilo opcionalmente sustituido), NC(O)(alquilo opcionalmente sustituido) o CH<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup> es H, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, metilo opcionalmente sustituido, etilo opcionalmente sustituido, *n*-propilo opcionalmente sustituido, *i*-propilo opcionalmente sustituido, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>F;

10 R<sup>3</sup> y R<sup>3'</sup> se seleccionan independientemente de H y alquilo inferior, o R<sup>3</sup> y R<sup>3'</sup>, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo de 4, 5, ó 6 miembros, que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, S y O;

R<sup>4</sup> es H, alquilo inferior, alqueno inferior o alquilo inferior;

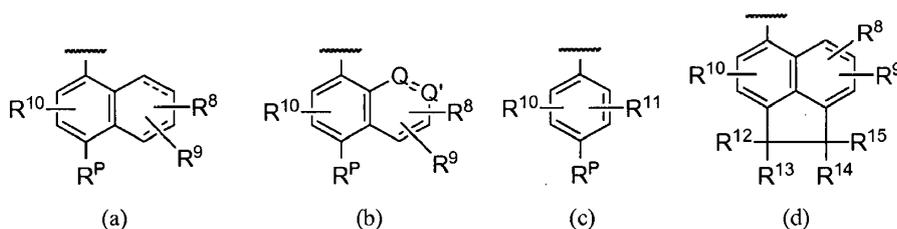
15 R<sup>5</sup>, R<sup>5'</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente de H, F, Cl, Br, I, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, metilo sustituido, etilo sustituido, *n*-propilo sustituido, *i*-propilo sustituido, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, NH<sub>2</sub>, NHR', NR'R'', OR', SR', C(O)R', CO<sub>2</sub>H, una sal de CO<sub>2</sub>H, COOR', CONH<sub>2</sub>, CONHR', CONR'R'', SO<sub>3</sub>H, una sal de SO<sub>3</sub>H, S(O)<sub>2</sub>R', S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NHR', S(O)<sub>2</sub>NR'R'', arilo o un heterociclo, en los que

R' es H, alquilo de C<sub>1-3</sub>, alquilo de C<sub>1-3</sub> sustituido, en el que dichos sustituyentes se seleccionan de CF<sub>3</sub>, OH, O-alquilo de C<sub>1-3</sub>, CO-alquilo de C<sub>1-3</sub>, COOH, COO-alquilo de C<sub>1-3</sub>, NH<sub>2</sub>, NH-alquilo de C<sub>1-3</sub>, N(alquilo de C<sub>1-3</sub>)(alquilo de C<sub>1-3</sub>), CONH-alquilo de C<sub>1-3</sub>, arilo o un heterociclo;

20 R'' es H, alquilo de C<sub>1-3</sub>, alquilo de C<sub>1-3</sub> sustituido, en el que dichos sustituyentes se seleccionan de CF<sub>3</sub>, OH, O-alquilo de C<sub>1-3</sub>, CO-alquilo de C<sub>1-3</sub>, COOH, COO-alquilo de C<sub>1-3</sub>, NH<sub>2</sub>, NH-alquilo de C<sub>1-3</sub>, N(alquilo de C<sub>1-3</sub>)(alquilo de C<sub>1-3</sub>), CONH-alquilo C<sub>1-3</sub>, arilo o un heterociclo; o

R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, ó 6 miembros;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en (a), (b), (c) y (d):



25 en los que

--- representa un enlace sencillo carbono-carbono o un doble enlace carbono-carbono;

Q y Q' se seleccionan independientemente de N y CH;

R<sup>P</sup> es metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclopropilmetilo;

30 R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente de H, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CFH<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>H, etilo, *i*-propilo, ciclopropilo, metoxi, OH, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> y NHCH<sub>3</sub>;

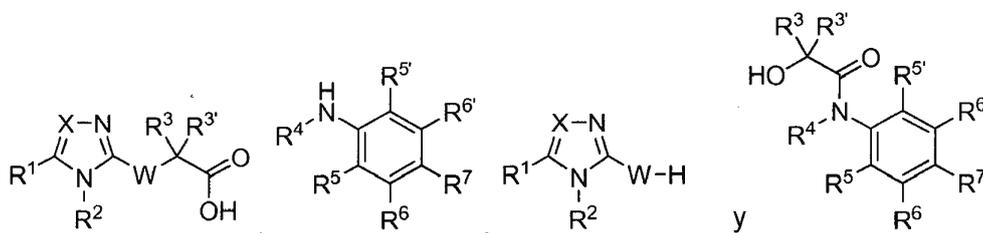
R<sup>11</sup> es Cl, Br, I, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, metoxi, *i*-propilo, ciclopropilo, *terc*-butilo, ciclobutilo o metilo; y

R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son independientemente H o metilo.

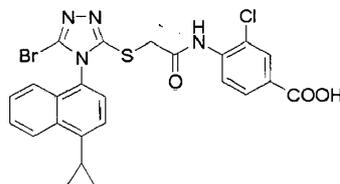
En algunos casos, R<sup>2</sup> es (a). En otros casos o en casos adicionales, R<sup>2</sup> es (b). En otros casos o en casos adicionales, R<sup>2</sup> es (c). En otros casos o en casos adicionales, R<sup>2</sup> es (d).

En otros casos o en casos adicionales, R<sup>p</sup> es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En otros casos o en casos adicionales, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son H. En otros casos o en casos adicionales, R<sup>2</sup> es (a) y R<sup>p</sup> es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En otros casos o en casos adicionales, R<sup>2</sup> es (a), R<sup>p</sup> es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, y R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son H.

- 5 En algunos casos, X es N. En otros casos o en casos adicionales, X es CH. En otros casos o en casos adicionales, X es C-alquilo inferior. En algunos casos, W es O. En otros casos o en casos adicionales, W es S. En algunos casos, R<sup>1</sup> es Cl, Br, I, metilo, etilo, *n*-propilo o *i*-propilo. En algunos casos, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son H. En otros casos o en casos adicionales, X es N; W es O o S; R<sup>1</sup> es Cl, Br o I, y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son H. En algunos casos, R<sup>5</sup> es Cl, Br o I. En algunos casos, R<sup>6</sup> es H. En otros casos o en casos adicionales, R<sup>5</sup> es Cl, Br o I, y R<sup>6</sup> es H. En otros casos o en casos adicionales, R<sup>7</sup> es CO<sub>2</sub>H, una sal de CO<sub>2</sub>H o COOR'. En otros casos o en casos adicionales, R<sup>7</sup> es CO<sub>2</sub>H, una sal de CO<sub>2</sub>H o COOR', y R<sup>6</sup> es H. En otros casos o en casos adicionales, R<sup>5</sup> es Cl, Br o I, R<sup>7</sup> es CO<sub>2</sub>H, una sal de CO<sub>2</sub>H o COOR' y R<sup>6</sup> es H. En otros casos o en casos adicionales, R<sup>5</sup> es Cl, R<sup>7</sup> es CO<sub>2</sub>H, una sal de CO<sub>2</sub>H, y R<sup>6</sup> es H. En otros casos o en casos adicionales, X es N, W es O o S, R<sup>1</sup> es Cl, Br o I, R<sup>3</sup> es H, R<sup>4</sup> es H, R<sup>5</sup> es Cl, Br o I, R<sup>6</sup> es H y R<sup>7</sup> es CO<sub>2</sub>H, una sal de CO<sub>2</sub>H o COOR'
- 15 En algunos casos, el compuesto de fórmula (I) es un metabolito de un compuesto de fórmula (I). En otros casos o en casos adicionales, el metabolito tiene una estructura seleccionada de:

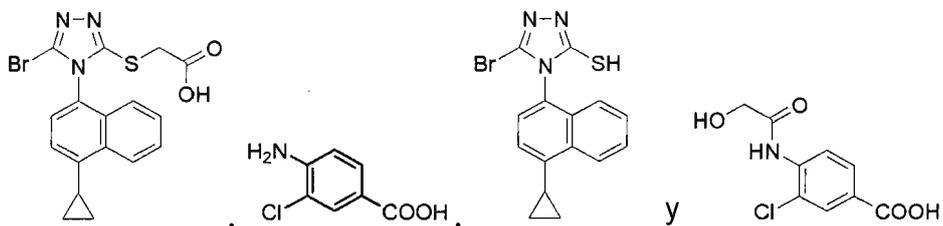


- 20 En algunos casos, el compuesto de fórmula (I) es ácido 4-(2-(5-bromo-4-(1-ciclopropilnaftalen-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetamido)-3-clorobenzoico o un metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco del mismo:



En algunos casos, el compuesto de fórmula (I) es un metabolito de ácido 4-(2-(5-bromo-4-(1-ciclopropilnaftalen-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetamido)-3-clorobenzoico.

En otros casos o en casos adicionales, el metabolito tiene una estructura seleccionada de:



- 25 Se describe aquí un compuesto de fórmula (II), en el que el compuesto de fórmula (II) es un 3,5-disustituido-4-(4-R<sup>c</sup>-naftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol, en el que el sustituyente en la posición 3 es -R<sup>b</sup>, y el sustituyente en la posición 5 es -R<sup>a</sup>, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o tautómero del mismo:

en el que,

- 30 R<sup>A</sup> es H, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, metilo opcionalmente sustituido, etilo opcionalmente sustituido, *n*-propilo opcionalmente sustituido, *i*-propilo opcionalmente sustituido, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>F;
- R<sup>B</sup> es -SCH<sub>2</sub>C(=O)R<sup>1a</sup>, -SCH<sub>2</sub>-tetrazolilo, -SCH<sub>2</sub>C(=O)NHOH, -SCH<sub>2</sub>C(=O)O-alquilo-OC(=O)R<sup>3a</sup>, -SCH<sub>2</sub>C(=O)O-alquilo-OC(=O)OR<sup>3a</sup>, -SCH<sub>2</sub>C(=O)O-alquilo-OC(=O)NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, o -SCH<sub>2</sub>C(O-alquilo)<sub>3</sub>;
- R<sup>C</sup> es metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclopropilmetilo;

R<sup>1a</sup> es OR<sup>2a</sup>, SR<sup>3a</sup>, NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, al menos un aminoácido, un péptido, un lípido, un fosfolípido, un glucósido, un nucleósido, un nucleótido, oligonucleótido, polietilenglicol, o una combinación de los mismos, en los que

R<sup>2a</sup> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido, alquilo de C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; o

R<sup>2a</sup> es un catión farmacéuticamente aceptable;

R<sup>2a</sup> es -[C(R<sup>5a</sup>)(R<sup>5b</sup>)]<sub>m</sub>R<sup>5c</sup>; o

R<sup>3a</sup> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido; o

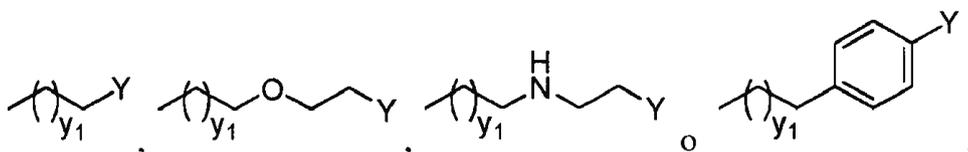
R<sup>3a</sup> es -[C(R<sup>5a</sup>)(R<sup>5b</sup>)]<sub>n</sub>R<sup>5c</sup>;

R<sup>4a</sup> es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

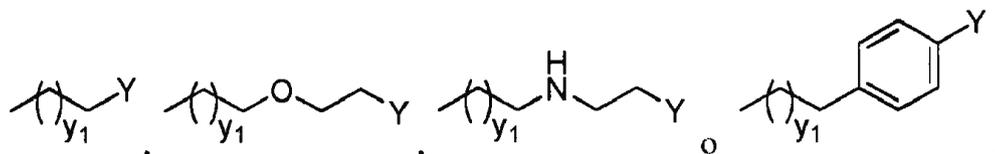
R<sup>4b</sup> es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; o

R<sup>4b</sup> es -[C(R<sup>5a</sup>)(R<sup>5b</sup>)]<sub>n</sub>R<sup>5c</sup>;

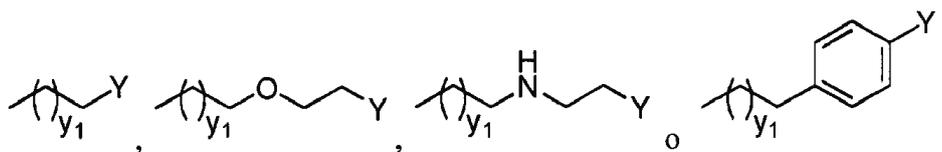
cada R<sup>5a</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, al menos un aminoácido, un péptido, un lípido, un fosfolípido, un glucósido, un nucleósido, un nucleótido, oligonucleótido, polietilenglicol, -L-OH, -L-SH, -L-NH<sub>2</sub>, -L-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido, -L-alquilo de C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> opcionalmente sustituido, L-alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido, L-alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido, L-heteroalquilo de C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido, -L-cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido, L-cicloalqueno de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido, -L-heterocicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido, -L-haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, -L-alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, -L-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amina opcionalmente sustituida, -L-di-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amina opcionalmente sustituida, -L-arilo de C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido, -L-heteroarilo de C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido,



cada R<sup>5b</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, al menos un aminoácido, un péptido, un lípido, un fosfolípido, un glucósido, un nucleósido, un nucleótido, oligonucleótido, polietilenglicol, -L-OH, -L-SH, -L-NH<sub>2</sub>, -L-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido, -L-alquilo de C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> opcionalmente sustituido, L-alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido, L-alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido, L-heteroalquilo de C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido, -L-cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido, L-cicloalqueno de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido, -L-heterocicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido, -L-haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, -L-alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, -L-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amina opcionalmente sustituida, -L-di-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amina opcionalmente sustituida, -L-arilo de C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido, -L-heteroarilo de C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido,



R<sup>5c</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, al menos un aminoácido, un péptido, un lípido, un fosfolípido, un glucósido, un nucleósido, un nucleótido, oligonucleótido, polietilenglicol, -L-OH, -L-SH, -L-NH<sub>2</sub>, -L-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido, -L-alquilo de C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> opcionalmente sustituido, L-alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido, L-alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido, L-heteroalquilo de C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido, -L-cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido, L-cicloalqueno de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido, -L-heterocicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido, -L-haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, -L-alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, -L-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amina opcionalmente sustituida, -L-di-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amina opcionalmente sustituida, -L-arilo de C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido, -L-heteroarilo de C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido,



en los que L es un enlace, -C(O)-, -S(O), o -S(O)<sub>2</sub>;

y<sub>1</sub> es 0, 1, 2 ó 3;

Y es OH, OMe, COOH, SO<sub>3</sub>H, OSO<sub>3</sub>H, OS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, P(O)(OH)<sub>2</sub>, OP(O)(OH)<sub>2</sub>, OP(O)(OH)(O-alquilo de C<sub>1-4</sub>) o NY<sup>2</sup>Y<sup>3</sup>Y<sup>4</sup>; en el que

Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o metilo; o

Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de cinco o seis miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno o un segundo átomo de nitrógeno; e

Y<sup>4</sup> es un par de electrones o un átomo de oxígeno;

m es 1, 2, 3, ó 4;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10.

En algunos casos, R<sup>A</sup> es Br; y R<sup>C</sup> es ciclopropilo.

En un caso, el compuesto de fórmula (II) es un 3-sustituido-5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol en el que el sustituyente en la posición 3 es -R<sup>B</sup>.

En algunos casos, R<sup>1a</sup> es al menos un aminoácido. En algunos casos, R<sup>1a</sup> es un péptido. En algunos casos, R<sup>1a</sup> es un lípido. En algunos casos, R<sup>1a</sup> es un fosfolípido. En algunos casos, R<sup>1a</sup> es un glucósido. En algunos casos, R<sup>1a</sup> es un nucleósido. En algunos casos, R<sup>1a</sup> es un nucleótido. En algunos casos, R<sup>1a</sup> es polietilenglicol.

En algunos casos, R<sup>1a</sup> es una combinación de uno o más grupos seleccionados de al menos un aminoácido, un péptido, un lípido, un fosfolípido, un glucósido, un nucleósido, un nucleótido, oligonucleótido, y polietilenglicol. En algunos casos, el uno o más grupos R<sup>1a</sup> están unidos covalentemente. En algunos casos, el uno o más grupos R<sup>1a</sup> forman un conjugado.

En algunos casos, R<sup>1a</sup> es OR<sup>2a</sup>.

En algunos casos, R<sup>2a</sup> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o alquilo de C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido. En algunos casos, R<sup>2a</sup> es un catión farmacéuticamente aceptable. En algunos casos, R<sup>2a</sup> es un catión farmacéuticamente aceptable seleccionado de Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>++</sup>, Ca<sup>++</sup> y una amina protonada.

En algunos casos, R<sup>2a</sup> es -[C(R<sup>5a</sup>)(R<sup>5b</sup>)]<sub>m</sub>R<sup>5c</sup>; m es 1, 2, 3, 4; y en el que al menos uno de R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> y R<sup>5c</sup> no es hidrógeno. En algunos casos, R<sup>5a</sup> es hidrógeno, R<sup>5b</sup> es hidrógeno y R<sup>5c</sup> no es hidrógeno.

En algunos casos, R<sup>5c</sup> es al menos un aminoácido, un péptido, un lípido, un fosfolípido, un glucósido, un nucleósido, un nucleótido, oligonucleótido, o polietilenglicol.

En algunos casos, R<sup>1a</sup> es SR<sup>3a</sup>. En algunos casos, R<sup>3a</sup> es opcionalmente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> sustituido.

En algunos casos, R<sup>3a</sup> es -[C(R<sup>5a</sup>)(R<sup>5b</sup>)]<sub>n</sub>R<sup>5c</sup>.

En algunos casos, R<sup>5a</sup> es hidrógeno, R<sup>5b</sup> es hidrógeno y R<sup>5c</sup> no es hidrógeno. En algunos casos, R<sup>5c</sup> es al menos un aminoácido, un péptido, un lípido, un fosfolípido, un glucósido, un nucleósido, un nucleótido, oligonucleótido, o polietilenglicol.

En algunos casos, R<sup>1a</sup> es NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>.

En algunos casos, R<sup>4a</sup> es hidrógeno. En algunos casos, R<sup>4b</sup> es alquilo opcionalmente sustituido.

En algunos casos, R<sup>4b</sup> es -[C(R<sup>5a</sup>)(R<sup>5b</sup>)]<sub>n</sub>R<sup>5c</sup>.

En algunos casos, R<sup>5a</sup> es hidrógeno, R<sup>5b</sup> es hidrógeno y R<sup>5c</sup> no es hidrógeno. En algunos casos, R<sup>5c</sup> es al menos un aminoácido, un péptido, un lípido, un fosfolípido, un glucósido, un nucleósido, un nucleótido, oligonucleótido, o polietilenglicol.

En algunos casos, R<sup>B</sup> es -SCH<sub>2</sub>C(=O)R<sup>1a</sup>, -SCH<sub>2</sub>-tetrazolilo, -SCH<sub>2</sub>C(=O)NHOH, -SCH<sub>2</sub>C(=O)O-alquilo-OC(=O)R<sup>3a</sup>, -SCH<sub>2</sub>C(=O)O-alquilo-OC(=O)OR<sup>3a</sup>, -SCH<sub>2</sub>C(=O)O-alquilo-OC(=O)NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, o -SCH<sub>2</sub>C(O-alquilo)<sub>3</sub>;

$R^{1a}$  es  $OR^{2a}$ ,  $NR^{4a}R^{4b}$ , al menos un aminoácido, un péptido, o un glucósido;

$R^{2a}$  es alquilo de  $C_1$ - $C_4$  sustituido, alquilo de  $C_5$ - $C_{10}$  opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; o

5  $R^{2a}$  es un catión farmacéuticamente aceptable;

$R^{3a}$  es hidrógeno, alquilo de  $C_1$ - $C_{10}$  opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido;

10  $R^{4a}$  es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

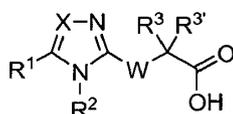
$R^{4b}$  es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

15 En algunos casos,  $R^B$  es  $-SCH_2C(=O)R^{1a}$ . En algunos casos,  $R^B$  es  $-SCH_2C(=O)$ -al menos un aminoácido. En algunos casos,  $R^B$  es  $-SCH_2C(=O)$ -lisina. En algunos casos,  $R^B$  es  $-SCH_2C(=O)$ -glucósido. En algunos casos,  $R^B$  es  $-SCH_2C(=O)$ -glucurónido. En algunos casos,  $R^B$  es  $-SCH_2$ -tetrazolilo. En algunos casos,  $R^B$  es  $-SCH_2C(=O)NHOH$ . En algunos casos,  $R^B$  es  $-SCH_2C(=O)O$ -alquilo- $OC(=O)R^{3a}$ . En algunos casos,  $R^B$  es  $-SCH_2C(=O)O-CH_2-OC(=O)R^{3a}$ . En algunos casos,  $R^B$  es  $-SCH_2C(=O)O-CH(CH_3)-OC(=O)R^{3a}$ . En algunos casos,  $R^B$  es  $-SCH_2C(=O)O-CH_2-OC(=O)OR^{3a}$ . En algunos casos,  $R^B$  es  $-SCH_2C(=O)O-CH(CH_3)-OC(=O)OR^{3a}$ . En un caso,  $R^B$  es  $-SCH_2C(O)$ -alquilo<sub>3</sub>.

20 En un caso,  $R^{1a}$  es  $OR^{2a}$ . En otro caso,  $R^{1a}$  es  $NR^{4a}R^{4b}$ .

En un caso,  $R^B$  es un grupo seleccionado de  $-SCH_2C(=O)R^{1a}$ ,  $-SCH_2$ -tetrazolilo,  $-SCH_2C(=O)NHOH$ ,  $-SCH_2C(=O)O$ -alquilo- $OC(=O)R^{3a}$ ,  $-SCH_2C(=O)O$ -alquilo- $OC(=O)OR^{3a}$ ,  $-SCH_2C(=O)O$ -alquilo- $OC(=O)NR^{4a}R^{4b}$ , o  $-SCH_2C(O)$ -alquilo<sub>3</sub> de manera que  $R^B$  se metaboliza *in vivo* para proporcionar  $R^B$  es  $-SCH_2C(=O)OH$ .

25 En un caso, se proporciona un compuesto de fórmula (III), o un metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, éster, tautómero o profármaco del mismo:



Fórmula (III)

en la que

X

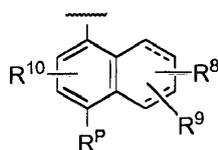
30 es CH o N;

W es O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, NH, N(alquilo opcionalmente sustituido), NC(O)(alquilo opcionalmente sustituido) o CH<sub>2</sub>;

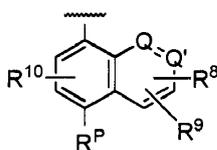
$R^1$  es H, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, metilo opcionalmente sustituido, etilo opcionalmente sustituido, *n*-propilo opcionalmente sustituido, *i*-propilo opcionalmente sustituido, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>F;

35  $R^3$  y  $R^{3'}$  se seleccionan independientemente de H y alquilo inferior, o  $R^3$  y  $R^{3'}$ , junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo de 4, 5, ó 6 miembros, que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, S y O;

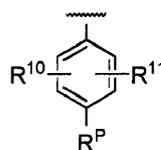
$R^2$  se selecciona del grupo que consiste en (a), (b), (c) y (d):



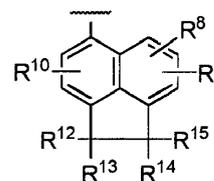
(a)



(b)



(c)



(d)

en los que

---- representa un enlace sencillo carbono-carbono o un doble enlace carbono-carbono;

Q y Q' se seleccionan independientemente de N y CH;

R<sup>P</sup> es metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclopropilmetilo;

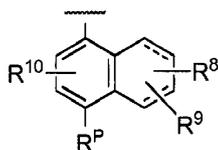
5 R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente de H, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CFH<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>H, etilo, *i*-propilo, ciclopropilo, metoxi, OH, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> y NHCH<sub>3</sub>;

R<sup>11</sup> es Cl, Br, I, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, metoxi, *i*-propilo, ciclopropilo, *terc*-butilo, ciclobutilo o metilo; y

R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son independientemente H o metilo.

En algunos casos, X es N. En otros casos, W es S u O.

En un caso, R<sup>2</sup> es (a)



10

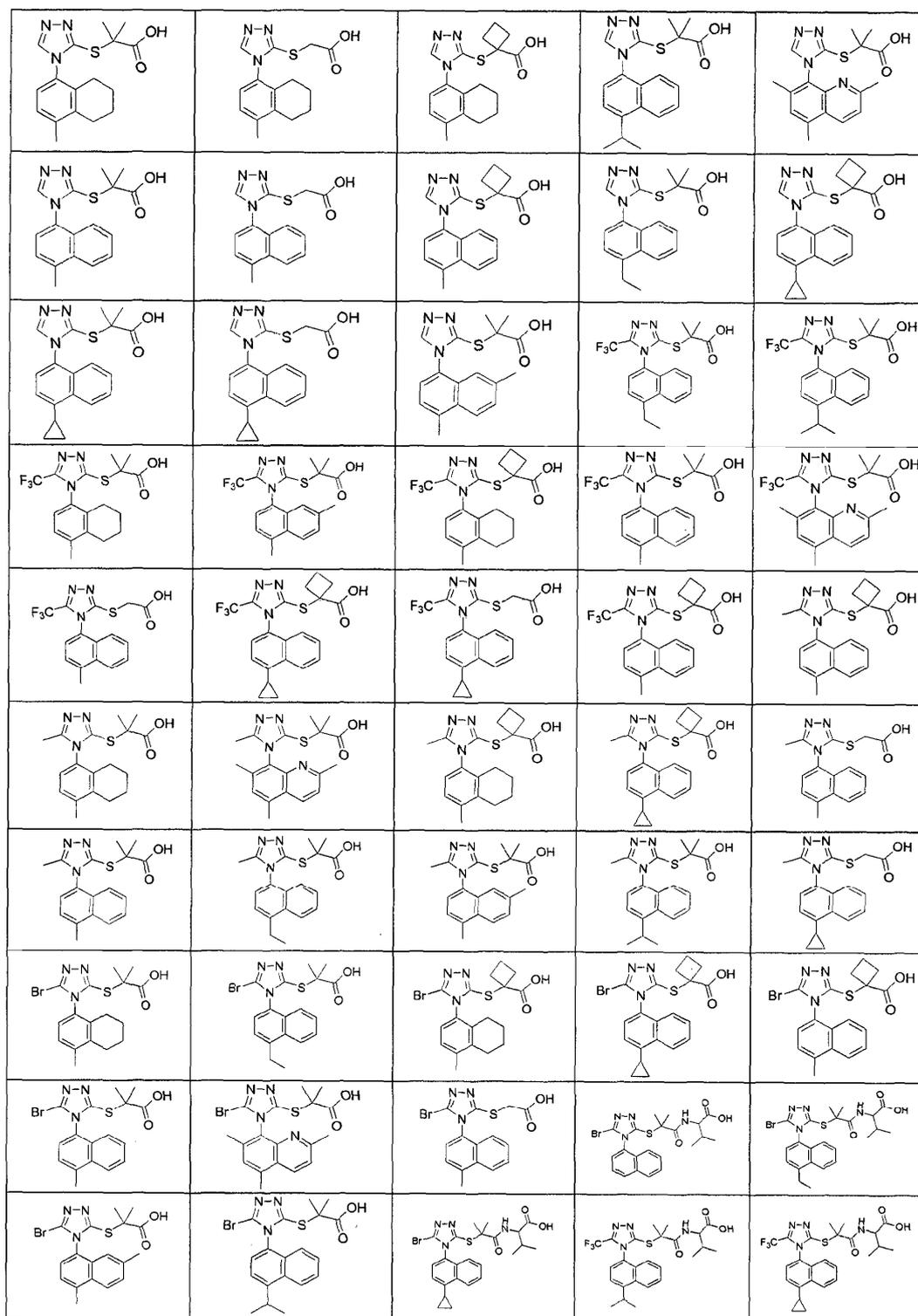
En un caso, ---- representa un doble enlace carbono-carbono. En algunos casos, R<sup>P</sup> es ciclopropilo.

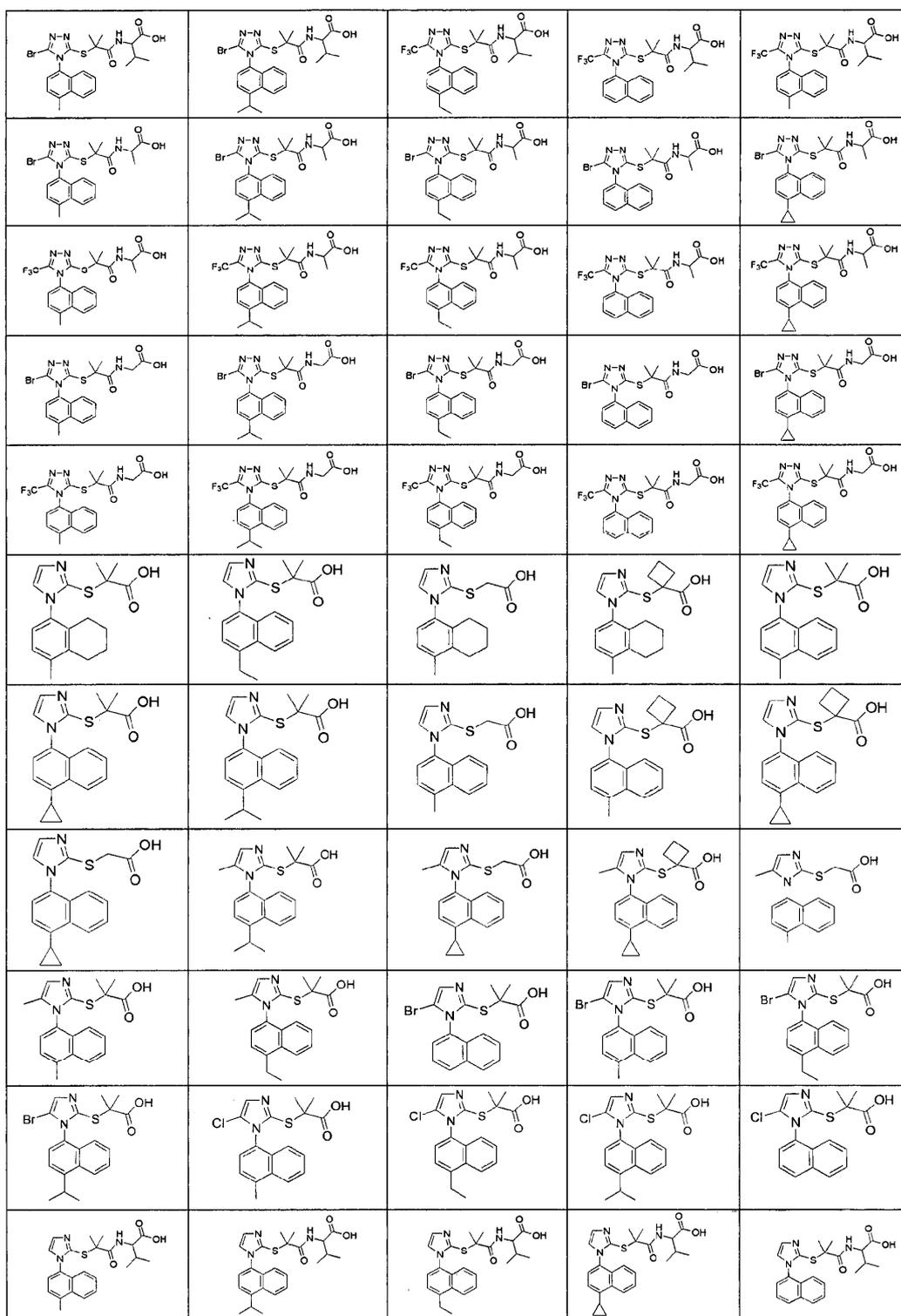
En algunos casos, X es N; W es S; y R<sup>1</sup> es Cl, Br, I, metilo opcionalmente sustituido, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>F.

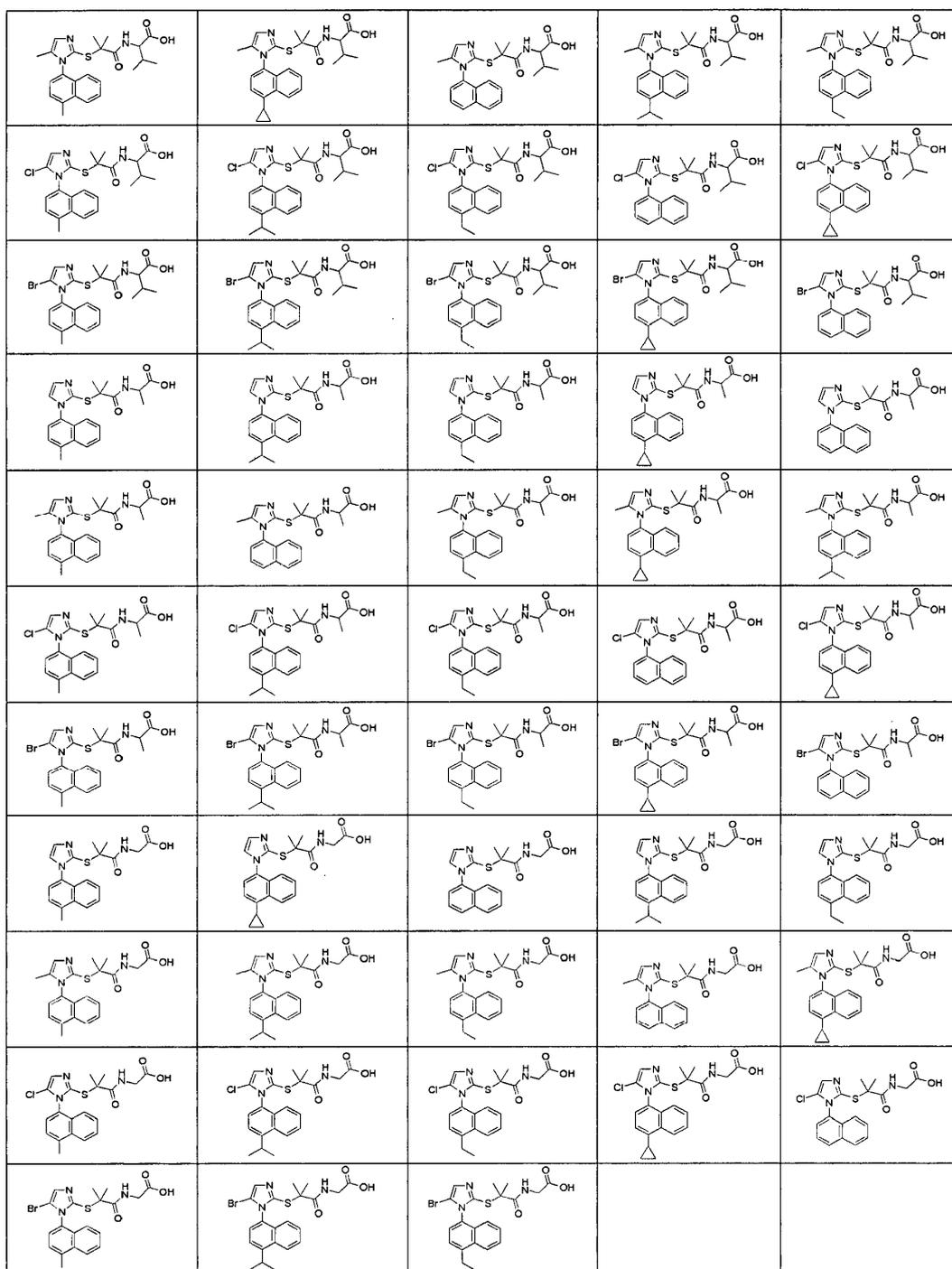
En algunos casos, R<sup>3</sup> y R<sup>3'</sup> no son H. En un caso, R<sup>3</sup> y R<sup>3'</sup> son H.

15 En algunos casos, R<sup>3</sup> y R<sup>3'</sup>, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo de 4, 5, ó 6 miembros, que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, S y O. En algunos otros casos, R<sup>3</sup> y R<sup>3'</sup>, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo de 4, 5, ó 6 miembros.

En otros casos o en casos adicionales, los compuestos de fórmula (III) tienen las estructuras a continuación:







### Procedimientos sintéticos

Se proporcionan aquí métodos para sintetizar los compuestos descritos aquí. En algunos casos, 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. En algunos casos, los compuestos descritos aquí se sintetizan mediante cualquier método adecuado.

5

En algunos casos, 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.). En algunos casos, los materiales de partida usados para la síntesis de los compuestos como se describen aquí se sintetizan usando técnicas y materiales descritos en, por ejemplo, March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4ª Ed., (Wiley 1992); Carey y Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4ª Ed., Vols. A y B (Plenum 2000, 2001), y Green y Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3ª Ed., (Wiley 1999)

10

(todos los cuales se incorporan aquí como referencia para tal descripción). En algunos casos, se utilizan los siguientes métodos sintéticos.

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

5

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	Carbodiimidias	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

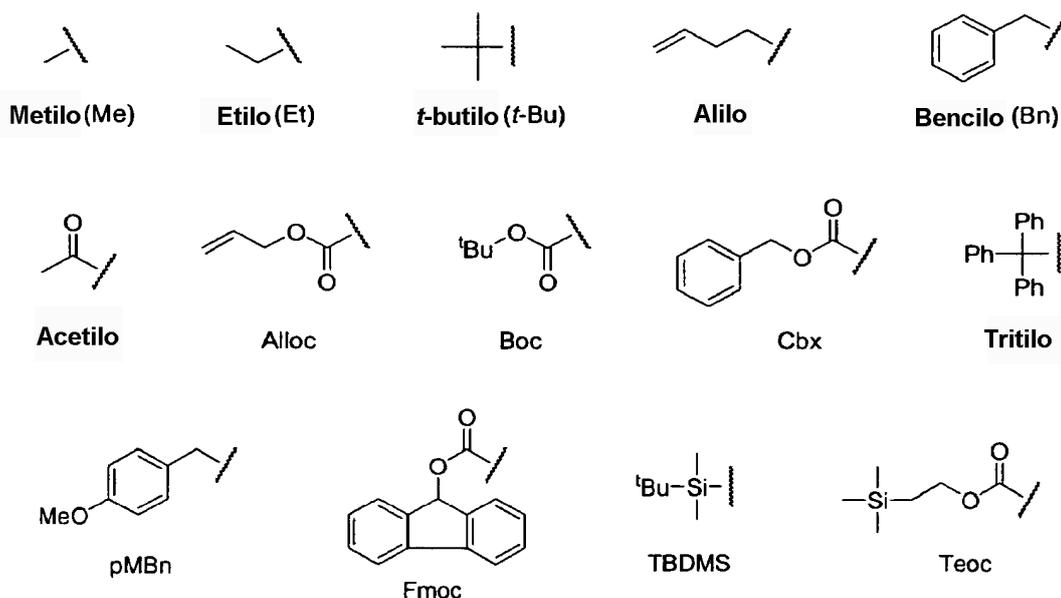
#### Uso de Grupos Protectores

5 En algunos casos de las reacciones descritas aquí, es 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 algunos casos, se usan para proteger restos reactivos carboxílicos o hidroxílicos en presencia de grupos amino protegidos con grupos Cbz, que se eliminan mediante hidrogenólisis, y grupos Fmoc, que son lábiles a bases. En algunos casos, los restos reactivos de ácido carboxílico e hidroxilo se bloquean 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 15 a ácidos como a bases pero que se eliminan de forma hidrolítica.

20 En algunos casos, los restos reactivos de ácido carboxílico e hidroxílicos también se bloquean con grupos protectores eliminables hidrolíticamente tales como el grupo bencilo, mientras que los grupos amina capaces de un enlace de hidrógeno con ácidos se bloquean con grupos lábiles a bases tales como Fmoc. En algunos casos, 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 bloquean con sililcarbamatos lábiles a fluoruro.

25 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 amina lábiles a bases. En algunos casos, 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.

En algunos casos, los grupos protectores o bloqueantes se pueden seleccionar de:

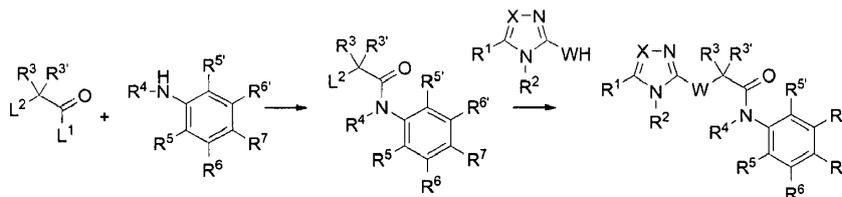


En Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999, y en Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, Nueva York, NY, 1994, se describen otros grupos protectores, más una descripción detallada de técnicas aplicables a la creación de grupos protectores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

Preparación de compuestos de fórmula I

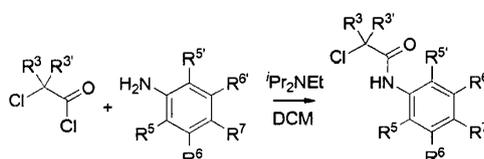
Se describen aquí procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula I. En algunos casos, la síntesis de los compuestos de la invención se lleva a cabo siguiendo los procedimientos sustancialmente como se describe en los documentos WO 2004/030611, WO 2004/050643, WO/2004/030611, US 2008/0176850, US 2006/013556, US 5.939.462, y US 7.435.752.

En una ruta sintética, una anilina adecuadamente sustituida ( $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ) se amida con un compuesto de ácido carboxílico activado ( $L^2$ -CHR<sup>3</sup>-C(O)-L<sup>1</sup>, preferiblemente L<sup>1</sup> es un haluro), en el que el compuesto de ácido carboxílico activado incluye además un grupo saliente L<sup>2</sup> (preferiblemente bromuro). Tras la formación de la anilida, el producto de la reacción se hace reaccionar con un triazol o imidazol sustituido con -WH que desplaza el grupo saliente para formar el compuesto deseado como se representa a continuación.

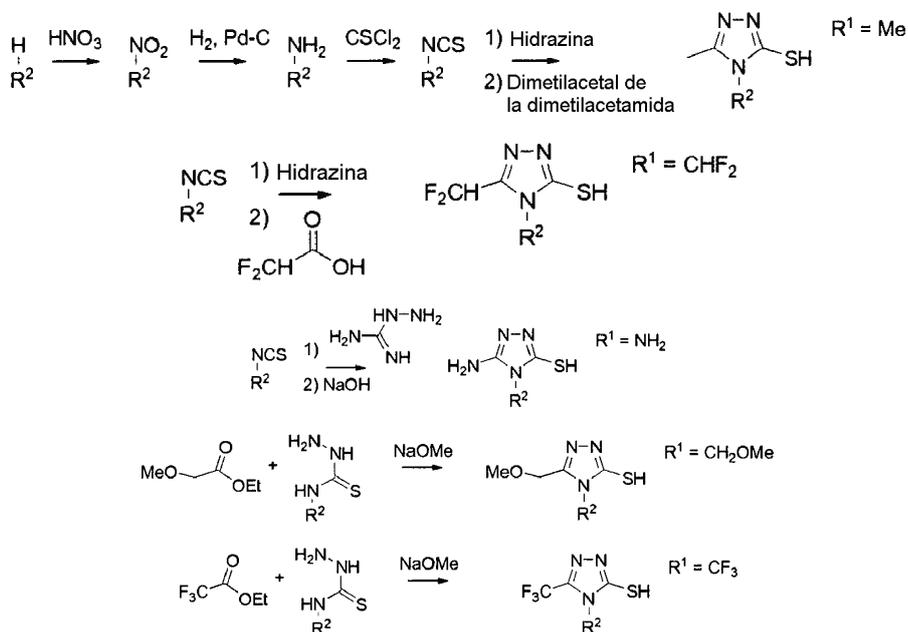


Este esquema es ventajoso cuando el triazol o imidazol es valioso con respecto a la anilina, puesto que no se usa hasta la última etapa y no se somete a las pérdidas inevitables que se producen durante la manipulación sintética de los intermedios. La elección de los grupos salientes L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> dependerá en cierto grado de la elección particular de amina y en menor grado del triazol o imidazol particular. Se prefiere particularmente que L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> sean haluros, muy preferiblemente cloruro o bromuro. Los disolventes adecuados para la reacción de amidación incluyen éteres, alcoholes, e hidrocarburos (preferiblemente halogenados), y la elección de disolventes adecuados dependerá al menos en parte de la naturaleza química de los agentes reaccionantes. Con respecto a los disolventes, catalizadores y/o bases empleados en la reacción anterior, generalmente se aplicarán las consideraciones descritas por Connell et al. (patente U.S. n° 5.939.462). La reacción de los precursores de triazol/imidazol y de anilida se lleva a cabo típicamente en un disolvente aprótico polar, tal como DMF, en presencia de una base, tal como carbonato de potasio. En algunos casos, la base no es necesaria.

A continuación se muestra un ejemplo de la reacción de formación de la anilida usando cloruro de cloroacetilo.

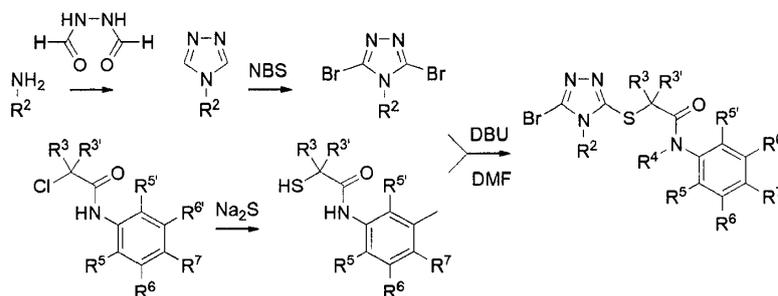


A continuación se muestran rutas sintéticas para la preparación de precursores de triazol, con diversos sustituyentes R<sup>1</sup> (Me, CHF<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OMe, CF<sub>3</sub>).



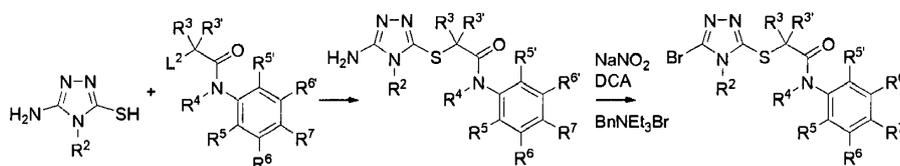
5

En algunos casos, un triazol R<sup>1</sup> sustituido con halógeno se prepara mediante dihalogenación de un triazol, seguido del desplazamiento de uno de los haluros, como se muestra a continuación.

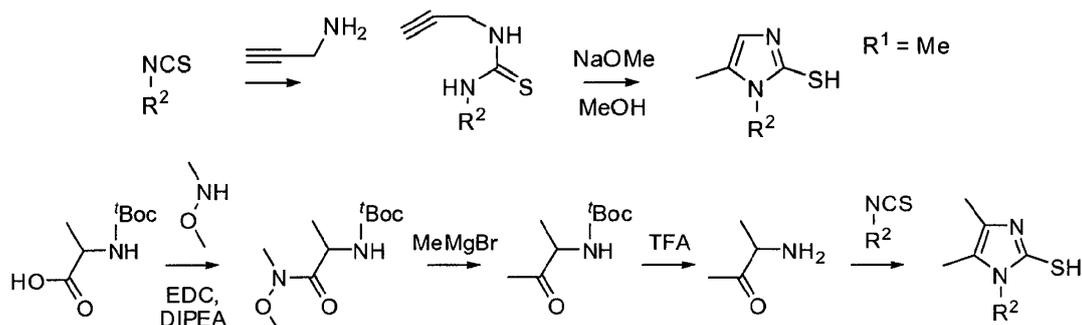


10

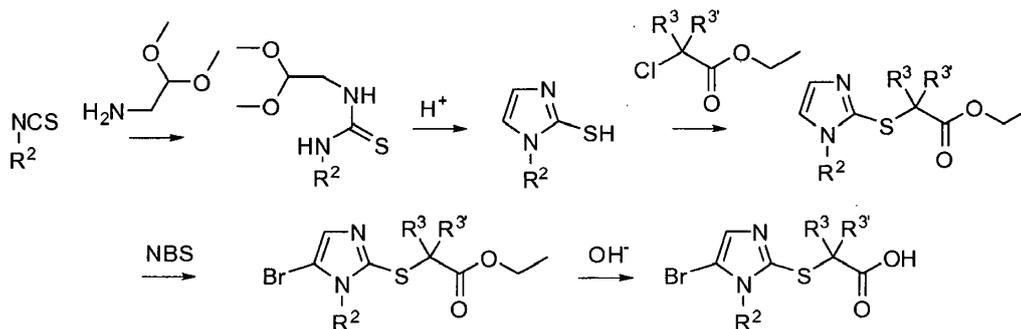
En algunos casos, un triazol R<sup>1</sup> sustituido con halógeno se prepara mediante diazotación de un aminotriazol, como se muestra a continuación.



A continuación se muestran rutas sintéticas para la preparación de derivados imidazólicos.



15

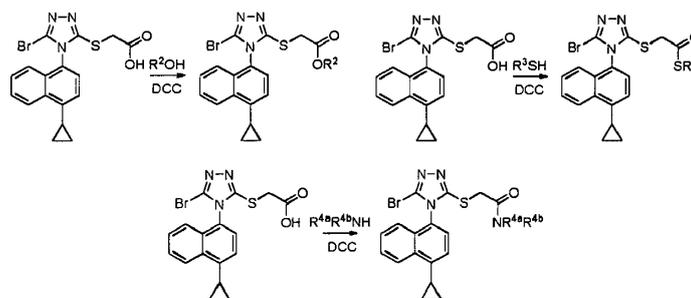


Preparación de compuestos de fórmula II

Los compuestos descritos aquí se pueden preparar vía una variedad de rutas sintéticas, como se debería apreciar por un experto en la técnica de las síntesis químicas. Para fines ilustrativos, a continuación se muestran ejemplos de algunas de estas rutas.

5

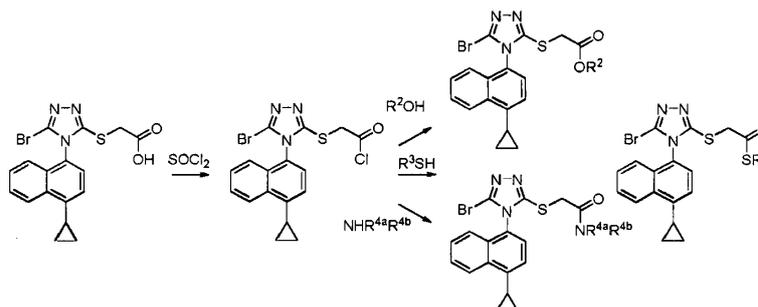
El intermedio sintético, ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético, se puede hacer reaccionar con un alcohol, un tiol, una amina primaria o secundaria, en presencia de un agente de acoplamiento (tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), y similares) para formar los derivados de éster, tioéster o amida.



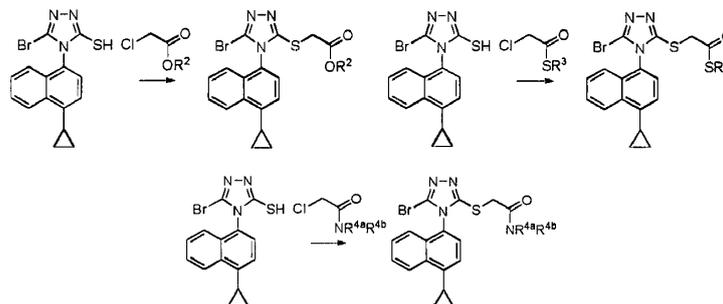
10

El ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético también se puede convertir en cloruro de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetilo, vía tratamiento con cloruro de tionilo, y después haciendo reaccionar con un alcohol, un tiol, una amina primaria o secundaria para formar los derivados de éster o amida.

15



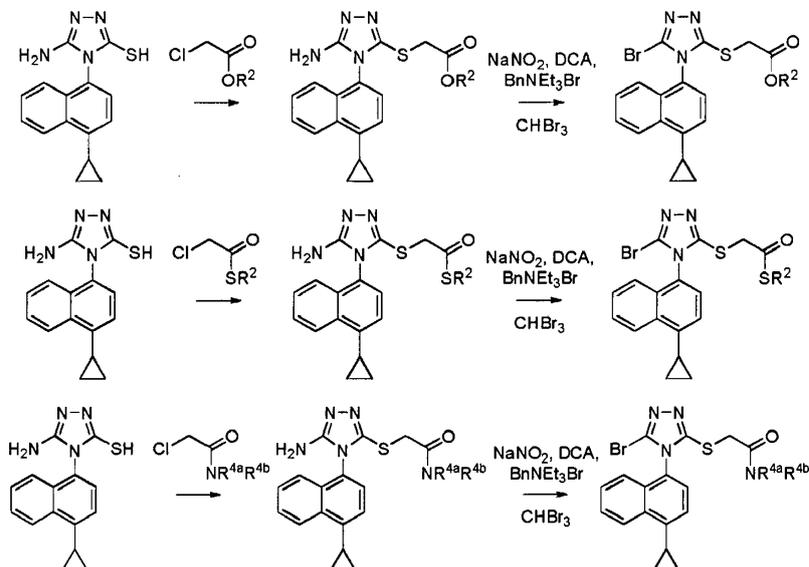
En un enfoque ligeramente diferente, el intermedio 5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol se puede hacer reaccionar con un derivado de ácido 2-cloro-acético, 2-cloroetanoato o 2-cloroacetamida para dar los mismos derivados de éster, tioéster o amida como anteriormente.



20

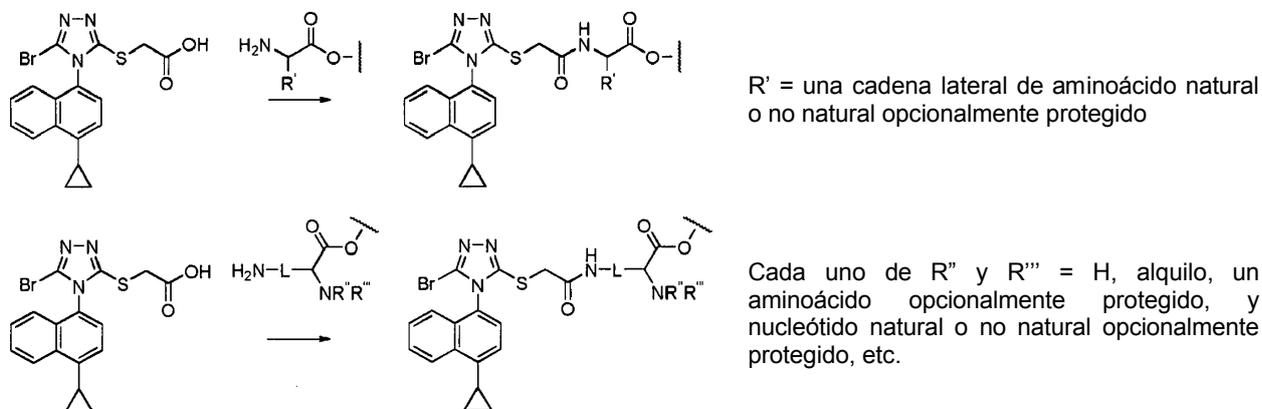
El intermedio sintético 5-amino-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol se puede hacer reaccionar con un alcohol, un tiol, una amina primaria o secundaria, para formar el éster, tioéster o amida correspondientes, que se convierten entonces en los derivados de 5-bromo vía, por ejemplo, reacción con nitrito de sodio/ácido dicloroacético/bromuro de N-bencil-N,N-dietilsetanaminio.

5



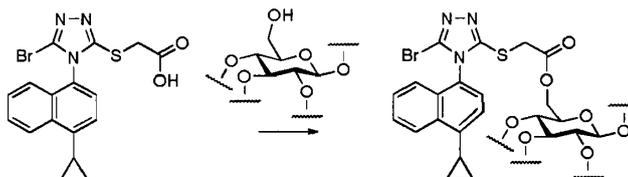
El intermedio sintético ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético se puede acoplar (usando condiciones de acoplamiento de aminoácidos estándar) con la funcionalidad amínica de un resto de aminoácido natural o no natural (ya sea la  $\alpha$ -amina o la no  $\alpha$ -amina de un aminoácido tal como lisina) para formar conjugados de aminoácidos tales como los mostrados a continuación.

10



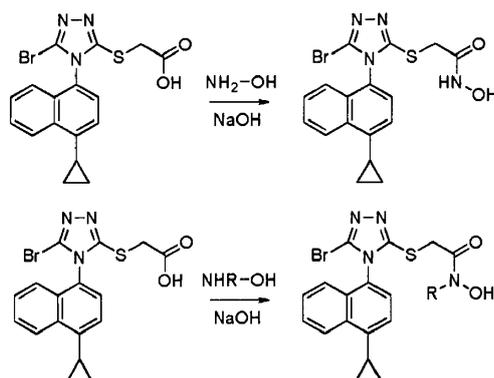
En algunos casos, el intermedio sintético, ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético, se acopla (usando condiciones de acoplamiento estándar) con un grupo hidroxilo de un glucósido natural o no natural para formar conjugados glucosídicos tal como los mostrados más abajo. En algunos casos, cada uno de los grupos hidroxilo se protege, se desprotege (es decir, -OH) o se sustituye posteriormente.

15



El ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético se puede hacer reaccionar con hidroxilamina para formar 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)-N-hidroxiacetamida. El uso de una hidroxilamina N-sustituída, proporcionaría un producto N-sustituido.

20



Otras formas de compuestos de los compuestos descritos aquí

#### Isómeros

- 5 En algunos casos, los compuestos descritos aquí existen 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 existe en la configuración R o configuración 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, son útiles para las aplicaciones descritas aquí. En algunos casos, los compuestos descritos aquí se preparan 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 separan 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, el enantiómero ópticamente puro se recupera entonces, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no diese como resultado racemización.

#### Compuestos marcados

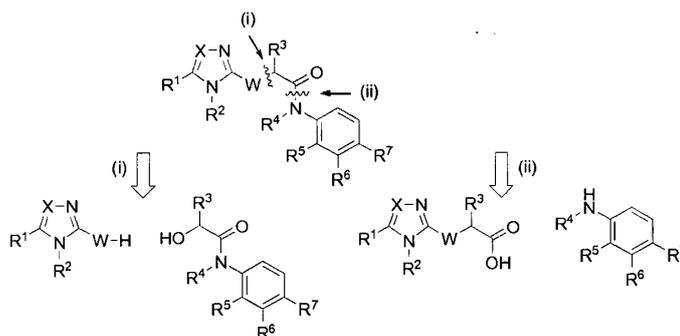
- 25 En algunos casos, los compuestos descritos aquí existen en sus formas marcadas isotópicamente. Se describen aquí métodos para tratar enfermedades administrando tales compuestos marcados isotópicamente. Se describen aquí métodos para tratar enfermedades administrando tales compuestos marcados isotópicamente 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  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ , y  $^{36}\text{Cl}$ , 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  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en los tejidos. Los isótopos tritados, es decir,  $^3\text{H}$ , y de carbono 14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , produce 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.

- 45 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.

#### Metabolitos

En algunos casos, los compuestos descritos aquí existen como sus metabolitos. Se describen aquí métodos para tratar enfermedades administrando tales metabolitos. En algunos casos, los métodos descritos aquí incluyen métodos para tratar enfermedades administrando tales metabolitos como composiciones farmacéuticas.

5 Los compuestos descritos aquí se metabolizan mediante una variedad de mecanismos metabólicos (por ejemplo, hidrólisis, oxidación, glucólisis, fosforilación, alquilación, y similar). Aunque no se desea estar atados por ninguna teoría particular, el esquema a continuación ilustra dos posibles sitios de escisión en los que un compuesto de fórmula (I) se podría metabolizar para producir los metabolitos indicados. Aquellos de pericia en la técnica podrían idear rutas metabólicas adicionales para producir otros metabolitos, que también se pretende que estén incluidos aquí.



10

Salas farmacéuticamente aceptables

En algunos casos, los compuestos descritos aquí existen como sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunos casos, los métodos descritos aquí incluyen métodos para tratar enfermedades administrando tales sales farmacéuticamente aceptables. Se describen aquí métodos para tratar enfermedades administrando tales sales farmacéuticamente aceptables como composiciones farmacéuticas.

15

En algunos casos, los compuestos descritos aquí poseen grupos ácidos o básicos, y por lo tanto reaccionan 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 libre con un ácido o base adecuado, y aislando la sal así formada.

20

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,  $\gamma$ -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.

30

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-metilbicyclo-[2.2.2]oct-2-en-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilenbis-(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.

45

En algunos casos, aquellos compuestos descritos aquí que pueden comprender un grupo ácido libre reaccionan 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 los contienen. En algunos casos, 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.

#### Solvatos

En algunos casos, los compuestos descritos aquí existen como solvatos. Se describen aquí métodos para tratar enfermedades administrando tales solvatos. Se describen aquí métodos para tratar enfermedades administrando tales solvatos como composiciones farmacéuticas.

Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente, y, en algunos casos, 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

En algunos casos, los compuestos descritos aquí existen como polimorfos. Se describen aquí métodos para tratar enfermedades administrando tales polimorfos. Se describen aquí 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, provocan que domine una forma cristalina individual.

#### Profármacos

En algunos casos, los compuestos descritos aquí existen en forma de profármaco. Se describen aquí métodos para tratar enfermedades administrando tales profármacos. Se describen aquí métodos para tratar enfermedades administrando tales profármacos como composiciones farmacéuticas.

Los profármacos son generalmente precursores de fármacos que, tras la administración a un individuo y la absorción subsiguiente, se convierten en una especie activa, o una especie más activa vía algún proceso, tal como conversión mediante una ruta metabólica. Algunos profármacos tienen un grupo químico presente en el profármaco que lo hacen menos activo y/o confiere solubilidad o alguna otra propiedad al fármaco. Una vez que el grupo químico se ha escindido y/o modificado del profármaco, se genera el fármaco activo. Los profármacos son a menudo útiles debido a que, en algunas situaciones, son más fáciles de administrar que el fármaco progenitor. Por ejemplo, están biodisponibles mediante administración oral, mientras que el progenitor no lo está. En ciertos casos, el profármaco tiene también solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas con respecto al fármaco progenitor. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto como se describe aquí que se administra como un éster (el "profármaco") para facilitar la transmisión a través de una membrana celular cuando la solubilidad en agua es perjudicial a la movilidad, pero que entonces se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico, la entidad activa, una

vez dentro de la célula en la que la solubilidad en agua es beneficiosa. Un ejemplo adicional de un profármaco puede ser un péptido corto (poliaminoácido) enlazado a un grupo ácido, en el que el péptido se metaboliza para revelar el resto activo. (Véase, por ejemplo, Bundgaard, "Design and Application of Prodrugs" en A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and Bundgaard, Ed., 1991, Capítulo 5, 113-191, que se incorpora aquí como referencia).

En algunos casos, los profármacos se diseñan como derivados de fármacos reversibles, para uso como modificadores para potenciar el transporte del fármaco a tejidos específicos de sitios. El diseño de profármacos hasta la fecha ha sido para incrementar la solubilidad efectiva en agua del compuesto terapéutico para dirigirlo a regiones en las que el agua es el principal disolvente.

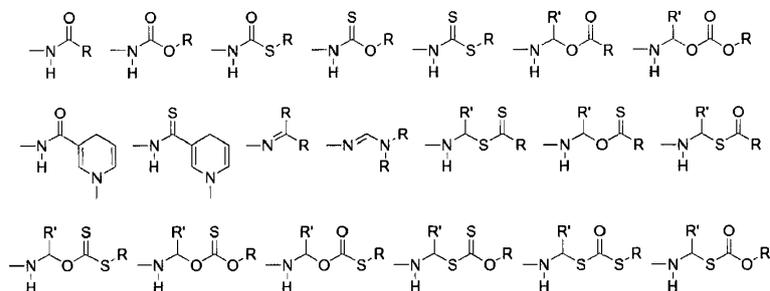
Adicionalmente, los derivados profarmacéuticos de compuestos descritos aquí se pueden preparar mediante métodos descritos aquí o son de otro modo conocidos en la técnica (para detalles adicionales, véase Saulnier et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 1994, 4, 1985). A título de ejemplo solamente, los profármacos apropiados se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto no derivatizado con un agente carbamilo adecuado, tal como, pero sin limitarse a, 1,1-aciloxialquilcarbanocloridato, para-nitrofenil carbonato, o similar. Las formas de profármacos de los compuestos descritos aquí, en el que el profármaco se metaboliza *in vivo* para producir un derivado como se expone aquí, están incluidas dentro del alcance de las reivindicaciones. De hecho, algunos de los compuestos descritos aquí son profármacos para otro derivado o compuesto activo.

En algunos casos, los profármacos incluyen compuestos en los que un resto de aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) restos de aminoácidos, está unido covalentemente a través de un enlace de amida o de éster a un grupo amino, hidroxilo y ácido carboxílico libre de compuestos de la presente invención. Los restos de aminoácidos incluyen, pero no se limitan a, los 20 aminoácidos de origen natural, y también incluyen 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, cirtulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona. En otros casos, los profármacos incluyen compuestos en los que un resto de ácido nucleico, o un oligonucleótido de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) restos de ácido nucleico está unido covalentemente a un compuesto de la presente invención.

Los profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos aquí también incluyen, pero no se limitan a, ésteres, carbonatos, tiocarbonatos, derivados N-acíclicos, derivados N-aciloxialquílicos, derivados cuaternarios de aminas terciarias, bases de N-Mannich, bases de Schiff, conjugados de aminoácidos, ésteres de fosfato, sales metálicas y ésteres de sulfonato. Los compuestos que tienen grupos amino, amido, hidroxilo o carboxílico libres se pueden convertir en profármacos. Por ejemplo, los grupos carboxilo libres se pueden derivatizar como amidas o ésteres alquílicos. En ciertos casos, todos estos restos de profármacos incorporan grupos que incluyen, pero no se limitan a, funcionalidades de éter, de amina y de ácido carboxílico.

Los hidroxi profármacos incluyen ésteres, tales como, aunque no se limitan a ésteres aciloxialquílicos (por ejemplo, aciloximetílico, aciloxietílico), ésteres alcocarboniloxialquílicos, ésteres alquílicos, ésteres arílicos, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato, ésteres de sulfato, y ésteres que contienen disulfuro; éteres, amidas, carbamatos, hemisuccinatos, dimetilaminoacetatos y fosforiloximetiloxicarbonilos, como se subraya en Advanced Drug Delivery Reviews 1996, 19, 115.

Los profármacos derivados de aminas incluyen, pero no se limitan a, los siguientes grupos y combinaciones de grupos:



así como sulfonamidas y fosfonamidas.

En ciertos casos, los sitios en cualesquiera porciones de los anillos aromáticos son susceptibles a diversas reacciones metabólicas; por lo tanto la incorporación de sustituyentes apropiados en las estructuras de anillos aromáticos puede reducir, minimizar o eliminar esta ruta metabólica.

Composiciones farmacéuticas

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 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, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunos casos, las composiciones farmacéuticas son para el tratamiento de trastornos. En algunos casos, las composiciones farmacéuticas son para el tratamiento de trastornos en un mamífero. En algunos casos, las composiciones farmacéuticas son para el tratamiento de trastornos en un ser humano.

#### Modos de Administración

En algunos casos, el compuesto y las composiciones descritos aquí 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, colirios, 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 algunos casos, 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 algunos casos, 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 algunos casos, los comprimidos se revisten o ranuran, 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 algunos casos, se añaden estabilizantes. Se proporcionan núcleos de grageas con revestimientos adecuados. Para este fin, se pueden usar disoluciones concentradas de azúcar, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, 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 gragea para la identificación o para identificar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

En algunos casos, 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 y 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

5 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.

10 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.

15 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.

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

20 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.

25 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 activo 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.

30 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.

35 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.

#### 45 Formulaciones

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 un caso, se puede usar una bomba.

50 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-butilato 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 heptadecaetilenoicetanol, 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.

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.

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.

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, éster, profármaco 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.

#### 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.

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, de otros agentes terapéuticos y/o terapias, estarán reguladas según el juicio del clínico (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 IC<sub>50</sub> 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

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.

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 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, aplicación de compresas al área enferma, descanso, dieta alterada, y similares. 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.

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 ejemplo, simultáneamente, esencialmente de forma simultánea o en el mismo protocolo de tratamiento), 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.

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, una 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 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 oxidada hipoxantina a xantina, y después a ácido úrico. En ciertos casos, la xantina deshidrogenasa



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.

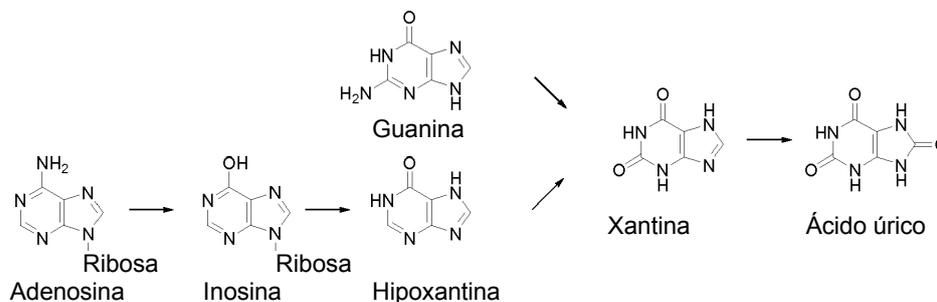
5 En algunos casos, un individuo tratado con los compuestos descritos aquí (1) presenta niveles aberrantes de ácido úrico, y (2) sufre diabetes. En algunos casos, un individuo tratado con los compuestos descritos aquí (1) presenta niveles aberrantes de ácido úrico, y (2) sufre diabetes Tipo I. En algunos casos, un individuo tratado con los compuestos descritos aquí (1) presenta niveles aberrantes de ácido úrico, y (2) sufre diabetes Tipo II. En algunos casos, un individuo tratado con los compuestos descritos aquí (1) presenta niveles aberrantes de ácido úrico, y (2) sufre una pérdida de células beta de los islotes de Langerhans en el páncreas. En algunos casos, un individuo tratado con los compuestos descritos aquí (1) presenta niveles aberrantes de ácido úrico, y (2) sufre resistencia a insulina y/o sensibilidad reducida a insulina. En algunos casos, un individuo tratado con los compuestos descritos aquí (1) presenta niveles aberrantes de ácido úrico, y (2) presenta (a) un nivel de glucosa en plasma en ayunas  $\geq 126$  mg/dl; (b) un nivel de glucosa en plasma  $\geq 200$  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  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmoles/l).

15 En algunos casos, un individuo tratado con los compuestos descritos aquí (1) presenta niveles aberrantes de ácido úrico, y (2) sufre síndrome metabólico. En algunos casos, un individuo tratado con los compuestos descritos aquí (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)  $\leq 0,9$  mmoles/l (hombre),  $\leq 1,0$  mmol/l (mujer); (iii) obesidad central: relación cintura:cadera  $> 0,90$  (hombre),  $> 0,85$  (mujer), y/o un índice de masa corporal  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>; y (iv) microalbuminuria: relación de excreción de albúmina urinaria  $\geq 20$  mg/min. o relación albúmina:creatinina  $\geq 30$  mg/g. En algunos casos, un individuo tratado con los compuestos descritos aquí (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  $\geq 94$  cm (hombre),  $\geq 80$  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 algunos casos, un individuo tratado con los compuestos descritos aquí (1) presenta niveles aberrantes de ácido úrico, y (2) presenta al menos tres de (a) circunferencia elevada de cintura: hombres  $\geq 40$  pulgadas (hombres) y  $\geq 35$  pulgadas (mujeres); (b) triglicéridos elevados:  $\geq 150$  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:  $\geq 100$  mg/dl (5,6 mmoles/l), o uso de medicación para hiperglucemia.

25 En algunos casos, un individuo tratado con los compuestos descritos aquí (1) presenta niveles aberrantes de ácido úrico, y (2) sufre nefropatía o insuficiencia renal. En algunos casos, un individuo tratado con los compuestos descritos aquí (1) presenta niveles aberrantes de ácido úrico, y (2) presenta oliguria (producción reducida de orina). En algunos casos, un individuo tratado con los compuestos descritos aquí (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).

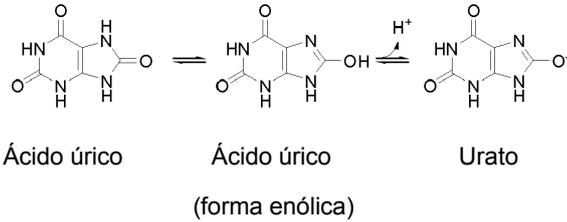
### ÁCIDO ÚRICO

40 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 fosforribosiltransferasa (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.



5

10

15

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

20

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:

25

30

35

- Obesidad/ganancia de peso
- Uso excesivo de alcohol
- Ingesta dietética excesiva de purina (alimentos tales como moluscos, huevas 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
- 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
- Defectos enzimáticos heredados
- Función anormal del riñón (por ejemplo, mayor recambio de ATP, filtración glomerular reducida de urato)
- Exposición al plomo (saturismo o "gota saturnina")

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

40

- Gota
- Artritis gotosa

- Piedras de ácido úrico en el conducto urinario (urolitiasis)
- 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

5 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 50 años (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  $\mu$ 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 mielóide, 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 son 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.

Tratamiento

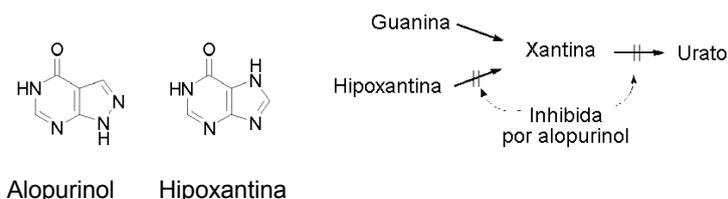
En ciertos casos, la gota se trata reduciendo la producción de ácido úrico. En ciertos casos, la gota se trata incrementando la excreción de ácido úrico. En ciertos casos, la gota se trata mediante URAT 1, xantina oxidasa,

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 una combinación de tratamientos. En ciertos casos, la gota es una de las formas más tratables de artritis.

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 esteroideos (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) Previeniendo 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, sulfinpirazona, 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, sulfinpirazona, 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 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

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, 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 algunos casos, 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, 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.

En algunos casos, los compuestos descritos aquí se administran a un individuo que sufre una enfermedad o afección que requiere tratamiento con un compuesto que es un diurético. En algunos casos, los compuestos descritos aquí se administran 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 algunos casos, la enfermedad o afección es insuficiencia cardíaca congestiva o hipertensión esencial.

En algunos casos, la administración de los compuestos descritos aquí a un individuo es útil para mejorar la movilidad o mejorar la calidad de vida.

En algunos casos, la administración de los compuestos descritos aquí a un individuo es útil para tratar o disminuir los efectos secundarios del tratamiento del cáncer.

En algunos casos, la administración de los compuestos descritos aquí a un individuo es útil para disminuir la toxicidad renal de cis-platino.

## Kits

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 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, en algunos casos, 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.

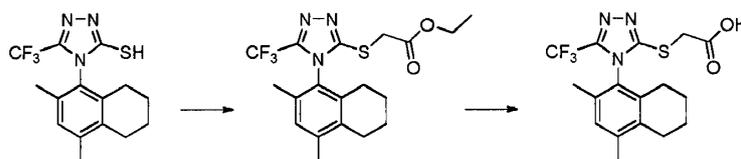
Además de ser útiles para el tratamiento de seres humanos, los compuestos y formulaciones de la presente invención también son útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores, y similares. Los animales más preferidos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

### I Síntesis química

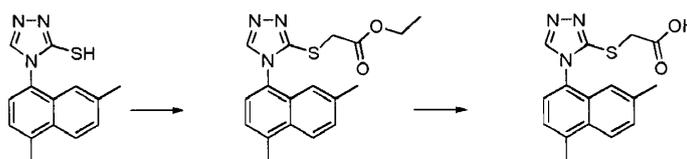
#### Ejemplo 1: Ácido 2-(4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético



Etapa A: Se añadieron 2-bromoacetato de etilo (68  $\mu$ l, 0,611 mmoles) y carbonato de potasio (0,17 g, 1,22 mmoles) a una disolución de 4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (0,2 g, 0,611 mmoles) en THF (2,44 ml). La mezcla resultante se calentó a 60°C durante 18 horas. La mezcla se concentró, se añadieron 2-bromoacetato de etilo (68  $\mu$ l, 0,611 mmoles) y DMF (1,2 ml), y la mezcla se calentó a 60°C durante 24 horas. Se añadió agua (40 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante SGC (0-50% de acetato de etilo/hexanos) para producir 2-(4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de etilo como un aceite transparente (0,137 g, 54%).

Etapa B: Se añadió una disolución de hidróxido de litio (acuosa 1M, 0,436 ml, 0,436 mmoles) a una disolución de 2-(4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de etilo (0,09 g, 0,218 mmoles) en THF/metanol/agua (3/3/1, 1,5 ml) y se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción bruta se concentró, se acidificó con HCl (acuoso 1M, 4 ml), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 3 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron para producir ácido 2-(4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético como una espuma blanquecina (0,082 g, 98%).

#### Ejemplo 2: Ácido 2-(4-(4,7-dimetilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético

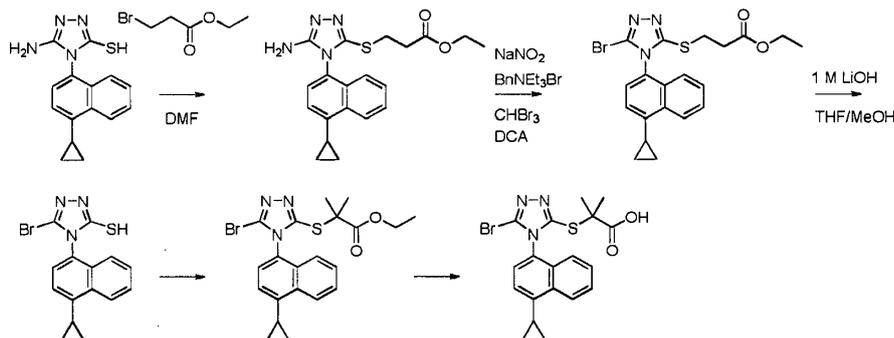


Etapa A: Se añadieron 2-bromoacetato de etilo (87  $\mu$ l, 0,783 mmoles) y carbonato de potasio (0,216 g, 1,57 mmoles) a una disolución de 4-(4,7-dimetilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (0,2 g, 0,783 mmoles) en THF (3,1 ml). La mezcla resultante se calentó entonces hasta 60°C durante 1 hora. Se añadió más DMF (1 ml), y la mezcla se calentó a 60°C durante 18 horas. Se añadió agua (3 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 3 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante

SGC (0-100% de EtOAc/hexanos) para producir 2-(4-(4,7-dimetilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de etilo como un aceite transparente (0,231 g, 86%).

Etapa B: Se añadió una disolución de hidróxido de litio (acuosa 1M, 0,88 ml, 0,488 mmoles) a una disolución de 2-(4-(4,7-dimetilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de 4-etilo (0,15 g, 0,44 mmoles) en THF/etanol/agua (1:1:1, 7 ml), y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción bruta se concentró entonces, se acidificó con HCl (1M, 3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron para producir ácido 2-(4-(4,7-dimetilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético como un sólido blanquecino (0,129 g, 94%).

### Ejemplo 3: Ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)-2-metilpropanoico



Etapa A: Se añadió éster etílico del ácido 3-bromo-propiónico (158  $\mu$ l, 224 mg; 1,239 mmoles) a una disolución de 5-amino-4-(4-ciclopropil-naftalen-1-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol (0,35 g, 1,239 mmoles) en DMF (2,5 ml). La mezcla resultante se calentó hasta 60°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró y se sometió a ultrasonidos con éter etílico varias veces, decantando la capa de éter etílico. El aceite amarillo claro resultante se colocó a alto vacío para producir 3-(5-amino-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)propanoato de etilo bruto como una espuma oleosa marrón clara que se usó directamente en la etapa siguiente (0,409 g, 87%).

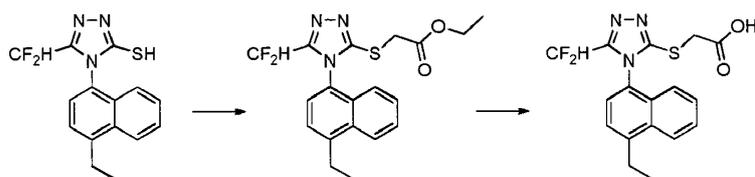
Etapa B: Se suspendieron 3-(5-amino-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)propanoato, (200 mg 0,523 mmoles), nitrito de sodio (361 mg, 5,233 mmoles, 10 eq.) y bromuro de benciltriethylamonio (427 mg, 1,570 mmoles, 3 eq.) en bromoformo (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante ~30 min. Después se añadió ácido dicloroacético (86  $\mu$ l, 135 mg; 1,047 mmoles, 2 eq.), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche, cubriendo el matraz con papel de aluminio para mantenerlo en la oscuridad. Se añadió agua (5 ml), y la agitación se continuó durante otros 30 min. La mezcla de reacción se transfirió entonces a un embudo de sep. y se añadieron agua y diclorometano adicionales. La capa orgánica se recogió, y la capa acuosa se lavó con diclorometano (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 6:4) para dar 3-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)propanoato de etilo como un aceite marrón claro (111 mg, 47,6%).

Etapa C: Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de litio (1M, 437  $\mu$ l, 0,437 mmoles, 3 eq.) a una disolución de 3-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)propanoato de etilo (65 mg, 0,146 mmoles) en THF (1,5 ml) y metanol (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante ~2 horas, y se añadió HCl (1N, 584  $\mu$ l, 0,584 mmoles, 4 eq.). La mezcla se concentró, se añadió un poco de agua, se sometió a ultrasonidos, y los sólidos blanquecinos se aislaron mediante filtración. El material aislado se colocó en una pequeña cantidad de metanol, se sometió a ultrasonidos de nuevo, y después se filtró para dar 5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol como un sólido blanquecino (39 mg, 78%).

Etapa D: Una disolución de 5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (50 mg, 0,144 mmoles), 2-bromo-2-metilpropanoato de etilo (22  $\mu$ l, 0,144 mmoles) y diisopropiltilamina (76  $\mu$ l, 0,433 mmoles) en DMF (1 ml) se calentó hasta 60°C durante 20 horas. La mezcla se concentró entonces, se sometió a ultrasonidos en éter etílico hasta que se disolvió completamente, y se lavó con HCl 1N. La mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 5 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron para proporcionar 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)-2-metilpropanoato de etilo como un aceite marrón (60 mg, 91%).

Etapa E: Se añadió una disolución de hidróxido de litio (acuosa 1M, 358  $\mu$ l, 0,358 mmoles, 3 eq.) a una disolución de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)-2-metilpropanoato de etilo (55 mg, 0,119 mmoles) en THF (1 ml) y metanol (0,5 ml), y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción bruta se concentró entonces, se acidificó con HCl (1N) y se sometió a ultrasonidos para romper los sólidos. La filtración dio ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)-2-metilpropanoico como un sólido blanquecino (39 mg, 76%).

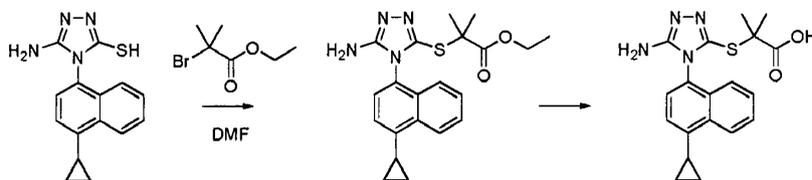
### Ejemplo 4: Ácido 2-(5-(difluorometil)-4-(4-etilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético



Etapa A: Se añadieron trietilamina (0,11 ml, 0,786 mmoles) y 2-bromoacetato de etilo (80  $\mu$ l, 0,72 mmoles) a una disolución agitada de 5-(difluorometil)-4-(4-etilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (0,2 g, 0,655 mmoles) en diclorometano (2,6 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante SGC (0-50% de EtOAc/hexanos) para producir 2-(5-(difluorometil)-4-(4-etilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de etilo como un sólido blanquecino (0,246 g, 96%).

Etapa B: Se añadió una disolución de hidróxido de litio (acuosa 1M, 0,77 ml, 0,77 mmoles) a una disolución de 2-(5-(difluorometil)-4-(4-etilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de etilo (0,15 g, 0,38 mmoles) en THF/agua (3:1, 1,5 ml), y la mezcla se agitó durante 8 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción bruta se concentró entonces y se acidificó con HCl (1N, 3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 2 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron para producir ácido 2-(5-(difluorometil)-4-(4-etilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético como una espuma blanquecina (0,136 g, 99%).

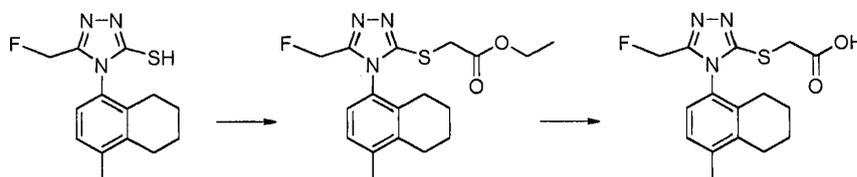
#### Ejemplo 5: Ácido 2-(5-amino-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)-2-metilpropanoico



Etapa A: Se añadió 2-bromo-2-metilpropanoato de etilo (184  $\mu$ l, 1,239 mmoles) a una disolución de 5-amino-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (0,35 g, 1,239 mmoles) en DMF (2,5 ml) y se calentó a 60°C durante 20 horas, después de lo cual se añadieron unos pocos cristales de yoduro de potasio, y la mezcla se calentó a 70°C durante otras 24 h. La temperatura se incrementó entonces hasta 90°C, y la mezcla se calentó durante otros 6 días. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se concentró y se disolvió en diclorometano. Se añadieron trietilamina y agua, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2x), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre NaSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna (acetato de etilo) para producir 2-(5-amino-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)-2-metilpropanoato de etilo como un sólido bronceado (0,134 g, 27%).

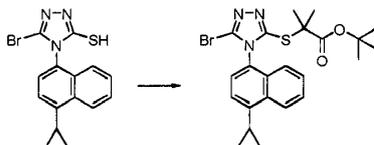
Etapa B: Se añadió una disolución de hidróxido de litio (acuosa 1M, 0,757 ml, 0,757 mmoles) a una disolución de 2-(5-amino-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)-2-metilpropanoato de etilo (100 mg, 0,252 mmoles) en THF (2 ml) y metanol (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción bruta se acidificó con HCl (1N, 1 ml) y se sometió a ultrasonidos para romper los sólidos, que se aislaron entonces mediante filtración para dar ácido 2-(5-amino-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)-2-metilpropanoico como un sólido blanco (69 mg, 74%).

#### Ejemplo 6: Ácido 2-(5-(fluorometil)-4-(4-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético

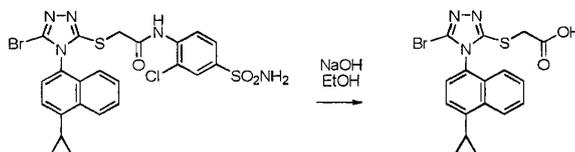


Etapa A: Se añadieron trietilamina (0,087 ml, 0,623 mmoles) y 2-bromoacetato de etilo (63  $\mu$ l, 0,571 mmoles) a una disolución de 5-(fluorometil)-4-(4-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (0,144 g, 0,519 mmoles) en diclorometano (2,1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante SGC (0-100% de EtOAc/hexanos) para producir 2-(5-(fluorometil)-4-(4-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de etilo como un sólido blanquecino (0,168 g, 89%).

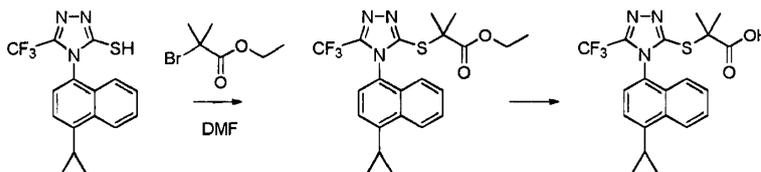
Etapa B: Se añadió una disolución de hidróxido de litio (acuosa 1M, 0,59 ml, 0,59 mmoles) a una disolución de 2-(5-(fluorometil)-4-(4-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de etilo (107 mg, 0,294 mmoles) en THF/agua (3/1, 1,2 l), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción bruta se concentró, se acidificó con HCl (1N, 3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 3 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para producir ácido 2-(5-(fluorometil)-4-(4-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético.

**Ejemplo 7: 2-(5-Bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo**

Una disolución de 5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (preparado como se describe anteriormente; 500 mg, 1,444 mmoles) y 2-bromo-2-metilpropanoato de *tert*-butilo (270  $\mu$ l, 1,444 mmoles) y diisopropiletamina (755  $\mu$ l, 4,332 mmoles) en DMF (3 ml) se calentó a 60°C durante 20 horas. La mezcla se concentró entonces, se añadió éter dietílico (15 ml), y la mezcla se sometió a ultrasonidos hasta que todos los sólidos se disolvieron. La disolución se lavó después con HCl con (1N, 10 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron para producir 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo como una espuma marrón clara (532 mg, 75% de rendimiento).

**Ejemplo 8: Ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético**

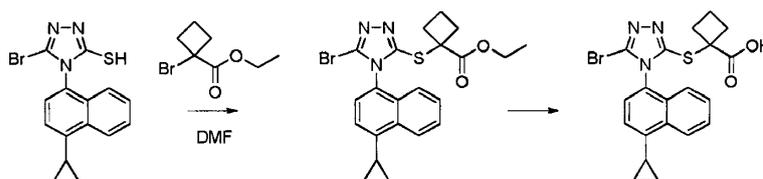
Se añadió una disolución de hidróxido de sodio (acuosa 2M, 33,7 ml, 67 mmoles, 2 eq.) a una suspensión de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)-N-(2-cloro-4-sulfamoilfenil)acetamida (preparada mediante procedimientos publicados previamente; 20 g, 34 mmoles) en etanol (200 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. Se añadió carbón (10 g), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, y el carbón se separó mediante filtración. El carbón se lavó varias veces con etanol, y entonces el filtrado se concentró. Se añadió agua (200 ml) y después se concentró hasta aprox. un tercio del volumen, para eliminar todo el etanol. Se añadieron agua (200 ml) y acetato de etilo (250 ml), la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 min., y la capa orgánica se eliminó. La capa acuosa se enfrió hasta 0°C y se acidificó mediante tratamiento con HCl (1N) dando como resultado la formación de un precipitado oleoso turbio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético como un sólido blanquecino (11,2 g, 82%).

**Ejemplo 9: Ácido 2-(4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)-2-metilpropanoico**

**Etapa A:** Se añadieron 2-bromo-2-metilpropanoato de etilo (89  $\mu$ l, 0,596 mmoles) y diisopropiletamina (0,31 ml, 1,789 mmoles) a una disolución de 4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (0,2 g, 0,596 mmoles) en DMF (1,2 ml), y la mezcla se calentó a 60°C durante 20 horas. La mezcla se concentró, se acidificó con HCl (acuoso 1M, 2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 3 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna (0-25% de EtOAc/hexanos) para proporcionar 2-(4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)-2-metilpropanoato de etilo como un aceite transparente (0,1 g, 37%).

**Etapa B:** Se añadió una disolución de hidróxido de litio (acuosa 1M, 0,67 ml, 0,67 mmoles) a una disolución de 2-(4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)-2-metilpropanoato de etilo (0,1 g, 0,22 mmoles) en THF (0,88 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción bruta se concentró; se añadió agua (100 ml) y después se lavó con acetato de etilo (2 x 40 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl (1N acuoso, 10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para producir ácido 2-(4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)-2-metilpropanoico como un sólido blancuzco (49 mg, 53%).

**Ejemplo 10: Ácido 1-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)ciclobutanocarboxílico**



Etapa A: Una disolución de 5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (100 mg, 0,289 mmoles), 1-bromociclobutanocarboxilato de etilo (47  $\mu$ l, 0,289 mmoles) y diisopropiletilamina (151  $\mu$ l, 0,866 mmoles) en DMF (1 ml) se calentó a 60°C durante 4 días. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se concentró y se repartió entre diclorometano (15 ml) y HCl (1N acuoso, 15 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 15 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna (40% de EtOAc/hexanos) para proporcionar 1-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)ciclobutanocarboxilato de etilo como una espuma pegajosa amarilla clara (75 mg, 55% de rendimiento).

Etapa B: Se añadió una disolución de hidróxido de litio (acuosa 1M, 0,387 ml, 0,387 mmoles, 3 eq.) a una disolución de 1-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)ciclobutanocarboxilato de etilo (61 mg, 0,129 mmoles) en THF/metanol (2/1, 3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se acidificó con HCl (1N acuoso, 0,645 ml, 0,645 mmoles), 5 eq.), se concentró, se añadió agua (10 ml), y se extrajo con éter dietílico (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre cloruro de calcio y se concentraron para dar ácido 1-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)ciclobutanocarboxílico como un sólido blanquecino (43 mg, 75%).

### Ejemplo 11

Se prepararon varios compuestos de fórmula (I) según los protocolos descritos en los ejemplos anteriores. En la tabla a continuación se dan los datos analíticos para estos compuestos.

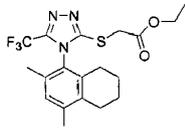
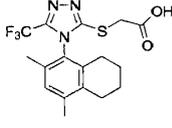
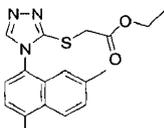
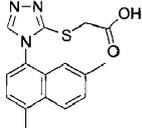
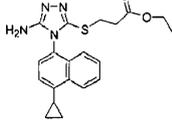
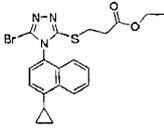
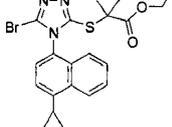
### II Evaluación biológica

#### Ejemplo 12: Ensayo de captación de ácido úrico

Creación de estirpes celulares estables que expresan el transportador hURAT1: Se subclonó el gen de URAT1 humano de longitud completa (SLC22A12) del plásmido pCMV6-XL5 (Origene) en el plásmido de expresión eucariota pCMV6/Neo (Origene) usando sitios de restricción Not I. La secuenciación génica confirmó la secuencia de hURAT1, como se subraya en Genbank (Acceso #NM\_144585.2). Se propagaron células de riñón embrionarias humanas HEK293 (ATCC# CRL-1573) en medio de cultivo tisular EMEM como se describe por ATCC en una atmósfera de 5% de CO<sub>2</sub> y 95% de aire. Las transfecciones de células HEK293 con el constructo pCMV6/Neo/URAT1 se llevó a cabo 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 substituyó por medio de crecimiento reciente que contiene G418 (Gibco) a una concentración final de 0,5 mg/ml. Se seleccionaron colonias resistentes a fármaco tras aproximadamente 8 días, y después se ensayaron para determinar la actividad de transporte de ácido <sup>14</sup>C-úrico. Las células HEK293/urat1 se colocan en placas de 96 pocillos revestidas con poli-D-lisina, a una densidad de 75.000 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  $\mu$ l de tampón de lavado (125 mM de gluconato de Na, 10 mM de Hepes pH 7,3). Se añadió compuesto o vehículo en el tampón de ensayo con ácido C 14 úrico para una concentración final de ácido úrico 40  $\mu$ M con una actividad específica de 54 mCi/mmol. El tampón de ensayo fue 125 mM de gluconato de sodio, 4,8 mM de gluconato de potasio, 1,2 mM de fosfato potásico 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 y después se lavaron 3 veces con 50  $\mu$ l de tampón de lavado y 3 veces con 250  $\mu$ l de tampón de lavado. Se añadió fluido de centelleo Microscint 20, y las placas se incubaron toda la noche a 45°C para equilibrarlas. Las placas se leyeron entonces en el lector de placas TopCount, y se generó un valor de EC<sub>50</sub>. (Véanse Enomoto et al, Nature, 2002, 417, 447-451 y Anzai et al, J. Biol. Chem., 2004, 279, 45942-45950).

Los compuestos de fórmula (I), preparados como se describe anteriormente en los ejemplos 1-11, se examinaron según el procedimiento descrito anteriormente, y se generaron valores de EC<sub>50</sub>. La tabla más abajo resume la actividad de los compuestos en el Ensayo de Captación de Ácido Úrico, en la que A representa una EC<sub>50</sub> de 1 nM a 1  $\mu$ M; B representa una EC<sub>50</sub> de 1  $\mu$ M a 30  $\mu$ M; y C representa una EC<sub>50</sub> mayor que 30  $\mu$ M. (N/A significa que los datos no estaban disponibles).

Ej.	Estructura	Desplazamientos químicos de RMN	MS	Actividad (EC <sub>50</sub> )
1A		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 1,33 (t, <i>J</i> =7,15Hz, 3H) 1,64 - 1,93 (m, 4H) 2,25 (s, 3H) 2,31 (s, 3H) 2,52 - 2,68 (m, 3H) 2,76 - 2,87 (m, 1H) 4,29 (q, <i>J</i> =7,26Hz, 2H) 4,35 - 4,59 (m, 2H) 7,30 (s, 1H)	Masa encontrada: 414,05 (M+1)	C
1B		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 1,51 - 1,65 (m, 1H) 1,65 - 1,83 (m, 3H) 2,21 (s, 3H) 2,24 (s, 3H) 2,34 - 2,47 (m, 1H) 2,60 (t, <i>J</i> =5,91Hz, 2H) 2,80 - 2,93 (m, 1H) 4,38 - 4,56 (m, 2H) 7,07 (s, 1H) 12,97 (br, s, 1H)	Masa encontrada: 386,04 (M+1)	B
2A		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 1,18 (t, 3H) 2,45 (s, 3H) 2,75 (s, 3H) 4,03 - 4,15 (m, 4H) 6,99 (s, 1H) 7,45 - 7,53 (m, 2H) 7,56 (dd, <i>J</i> =8,71, 1,66Hz, 1H) 8,11 (d, <i>J</i> =8,50Hz, 1H) 8,90 (s, 1H)	Masa encontrada: 342,04 (M+1)	B
2B		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 2,45 (s, 3H) 2,75 (s, 3H) 4,03 (d, <i>J</i> =3,32Hz, 2H) 7,00 (s, 1H) 7,44 - 7,53 (m, 2H) 7,56 (dd, <i>J</i> =8,71, 1,66Hz, 1H) 8,11 (d, <i>J</i> =8,71Hz, 1H) 8,88 (s, 1H) 12,94 (br, s, 1H)	Masa encontrada: 314,04 (M+1)	C
3A		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 0,80 - 0,93 (m, 2H) 1,11 - 1,22 (m, 5H) 2,54 - 2,61 (m, 2H) 2,70 - 2,79 (m, 2H) 3,14 - 3,23 (m, 2H) 3,98 - 4,08 (m, 2H) 7,46 (d, <i>J</i> =7,26Hz, 1H) 7,56 (d, <i>J</i> =7,88Hz, 1H) 7,69 (td, <i>J</i> =7,62, 1,14Hz, 1H) 7,74 - 7,82 (m, 2H) 8,27 (br, s, 2H) 8,60 (d, <i>J</i> =8,50Hz, 1H)	Masa encontrada: 383,07 (M+1)	B
3B		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 0,80 - 0,92 (m, 2H) 1,07 - 1,23 (m, 5H) 2,54 - 2,62 (m, 1H) 2,77 (t, <i>J</i> =6,84Hz, 2H) 3,28 (td, <i>J</i> =6,89, 2,38Hz, 2H) 4,03 (q, <i>J</i> =7,05Hz, 2H) 7,15 (d, <i>J</i> =8,09Hz, 1H) 7,44 (d, <i>J</i> =7,46Hz, 1H) 7,62 - 7,71 (m, 2H) 7,75 (ddd, <i>J</i> =8,40, 6,95, 1,24Hz, 1H) 8,59 (d, 1H)	Masa encontrada: 445,98 (M+1)	B
3D		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 0,88 - 0,94 (m, 2H) 1,18 - 1,24 (m, 5H) 1,61 (s, 3H) 1,66 (s, 3H) 2,42 - 2,52 (m, 1H) 4,06 - 4,14 (m, 2H) 7,15 (d, <i>J</i> =8,29Hz, 1H) 7,28 - 7,35 (m, 1H) 7,40 (dd, <i>J</i> =7,67, 0,83Hz, 1H) 7,59 (ddd, <i>J</i> =8,29, 6,95, 1,14Hz, 1H) 7,69 (ddd, <i>J</i> =8,40, 6,95, 1,24Hz, 1H) 8,58	Masa encontrada: 460,04 (M+1)	A

ES 2 513 390 T3

Ej.	Estructura	Desplazamientos químicos de RMN	MS	Actividad (EC <sub>50</sub> )
		(d, $J=8,50\text{Hz}$ , 1H)		
3E		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ ppm 0,80 - 1,00 (m, 2H) 1,13 - 1,23 (m, 2H) 1,50 (s, 3H) 1,54 (s, 3H) 2,55 - 2,65 (m, 1H) 7,05 (d, $J=8,09\text{Hz}$ , 1H) 7,45 (d, $J=7,67\text{Hz}$ , 1H) 7,59 (d, $J=7,46\text{Hz}$ , 1H) 7,67 (ddd, $J=8,34$ , 7,00, 1,04Hz, 1H) 7,76 (ddd, $J=8,40$ , 7,05, 1,14Hz, 1H) 8,60 (d, $J=8,50\text{Hz}$ , 1H) 12,97 - 13,15 (m, 1H)	Masa encontrada: 432,00 (M+1)	A
4A		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ ppm 1,20 (t, $J=7,15\text{Hz}$ , 3H) 1,37 - 1,45 (m, 3H) 3,23 (q, $J=7,46\text{Hz}$ , 2H) 4,08 - 4,18 (m, 4H) 7,06 - 7,36 (m, 2H) 7,60 - 7,76 (m, 4H) 8,30 (d, 1H)	Masa encontrada: 392,05 (M+1)	C
4B		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ ppm 1,41 (t, $J=7,57\text{Hz}$ , 3H) 3,23 (q, $J=7,60\text{Hz}$ , 2H) 4,09 (s, 2H) 7,07 - 7,36 (m, 2H) 7,53 - 7,80 (m, 4H) 8,29 (d, $J=8,29\text{Hz}$ , 1H) 13,03 (br, s, 1H)	Masa encontrada: 364,04 (M+1)	B
5A		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) $\delta$ ppm 0,82 - 0,96 (m, 2H) 1,10 (t, $J=7,15\text{Hz}$ , 3H) 1,21 (dq, $J=8,47$ , 1,67Hz, 2H) 1,50 (s, 3H) 1,53 (s, 3H) 2,41 - 2,50 (m, 1H) 3,90 (q, $J=7,26\text{Hz}$ , 2H) 4,30 (s, 2H) 7,31 - 7,44 (m, 3H) 7,60 (ddd, $J=8,34$ , 7,00, 1,24Hz, 1H) 7,69 (ddd, $J=8,40$ , 6,95, 1,24Hz, 1H) 8,57 (d, $J=8,29\text{Hz}$ , 1H)	Masa encontrada: 397,11 (M+1)	C
5B		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ ppm 0,76 - 0,96 (m, 2H) 1,12 - 1,21 (m, 2H) 1,33 (s, 3H) 1,38 (s, 3H) 2,56 - 2,60 (m, 1H) 5,84 (s, 2H) 7,04 (d, $J=8,29\text{Hz}$ , 1H) 7,35 - 7,45 (m, 2H) 7,58 - 7,65 (m, 1H) 7,67 - 7,74 (m, 1H) 8,56 (d, $J=8,29\text{Hz}$ , 1H) 12,80 (br, s, 1H)	Masa encontrada: 369,10 (M+1)	C
6A		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ ppm 1,20 (t, 3H) 1,59 - 1,71 (m, 2H) 1,72 - 1,84 (m, 2H) 2,08 - 2,19 (m, 1H) 2,24 - 2,36 (m, 4H) 2,65 - 2,72 (m, 2H) 4,08 - 4,21 (m, 4H) 5,23 (d, $J=1,45\text{Hz}$ , 1H) 5,35 (d, $J=1,24\text{Hz}$ , 1H) 7,11 (d, $J=7,88\text{Hz}$ , 1H) 7,25 (d, $J=7,88\text{Hz}$ , 1H)	Masa encontrada: 364,11 (M+1)	B

Ej.	Estructura	Desplazamientos químicos de RMN	MS	Actividad (EC <sub>50</sub> )
7		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 0,88 - 0,94 (m, 2H) 1,17 - 1,24 (m, 2H) 1,44 (s, 9H) 1,61 (s, 3H) 1,65 (s, 3H) 2,42 - 2,51 (m, 1H) 7,17 (d, <i>J</i> =7,88Hz, 1H) 7,28 - 7,42 (m, 2H) 7,58 (ddd, <i>J</i> =8,29, 6,95, 1,14Hz, 1H) 7,68 (ddd, <i>J</i> =8,40, 6,95, 1,24Hz, 1H) 8,57 (d, <i>J</i> =8,29Hz, 1H)	Masa encontrada: 488,05 (M+1)	C
8		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 0,84 - 0,91 (m, 2H) 1,12 - 1,19 (m, 2H) 2,54 - 2,61 (m, 1H) 3,99 (d, <i>J</i> =1,45Hz, 2H) 7,16 (d, <i>J</i> =7,88Hz, 1H) 7,44 (d, <i>J</i> =7,46Hz, 1H) 7,59 - 7,70 (m, 2H) 7,75 (td, <i>J</i> =7,62, 1,14Hz, 1H) 8,59 (d, <i>J</i> =8,50Hz, 1H) 12,94 (br, s, 1H)	Masa encontrada: 404,5 (M+1)	B
9A		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 0,88 - 0,93 (m, 2H) 1,15 - 1,21 (m, 2H) 1,60 (s, 3H) 1,62 (s, 3H) 2,55 - 2,64 (m, 1H) 7,09 (d, <i>J</i> =8,09Hz, 1H) 7,44 (d, <i>J</i> =7,05Hz, 1H) 7,63 - 7,73 (m, 2H) 7,73 - 7,79 (m, 1H) 8,60 (d, <i>J</i> =8,29Hz, 1H) 13,17 (br, s, 1H)	Masa encontrada: 422,10 (M+1)	A
10A		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 0,88 - 0,95 (m, 2H) 1,18 - 1,27 (m, 5H) 1,95 - 2,20 (m, 2H) 2,25 - 2,42 (m, 2H) 2,43 - 2,52 (m, 1H) 2,75 - 2,87 (m, 2H) 4,11 - 4,18 (m, 2H) 7,21 (d, <i>J</i> =8,09Hz, 1H) 7,33 - 7,38 (m, 1H) 7,38 - 7,43 (m, 1H) 7,61 (ddd, <i>J</i> =8,29, 6,95, 1,14Hz, 1H) 7,70 (ddd, <i>J</i> =8,40, 7,05, 1,14Hz, 1H) 8,58 (d, <i>J</i> =8,29Hz, 1H)	Masa encontrada: 472,03 (M+1)	N/A
10B		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,86 - 0,94 (m, 2H) 1,17 - 1,27 (m, 5H) 1,92 - 2,04 (m, 1H) 2,05 - 2,15 (m, 1H) 2,15 - 2,26 (m, 1H) 2,31 - 2,42 (m, 1H) 2,55 (tt, <i>J</i> =8,37, 5,42Hz, 1H) 2,69 - 2,81 (m, 2H) 3,64 (q, <i>J</i> =7,05Hz, 2H) 7,14 (d, <i>J</i> =8,09Hz, 1H) 7,45 - 7,52 (m, 2H) 7,64 (ddd, <i>J</i> =8,34, 7,00, 1,24Hz, 1H) 7,73 (ddd, <i>J</i> =8,40, 6,95, 1,24Hz, 1H) 8,65 (d, <i>J</i> =8,50Hz, 1H)	Masa encontrada: 444,02 (M+1)	N/A
23		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 1,55 - 1,86 (m, 4H) 2,28 (s, 3H) 2,67 (t, <i>J</i> =6,32Hz, 2H) 4,01 (d, <i>J</i> =5,80Hz, 2H) 7,07 (d, <i>J</i> =7,88Hz, 1H) 7,20 (d, <i>J</i> =8,09Hz, 1H) 8,70 (s, 1H) 12,92 (br, s, 1H)	Masa encontrada: 305,05 (M+1)	B

ES 2 513 390 T3

Ej.	Estructura	Desplazamientos químicos de RMN	MS	Actividad (EC <sub>50</sub> )
25		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 1,19 (t, <i>J</i> =7,05Hz, 3H) 1,53 - 1,80 (m, 4H) 1,89 (s, 3H) 2,11 - 2,21 (m, 2H) 2,24 (s, 3H) 2,59 - 2,65 (m, 2H) 4,06 - 4,19 (m, 4H) 7,11 (s, 1H) 8,65 (s, 1H)	Masa encontrada: 346,09 (M+1)	B
26		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 1,19 (t, <i>J</i> =7,15Hz, 3H) 1,66 (br, s, 2H) 1,72 - 1,86 (m, 2H) 2,28 (s, 3H) 2,67 (t, <i>J</i> =6,22Hz, 2H) 3,99 - 4,18 (m, 4H) 7,07 (d, <i>J</i> =7,88Hz, 1H) 7,20 (d, <i>J</i> =7,88Hz, 1H) 8,70 (s, 1H)	Masa encontrada: 332,12 (M+1)	B
27		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 1,59 - 1,78 (m, 4H) 1,89 (s, 3H) 2,17 (t, <i>J</i> =6,12Hz, 2H) 2,24 (s, 3H) 2,58 - 2,65 (m, 2H) 4,06 (s, 2H) 7,11 (s, 1H) 8,64 (s, 1H) 12,92 (br, s, 1H)	Masa encontrada: 318,08 (M+1)	C
28		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 1,59 - 1,82 (m, 4H) 2,22 - 2,30 (m, 5H) 2,67 (t, <i>J</i> =6,32Hz, 2H) 4,01 (d, <i>J</i> =5,80Hz, 2H) 7,07 (d, <i>J</i> =7,88Hz, 1H) 7,20 (d, <i>J</i> =8,09Hz, 1H) 8,70 (s, 1H) 12,92 (br, s, 1H)	Masa encontrada: 304,05 (M+1)	C
31		RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 2,02 (s, 3H) 3,52 (m, 2H) 7,60-7,92 (m, 3H) 8,22 (d, 1H) 8,56 (d, 1H) 8,84 (d, 1H)	Masa encontrada: 301,10 (M+1)	C
32		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 1,92 (br, s, 2H) 2,18 (s, 3H) 2,25 - 2,37 (m, 6H) 7,15 (d, <i>J</i> =7,26Hz, 1H) 7,22 (br, s, 1H) 7,35 (d, <i>J</i> =6,84Hz, 1H)	Masa encontrada: 278,07 (M+1)	c
33		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 1,92 (s, 2H) 2,15 (s, 3H) 7,58 - 7,72 (m, 3H) 7,78 - 7,84 (m, 1H)	Masa encontrada: 284,00 (M+1)	C
36		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 1,94 (br, s, 3H) 2,07 (s, 3H) 2,38 (s, 3H) 7,14 - 7,24 (m, 2H) 7,30 (s, 1H)	Masa encontrada: 278,07 (M+1)	C
37		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 2,07 (s, 3H) 3,57 (d, <i>J</i> =3,11Hz, 2H) 3,80 (s, 3H) 7,13 (td, <i>J</i> =7,62, 1,14Hz, 1H) 7,30 (d, <i>J</i> =8,29Hz, 1H) 7,35 (dd, <i>J</i> =7,67, 1,66Hz, 1H) 7,54 - 7,60 (m, 1H)	Masa encontrada: 280,02 (M+1)	C
38		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 1,93 (s, 6H) 2,05 (s, 3H) 3,70 (br, s, 2H) 7,28 - 7,34 (m, 2H) 7,36 - 7,42 (m, 1H)	Masa encontrada: 278,07 (M+1)	C

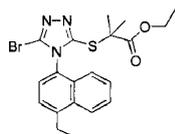
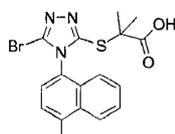
ES 2 513 390 T3

Ej.	Estructura	Desplazamientos químicos de RMN	MS	Actividad (EC <sub>50</sub> )
46		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 0,79 - 0,95 (m, 2H) 1,12 - 1,24 (m, 5H) 2,54 - 2,64 (m, 1H) 4,01 (d, <i>J</i> =1,45Hz, 2H) 4,07 - 4,17 (m, 2H) 7,48 (d, <i>J</i> =7,67Hz, 1H) 7,53 (d, <i>J</i> =7,88Hz, 1H) 7,72 (td, <i>J</i> =7,62, 1,14Hz, 1H) 7,76 - 7,83 (m, 2H) 8,34 (br, s, 2H) 8,62 (d, <i>J</i> =8,29Hz, 1H)	Masa encontrada: 369,10 (M+1)	C
47		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 0,78 - 0,92 (m, 2H) 1,16 (dd, <i>J</i> =8,50, 2,07Hz, 2H) 2,54 - 2,59 (m, 1H) 3,71 (s, 2H) 5,75 (s, 2H) 7,23 (d, <i>J</i> =8,09Hz, 1H) 7,38 - 7,44 (m, 1H) 7,46 - 7,52 (m, 1H) 7,60 - 7,67 (m, 1H) 7,72 (ddd, <i>J</i> =8,40, 6,95, 1,24Hz, 1H) 8,56 (d, <i>J</i> =8,50Hz, 1H)	Masa encontrada: 341,03 (M+1)	B
48		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 0,80 - 0,96 (m, 2H) 1,08 - 1,24 (m, 5H) 1,39 - 1,49 (m, 3H) 2,56 - 2,64 (m, 1H) 4,00 - 4,13 (m, 2H) 4,22 (dq, <i>J</i> =16,3 5, 7,20Hz, 1H) 7,44 - 7,56 (m, 2H) 7,66 - 7,82 (m, 3H) 8,26 (br, s, 2H) 8,62 (d, <i>J</i> =8,50Hz, 1H)	Masa encontrada: 383,07 (M+1)	B
49		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 0,80 - 0,93 (m, 2H) 1,14 - 1,22 (m, 2H) 1,35 (t, <i>J</i> =7,46Hz, 3H) 2,55 - 2,62 (m, 1H) 3,83 - 3,99 (m, 1H) 6,39 (br, s, 2H) 7,25 (t, <i>J</i> =7,57Hz, 1H) 7,43 (d, <i>J</i> =7,67Hz, 1H) 7,55 (dd, <i>J</i> =7,67, 2,28Hz, 1H) 7,61 - 7,68 (m, 1H) 7,70 - 7,77 (m, 1H) 8,58 (d, <i>J</i> =8,50Hz, 1H)	Masa encontrada: 355,07 (M+1)	B
51		RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 1,23 (t, 3H) 3,20 (q, 2H) 4,03 (m, 2H) 5,01-5,43 (m, 2H) 7,07-7,65 (m, 4H) 8,02-8,22 (m, 2H)	Masa encontrada: 346,0 (M+1)	B
53		RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 2,75 (s, 3H) 4,02 (s, 2H) 6,95 - 7,38 (m, 1H) 7,50 - 8,21 (m, 5H)	Masa encontrada: 350,0 (M+1)	B
54		RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 1,50 - 1,82 (m, 4H) 2,18 - 2,35 (m, 4H) 2,64 (s, 3H) 7,02 - 7,71 (m, 4H)	Masa encontrada: 353,1 (M+1)	B
56		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,85 - 0,94 (m, 2H) 1,16 - 1,26 (m, 2H) 2,02 (s, 1H) 2,48 - 2,59 (m, 1H) 4,06 (br, s, 2H) 6,70 - 7,03 (m, 1H) 7,22 (d, <i>J</i> =8,29Hz, 1H) 7,45 (d, <i>J</i> =7,46Hz, 1H) 7,54 - 7,66 (m, 2H) 7,68 - 7,75 (m, 1H) 8,63 (d,	Masa encontrada: 376,06 (M+1)	B

Ej.	Estructura	Desplazamientos químicos de RMN	MS	Actividad (EC <sub>50</sub> )
		$J=8,50\text{Hz}$ , 1H)		
61		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ ppm 1,20 (t, 3H) 2,16 (s, 3H) 2,77 (s, 3H) 4,10 - 4,26 (m, 4H) 7,00 (d, $J=7,88\text{Hz}$ , 1H) 7,08 - 7,38 (m, 1H) 7,54 (s, 1H) 7,58 - 7,72 (m, 2H) 8,14 - 8,20 (m, 1H)	Masa encontrada: 392,05 (M+1)	C
62		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ ppm 2,15 (s, 3H) 2,76 (s, 3H) 4,02 - 4,20 (m, 2H) 7,00 (d, $J=7,88\text{Hz}$ , 1H) 7,09 - 7,37 (m, 1H) 7,54 (s, 1H) 7,58 - 7,71 (m, 2H) 8,16 (d, $J=7,67\text{Hz}$ , 1H) 13,03 (br, s, 1H)	Masa encontrada: 364,04 (M+1)	B
64		RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ ppm 4,04 (s, 2H) 7,19 (d, 1H) 6,95 - 7,38 (m, 1H) 7,50 - 8,21 (m, 5H)	Masa encontrada: 353,9 (M+1)	B
66		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ ppm 1,17 - 1,25 (m, 3H) 1,60 - 1,72 (m, 2H) 1,78 (quin, $J=6,12\text{Hz}$ , 2H) 2,05 - 2,16 (m, 1H) 2,28 - 2,40 (m, 4H) 2,69 (t, $J=6,32\text{Hz}$ , 2H) 4,12 - 4,29 (m, 4H) 7,22 - 7,30 (m, 2H)	Masa encontrada: 400,08 (M+1)	B
67		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ ppm 1,60 - 1,72 (m, 2H) 1,78 (quin, $J=6,01\text{Hz}$ , 2H) 2,10 (dt, $J=16,74$ , 5,93Hz, 1H) 2,26 - 2,40 (m, 4H) 2,69 (t, $J=6,22\text{Hz}$ , 2H) 4,08 - 4,23 (m, 2H) 7,21 - 7,29 (m, 2H) 13,09 (br, s, 1H)	Masa encontrada: 372,01 (M+1)	A
69		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ ppm 0,84 - 0,91 (m, 2H) 1,12 - 1,19 (m, 2H) 2,53 - 2,61 (m, 1H) 3,64 (s, 3H) 4,06 (d, $J=3,73\text{Hz}$ , 2H) 7,15 (d, $J=8,09\text{Hz}$ , 1H) 7,45 (d, $J=7,67\text{Hz}$ , 1H) 7,61 - 7,71 (m, 2H) 7,75 (td, $J=7,62$ , 1,14Hz, 1H) 8,59 (d, $J=8,29\text{Hz}$ , 1H)	Masa encontrada: 418,2 (M+1)	B
70		RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ ppm 2,78 (s, 3H) 3,84 (s, 2H) 7,12 (d, 1H) 7,52 - 7,78 (m, 4H) 8,21 (d, 2H)	Masa encontrada: 377,8 (M+1)	B
73		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) $\delta$ ppm 1,48 (t, $J=7,46\text{Hz}$ , 3H) 3,24 (q, $J=7,60\text{Hz}$ , 2H) 3,76 (s, 3H) 4,08 (d, $J=6,43\text{Hz}$ , 2H) 7,25 - 7,28 (m, 1H) 7,39 - 7,44 (m, 1H) 7,50 (d, $J=7,46\text{Hz}$ , 1H) 7,60 (ddd, $J=8,29$ , 6,95, 1,14Hz, 1H) 7,64 - 7,70 (m, 1H) 8,21 (d, $J=8,29\text{Hz}$ , 1H)	Masa encontrada: 405,95 (M+1)	A

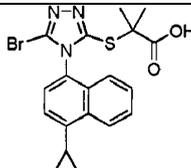
ES 2 513 390 T3

Ej.	Estructura	Desplazamientos químicos de RMN	MS	Actividad (EC <sub>50</sub> )
74		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,40 (t, J=7,57Hz, 3H) 3,22 (q, J=7,46Hz, 2H) 4,01 (d, J=1,66Hz, 2H) 7,17 (d, J=8,09Hz, 1H) 7,58 - 7,77 (m, 4H) 8,30 (d, J=8,50Hz, 1H)	Masa encontrada: 391,92 (M+1)	A
76		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,81 - 0,93 (m, 2H) 1,10 - 1,24 (m, 5H) 2,58 (tt, J=8,42, 5,47Hz, 1H) 3,98 - 4,16 (m, 4H) 7,17 (d, J=8,09Hz, 1H) 7,46 (d, J=7,46Hz, 1H) 7,62 - 7,72 (m, 2H) 7,77 (ddd, J=8,34, 7,00, 1,24Hz, 1H) 8,61 (d, J=8,29Hz, 1H)	Masa encontrada: 431,96 (M+1)	A
78		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,83 - 0,91 (m, 2H) 1,16 - 1,24 (m, 2H) 2,02 (s, 2H) 2,43 2,55 (m, 1H) 3,83 (s, 3H) 6,47 (d, J=2,49Hz, 1H) 7,29 (d, J=7,67Hz, 1H) 7,35 (dd, J=9,33, 2,49Hz, 1H) 7,48 (d, J=7,67Hz, 1H) 8,53 (d, J=9,33Hz, 1H)	Masa encontrada: 433,96 (M+1)	B
82		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,45 (t, J=7,46Hz, 3H) 3,22 (q, J=7,60Hz, 2H) 3,83 (s, 3H) 3,89 - 4,14 (m, 2H) 6,49 (d, J=2,49Hz, 1H) 7,33 (dd, J=9,33, 2,49Hz, 1H) 7,38 - 7,46 (m, 1H) 7,47 - 7,54 (m, 1H) 8,20 (d, J=9,33Hz, 1H)	Masa encontrada: 421,95 (M+1)	B
85		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,85 - 0,96 (m, 2H) 1,16 - 1,31 (m, 5H) 1,54 - 1,71 (m, 3H) 2,47 (tt, J=8,50, 5,49Hz, 1H) 4,09 - 4,23 (m, 2H) 4,53 (qd, J=7,22, 4,66Hz, 1H) 7,24 (t, J=7,15Hz, 1H) 7,32 - 7,43 (m, 2H) 7,57 - 7,65 (m, 1H) 7,66 - 7,74 (m, 1H) 8,54 - 8,61 (m, 1H)	Masa encontrada: 446,00 (M+1)	B
86		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,88 - 0,96 (m, 2H) 1,19 - 1,26 (m, 2H) 1,51 - 1,62 (m, 3H) 2,48 (tt, J=8,47, 5,42Hz, 1H) 4,35 (dq, J=14,67, 7,27Hz, 1H) 7,23 (dd, J=11,20, 8,29Hz, 1H) 7,35 - 7,44 (m, 2H) 7,64 (m, J=8,40, 6,95, 1,45, 1,45Hz, 1H) 7,69 - 7,77 (m, 1H) 8,60 (dd, J=8,29, 5,60Hz, 1H)	Masa encontrada: 417,97 (M+1)	A
88		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,87 - 0,94 (m, 2H) 1,15 - 1,21 (m, 2H) 1,41 (s, 9H) 2,55 - 2,63 (m, 1H) 3,93 (d, J=2,70Hz, 2H) 7,18 (d, J=8,09Hz, 1H) 7,47 (d, J=7,67Hz, 1H) 7,66 (d,	Masa encontrada: 460,01 (M+1)	C

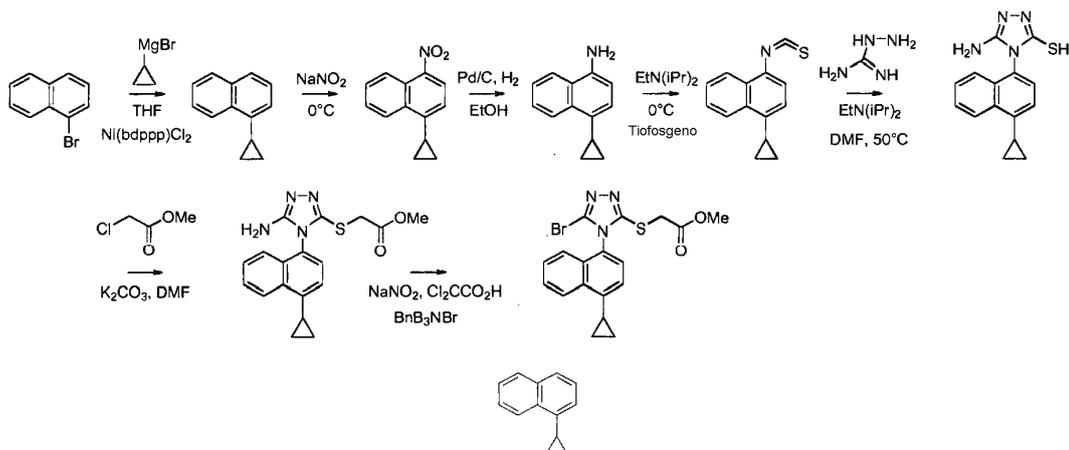
Ej.	Estructura	Desplazamientos químicos de RMN	MS	Actividad (EC <sub>50</sub> )
		$J=7,67\text{Hz}$ , 1H) 7,68 - 7,72 (m, 1H) 7,78 (ddd, $J=8,40$ , 6,95, 1,24Hz, 1H) 8,62 (d, $J=8,50\text{Hz}$ , 1H)		
89		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) $\delta$ ppm 1,22 (t, $J=7,15\text{Hz}$ , 3H) 1,50 (t, $J=7,46\text{Hz}$ , 3H) 1,62 (s, 3H) 1,66 (s, 3H) 3,25 (q, $J=7,53\text{Hz}$ , 2H) 4,06 - 4,14 (m, 2H) 7,16 (d, $J=8,50\text{Hz}$ , 1H) 7,36 (d, $J=7,67\text{Hz}$ , 1H) 7,50 (d, $J=7,46\text{Hz}$ , 1H) 7,57 (ddd, $J=8,34$ , 7,00, 1,04Hz, 1H) 7,66 (ddd, $J=8,45$ , 7,00, 1,35Hz, 1H) 8,21 1 (d, $J=8,50\text{Hz}$ , 1H)	Masa encontrada: 448,02 (M+1)	A
90		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ ppm 1,37 - 1,44 (m, 3H) 1,50 (s, 3H) 1,54 (s, 3H) 3,22 (qd, $J=7,43$ , 4,04Hz, 2H) 7,04 (d, $J=7,67\text{Hz}$ , 1H) 7,58 - 7,67 (m, 3H) 7,68 - 7,75 (m, 1H) 8,29 (d, $J=8,29\text{Hz}$ , 1H) 13,09 (br, s, 1H)	Masa encontrada: 419,99 (M+1)	A

**Ejemplo 13: Estabilidad metabólica in vitro**

- 5 La estabilidad metabólica *in vitro* se evaluó en microsomas de hígado de rata y humano (RLM/HLM). La mezcladora de incubación contenía lo siguiente: 1 uM de compuesto de ensayo, 1 mg/ml de HLM/RLM, 100 mM de tampón de fosfato de potasio a pH 7,4, 1 mM de NADPH y 5 mM de MgCl<sub>2</sub>. Esta mezcla se preincubó durante 3 min. antes de la incubación a 37°C durante 30 minutos. La reacción se inició con la adición de NADPH y se terminó mediante la adición de un volumen igual de acetonitrilo con patrón interno. Las muestras de incubación sin NADPH se usaron como muestras de control. Después de someter a vórtice y de centrifugar, el sobrenadante se inyectó en LC-MS/MS para la cuantificación.
- 10 El compuesto preparado en el ejemplo 3E anterior, (ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)-2-metilpropanoico) se examinó según este procedimiento, y los resultados se muestran en la tabla a continuación.

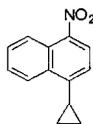
Compuesto	Estabilidad de microsomas hepáticos % que quedan	
	Humanos	Rata
Ejemplo 3E		
	97 ± 2%	98 ± 0,1%

**Ejemplo 14: 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de metilo**



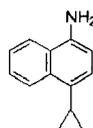
## 1-Ciclopropilnaftaleno

5 Se añadió lentamente bromuro de ciclopropilmagnesio (150 ml, 0,5M en tetrahidrofurano) a una disolución de 1-bromonaftaleno (10 g, 50 mmoles) y [1,3-bis(difenilfosfino)propano] dicloro níquel (II) en tetrahidrofurano (10 ml) agitado a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, y se añadieron acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso. Tras la extracción, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir 1-ciclopropilnaftaleno (6,4 g, 76%).



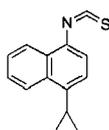
## 10 1-Ciclopropil-4-nitronaftaleno

15 Se añadió lentamente nitrito de sodio (30 ml) (durante 2 horas) a 1-ciclopropilnaftaleno (6,4 g, 38 mmoles) agitado a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min. extra y después se vertió lentamente en hielo. Se añadió agua, seguido de acetato de etilo. Tras la extracción, la capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio acuoso (1%) y agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir 1-ciclopropil-4-nitronaftaleno (5,2 g, 64%).



## 20 1-Amino-4-ciclopropilnitronaftaleno

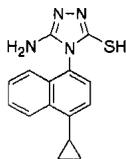
Una disolución de 1-ciclopropil-4-nitronaftaleno (5 g, 23 mmoles) en etanol (200 ml) se agitó en hidrógeno en presencia de Pd/C (10% puro, 1,8 g). La mezcla de reacción se agitó toda la noche, se filtró sobre celita, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir 1-amino-4-ciclopropilnaftaleno (3,1 g, 73%).



## 25 1-Ciclopropil-4-isotiocianatonaftaleno

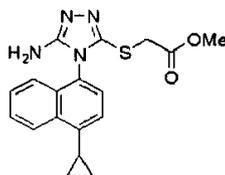
Se añadió tiofosgeno (1,1 g, 9,7 mmoles) a una disolución agitada de 1-amino-4-ciclopropilnaftaleno (1,8 g, 9,7 mmoles) y diisopropiletilamina (2 eq.) en diclorometano (50 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min. a 0°C, y después se añadió HCl acuoso (disolución al 1%). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió hexano, y el

precipitado resultante se filtró. El disolvente se evaporó para producir 1-ciclopropil-4-isotiocianatonaftaleno (1,88 g, 86%).



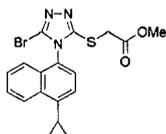
5-Amino-4-(1-ciclopropilnaftalen-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol

5 Una mezcla de hidrocloreuro de aminoguanidina (3,18 g, 29 mmoles), 1-ciclopropil-4-isotiocianatonaftaleno (3,24 g, 14 mmoles) y diisopropiletilamina (3 eq.) en DMF (20 ml) se agitó a 50°C durante 15 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, se añadió tolueno, y el disolvente se evaporó de nuevo. Se añadió una disolución de hidróxido de sodio (2M, 30 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 60 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se neutralizó con HCl acuoso (2M). La mezcla se volvió a filtrar, y el disolvente se eliminó a presión reducida.  
10 El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir 5-amino-4-(1-ciclopropilnaftalen-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (2,0 g, 49%).



2-(5-Amino-4-(1-ciclopropilnaftalen-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de metilo

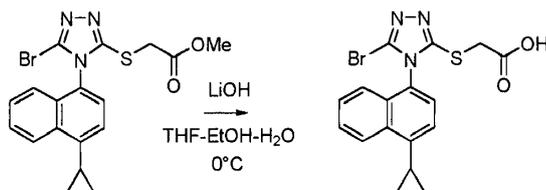
15 Se añadió 2-cloroacetato de metilo (0,73 ml, 8,3 mmoles) gota a gota durante 5 min. a una suspensión de 5-amino-4-(1-ciclopropilnaftalen-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (2,24 g, 7,9 mmoles) y carbonato de potasio (1,21 g, 8,7 mmoles) en DMF (40 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y se vertió lentamente en una disolución agitada de agua enfriada con hielo. El precipitado bronceado se recogió mediante filtración a vacío y se secó a alto vacío a 50°C durante 16 h en presencia de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> para producir 2-(5-amino-4-(1-ciclopropilnaftalen-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de metilo (2,24 g, 80%).



20 2-(5-Bromo-4-(1-ciclopropilnaftalen-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de metilo

25 Se añadió nitrito de sodio (2,76 g, 40 mmoles) a una disolución de 2-(5-amino-4-(1-ciclopropilnaftalen-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de metilo (0,71 g, 2 mmoles) y cloruro de benciltriethylamonio (1,63 g, 6 mmoles) en bromoformo (10 ml). Después se añadió ácido dicloroacético (0,33 ml, 4 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se cargó directamente en una columna de 7 pulgadas de gel de sílice, empaquetada con diclorometano (DCM). La columna se eluyó primero con DCM hasta que eluyó todo el bromoformo, después se eluyó con acetona/DCM (5:95) para dar 2-(5-bromo-4-(1-ciclopropilnaftalen-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de metilo (713 mg, 85%).

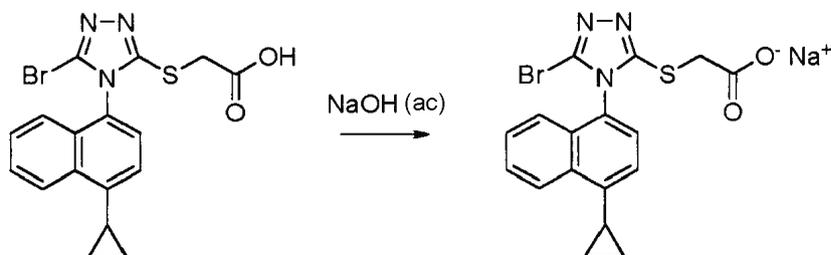
**Ejemplo 15: Ácido 2-(5-bromo-4-(1-ciclopropilnaftalen-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético**



30 Una disolución de hidróxido de litio (98 mg, 4,1 mmoles) en agua (10 ml) se añadió gota a gota durante 5 min. a una disolución de 2-(5-bromo-4-(1-ciclopropilnaftalen-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 1 anterior; 1,14 g, 2,7 mmoles) en etanol (10 ml) y THF (10 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante otros 45 min., y después se neutralizó hasta pH 7 mediante adición de una disolución 0,5N de HCl a 0°C. La mezcla resultante se concentró a vacío hasta 1/5 de su volumen original, después se diluyó con agua (~20  
35

ml) y se acidificó hasta pH 2-3 mediante adición de HCl 0,5N para producir un sólido pegajoso. (Si el producto se vuelve como un aceite durante la acidificación, se recomienda la extracción con DCM). El sólido bronceado se recogió mediante filtración a vacío y se secó a alto vacío a 50°C durante 16 h en presencia de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> para producir ácido 2-(5-bromo-4-(1-ciclopropilnaftalen-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético (1,02 g, 93%).

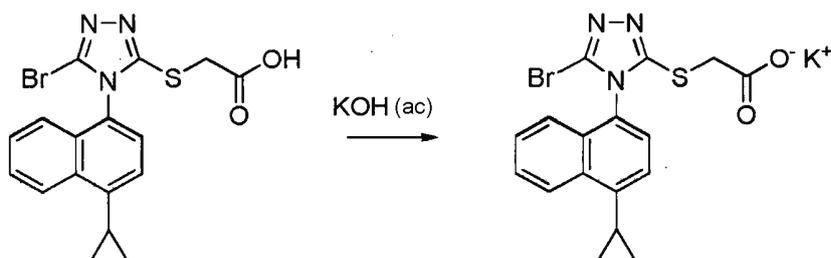
5 **Ejemplo 16: 2-(5-Bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio**



Una disolución acuosa de hidróxido de sodio (1M, 2,0 ml, 2,0 mmoles) se añadió gota a gota durante 5 min. a una disolución de ácido 2-(5-bromo-4-(1-ciclopropilnaftalen-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético (810 mg, 2,0 mmoles) en etanol (10 ml) a 10°C. La mezcla se agitó a 10°C durante otros 10 min. Los disolventes volátiles se eliminaron a vacío hasta sequedad para proporcionar 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio como un sólido (850 mg, 100%).

10

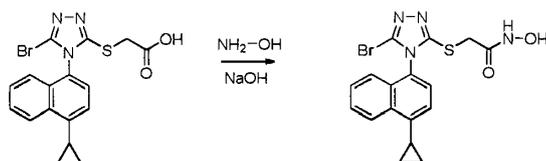
**Ejemplo 17: 2-(5-Bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de potasio**



Una disolución acuosa de hidróxido de potasio (1M, 2,0 ml, 2,0 mmoles) se añadió gota a gota durante 5 min. a una disolución de ácido 2-(5-bromo-4-(1-ciclopropilnaftalen-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético (810 mg, 2,0 mmoles) en etanol (10 ml) a 10°C. La mezcla se agitó a 10°C durante otros 10 min. Los disolventes volátiles se eliminaron a vacío hasta sequedad para proporcionar 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de potasio como un sólido, (884 mg, 100%).

15

**Ejemplo 18: 2-(5-Bromo-4-(1-ciclopropilnaftalen-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)-N-hidroxiacetamida**

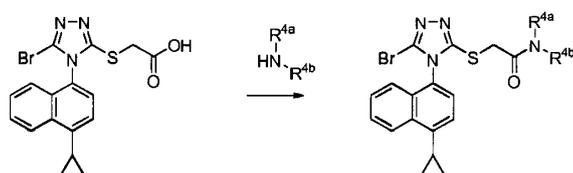


20

Una disolución de ácido 2-(5-bromo-4-(1-ciclopropilnaftalen-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético (1,0 mmoles) en THF (2 ml) y metanol (2 ml) se añadió a una disolución de hidróxido de sodio (5 mmoles) e hidroxil amina acuosa al 50% (2 ml). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, se añadió agua (4 ml), y los disolventes volátiles se eliminaron a vacío. Después, la disolución se neutralizó hasta pH 7-8 mediante adición de HCl (1N), y el precipitado resultante se aisló mediante filtración para proporcionar 2-(5-bromo-4-(1-ciclopropilnaftalen-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)-N-hidroxiacetamida.

25

**Ejemplo 19: 2-(5-Bromo-4-(1-ciclopropilnaftalen-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)-N(R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>)-acetamida**

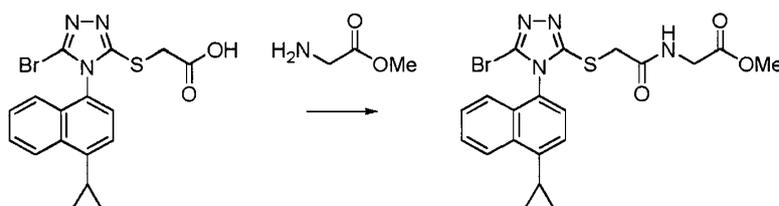


Se añadió gota a gota durante 5 min. oxloruro de fósforo (2,6 mmoles) a una disolución de ácido 2-(5-bromo-4-(1-ciclopropilnaftalen-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético (2,2 mmoles) y amina (NHR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>; 2,2 mmoles) en piridina (22

30

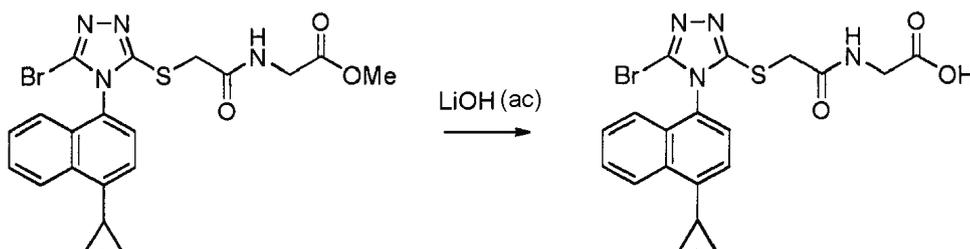
ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora adicional y después se paralizó mediante adición de agua (1 ml). Los disolventes volátiles se eliminaron *a vacío*, y se añadió DCM (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua (1 x 50 ml), con disolución saturada de carbonato de sodio (1 x 50 ml) y con salmuera (1 x 50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró hasta sequedad. Se añadieron etanol y agua para producir un sólido que se recogió mediante filtración. Se recuperó producto adicional mediante extracción del filtrado con DCM. El producto combinado se concentró, se secó y se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente acetona/DCM) para proporcionar 2-(5-bromo-4-(1-ciclopropilnaftalen-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)-N(R<sup>4a</sup>,R<sup>4b</sup>)-acetamida.

**Ejemplo 20: Ácido 2-(2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetamido)acético**



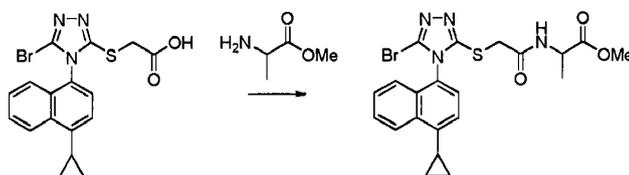
Se añadieron hidrocóloro del éster etílico de glicina (0,21 g, 1,48 mmoles), hidrocóloro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,36 g, 1,86 mmoles), 1-hidróxi-7-azabenzotriazol (0,25 g, 1,86 mmoles) y 2,6-lutidina (0,43 ml, 3,71 mmoles), 3,0 a una disolución de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético (0,5 g, 1,24 mmoles) en diclorometano (6,18 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La purificación mediante SGC (0-100% de EtOAc/hexanos) produjo ácido 2-(2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetamido)acético.

**Ejemplo 21: Ácido 2-(2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetamido)acético**



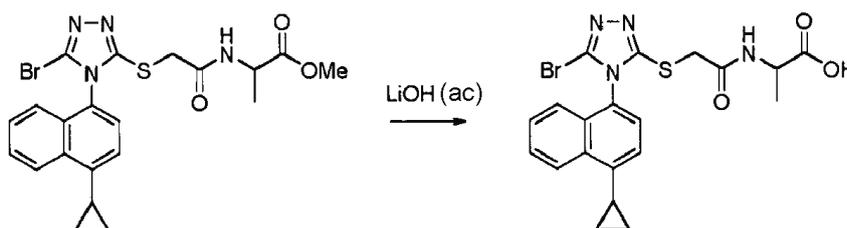
Una disolución acuosa de hidróxido de litio (1M, 0,8 ml, 0,8 mmoles) se añadió a una disolución de 2-(2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetamido)acetato de etilo (0,4 mmoles) en THF/H<sub>2</sub>O 3:1 (1,6 ml), y la mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción bruta se concentró y se acidificó con HCl acuoso (1M, 1,2 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 3 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 2-(2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetamido)acético.

**Ejemplo 22: 2-(2-(5-Bromo-4-(1-ciclopropilnaftalen-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetamido)propanoato de metilo**



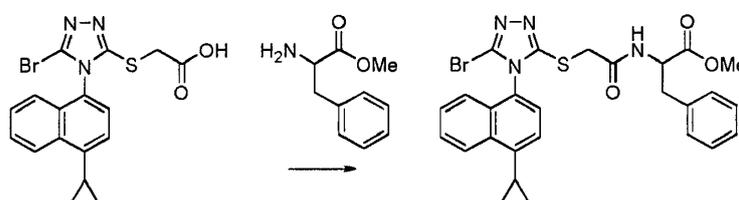
Se añadieron hidrocóloro del éster metílico de alanina (1,48 mmoles), hidrocóloro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,86 mmoles), 1-hidróxi-7-azabenzotriazol (1,86 mmoles) y 2,6-lutidina (0,43 ml, 3,71 mmoles) a una disolución de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético (0,5 g, 1,24 mmoles) en diclorometano (6,18 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se purificó mediante SGC (0-100% de EtOAc/hexanos).

**Ejemplo 23: Ácido 2-(2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetamido)propanoico**



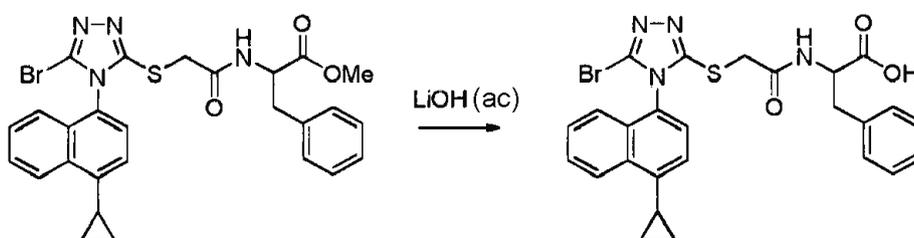
Una disolución acuosa de hidróxido de litio (1M, 0,8 ml, 0,8 mmoles) se añadió a una disolución de 2-(2-(5-bromo-4-(1-ciclopropilnaftalen-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetamido)propanoato de metilo (0,4 mmoles) en THF/H<sub>2</sub>O 3:1 (1,6 ml), y la mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción bruta se concentró y se acidificó con HCl acuoso (1M, 1,2 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 3 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto deseado.

**Ejemplo 24: 2-(2-(5-Bromo-4-(1-ciclopropilnaftalen-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetamido)-3-fenilpropanoato de metilo**



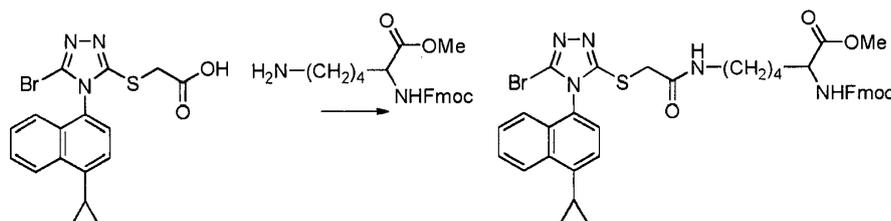
Se añadieron hidrocloreto del éster metílico de fenilalanina (1,48 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,86 mmoles), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (1,86 mmoles) y 2,6-lutidina (0,43 ml, 3,71 mmoles) a una disolución de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético (0,5 g, 1,24 mmoles) en diclorometano (6,18 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se purificó mediante SGC (0-100% de EtOAc/hexanos).

**Ejemplo 25: Ácido 2-(2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetamido)-3-fenilpropanoico**

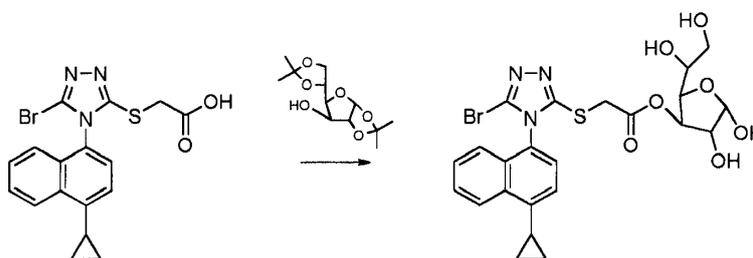


Una disolución acuosa de hidróxido de litio (1M, 0,8 ml, 0,8 mmoles) se añadió a una disolución de 2-(2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetamido)-3-fenilpropanoato de metilo (0,4 mmoles) en THF/H<sub>2</sub>O 3:1 (1,6 ml), y la mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción bruta se concentró y se acidificó con HCl acuoso (1M, 1,2 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 3 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto deseado.

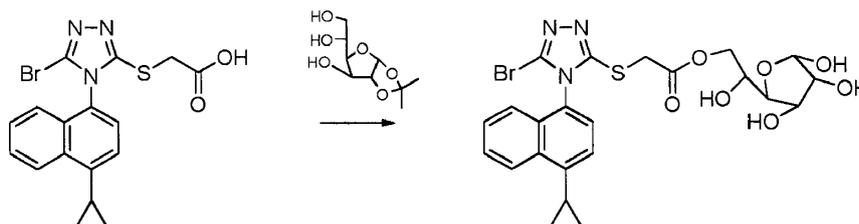
**Ejemplo 26: 2-(((9H-Fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-6-(2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetamido)hexanoato de metilo**



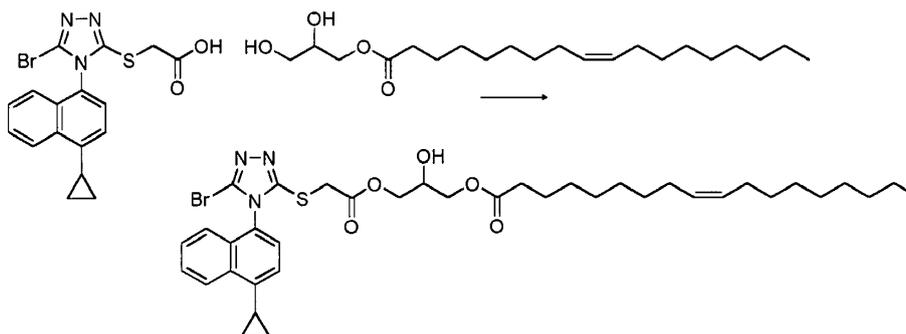
Se añadieron 2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-6-aminohexanoato de metilo (N- $\alpha$ -Fmoc-lisina (NH<sub>2</sub>)-OMe, 1,48 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,86 mmoles), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (1,86 mmoles) y 2,6-lutidina (0,43 ml, 3,71 mmoles) a una disolución de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético (0,5 g, 1,24 mmoles) en diclorometano (6,18 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se purificó mediante SGC (0-100% de EtOAc/hexanos).

**Ejemplo 27: 2-(5-Bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de 2-(1,2-dihidroxietil)-4,5-dihidroxitetrahidrofuran-3-ilo**

5 Se añadió oxicloruro de fósforo (2,4 mmoles) gota a gota durante 5 min. a una disolución de ácido 2-(5-bromo-4-(1-ciclopropilnaftalen-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético (810 mg, 2,0 mmoles) en piridina (20 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora adicional, y después se añadió gota a gota durante 5 min. una disolución de 1,2:5,6-Di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-glucofuranosa (320 mg, 2,0 mmoles) en piridina (5 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora adicional y 1 hora a 20°C, y después se paralizó mediante adición de agua (1 ml). Los disolventes volátiles se eliminaron a *vacío*, y se añadió DCM (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua (1 x 50 ml), con disolución saturada de carbonato de sodio (1 x 50 ml) y con salmuera (1 x 50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró hasta sequedad. Se añadieron etanol y agua para producir un sólido que se recogió mediante filtración. Se recuperó producto adicional mediante extracción del filtrado con DCM. El producto combinado se concentró, se secó y se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente acetona/DCM). Los sólidos combinados se disolvieron en una mezcla de ácido acético (25 ml) y agua (5 ml), y se calentaron a 60°C durante 3 horas. Los disolventes volátiles se eliminaron a *vacío*. Se añadieron etanol y agua para producir un sólido que se recogió mediante filtración.

**Ejemplo 28: 2-(5-Bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de 2-hidroxi-2-(3,4,5-trihidroxitetrahidrofuran-2-il)etilo**

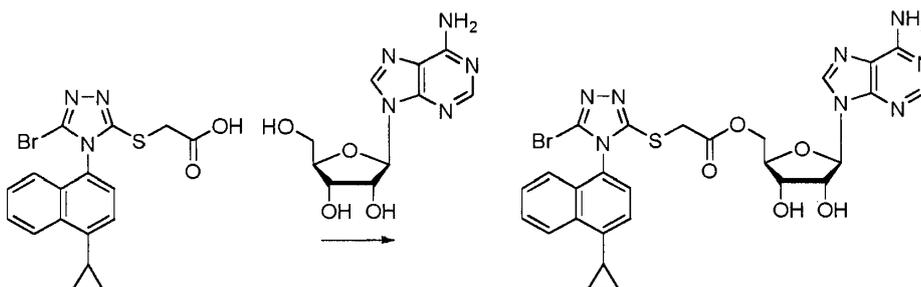
20 Se añadió oxicloruro de fósforo (2,4 mmoles) gota a gota durante 5 min. a una disolución de ácido 2-(5-bromo-4-(1-ciclopropilnaftalen-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético (810 mg, 2,0 mmoles) en piridina (20 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora adicional y después se añadió gota a gota durante 5 min. 1,2-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-glucofuranosa (440 mg, 2,0 mmoles) disuelta en piridina (5 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 3 horas adicionales y 1 hora a 20°C, y después se paralizó mediante adición de agua (1 ml). Los disolventes volátiles se eliminaron a *vacío* y se añadió DCM (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua (1 x 50 ml), con disolución saturada de carbonato de sodio (1 x 50 ml) y con salmuera (1 x 50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró hasta sequedad. Se añadieron etanol y agua para producir un sólido que se recogió mediante filtración. Se recuperó producto adicional mediante extracción del filtrado con DCM. El producto combinado se concentró, se secó y se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente acetona/DCM). Los sólidos combinados se disolvieron en una mezcla de ácido acético (25 ml) y agua (5 ml), y se calentaron a 60°C durante 3 horas. Los disolventes volátiles se eliminaron a *vacío*. Se añadieron etanol y agua para producir un sólido que se recogió mediante filtración.

**Ejemplo 29: Oleato de 3-(2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetoxi)-2-hidroxipropilo**

Se añadió oxiclorigo de fósforo (2,4 mmoles) gota a gota durante 5 min. a una disolución de ácido 2-(5-bromo-4-(1-ciclopropilnaftalen-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético (810 mg, 2,0 mmoles) en piridina (20 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora adicional y después se añadió gota a gota durante 5 min. monooleato de glicerilo (715 mg, 2,0 mmoles) disuelto en piridina (5 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 3 horas adicionales y 1 hora a 20°C, y después se paralizó mediante adición de agua (1 ml). Los disolventes volátiles se eliminaron *a vacío*, y se añadió DCM (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua (1 x 50 ml), con disolución saturada de carbonato de sodio (1 x 50 ml) y con salmuera (1 x 50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró hasta sequedad, y se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente acetona/DCM) para proporcionar oleato de 3-(2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetoxi)-2-hidroxi-3-propilo.

5

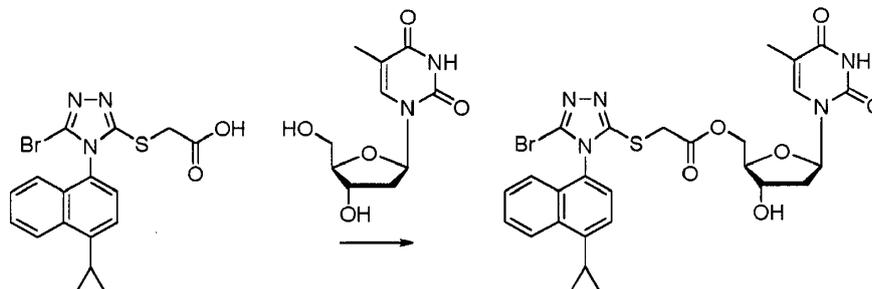
10 **Ejemplo 30: 2-(5-Bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo**



El compuesto oxirribonucleosídico del título se preparó según el esquema sintético mostrado anteriormente. Se pueden emplear grupos protectores, y pueden eliminarse o no al final de la síntesis.

15

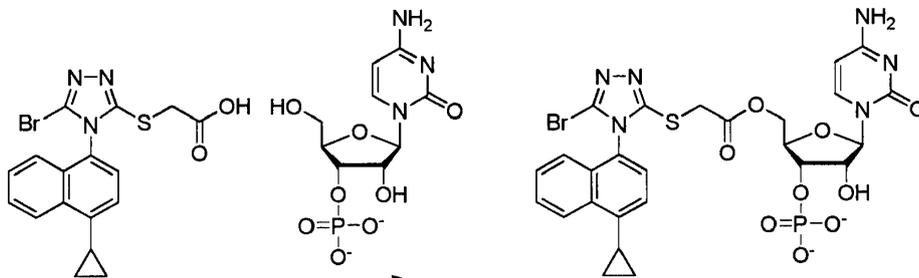
**Ejemplo 31: 2-(5-Bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de ((2R,3S,5R)-3-hidroxi-5-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)tetrahidrofuran-2-il)metilo**



El compuesto desoxirribonucleosídico del título se preparó según el esquema sintético mostrado anteriormente. Se pueden emplear grupos protectores, y pueden eliminarse o no al final de la síntesis.

20

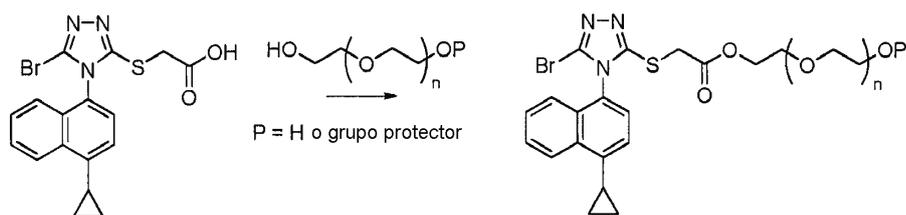
**Ejemplo 32: 2-(5-Bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de (2R,3S,4R,5R)-5-(4-amino-2-oxopirimidin-1(2H)-il)-4-hidroxi-3-(fosfonooxi)tetrahidrofuran-2-il)metilo**



El compuesto oxirribonucleotídico del título se preparó según el esquema sintético mostrado anteriormente. Se pueden emplear grupos protectores, y pueden eliminarse o no al final de la síntesis.

25

**Ejemplo 33: conjugado de ácido 2-(5-bromo-4-(1-ciclopropilnaftalen-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético - PEG**



El conjugado de PEG del título se preparó según el esquema sintético mostrado anteriormente. Se pueden emplear grupos protectores, y pueden eliminarse o no al final de la síntesis.

**Ejemplo 34: Solubilidad de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato – ácido libre, sales de sodio y de piperazina**

A 1,00 ml (o 0,50 ml) de disolvente de ensayo en un vial eppendorf, se añadieron diversas cantidades pesadas de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, (como el ácido libre, sales de sodio y de piperazina), y se registraron los pesos. Cuando pareció que se había alcanzado el punto de saturación, la adición se detuvo, y el vial eppendorf se agitó a una velocidad constante de 1000 rpm a 22°C durante 24 horas. Los tubos se centrifugaron entonces durante 5 minutos a 10-15.000 ppm, y se verificaron en busca de precipitación. Las muestras se diluyeron con acetonitrilo/agua, (1/1) (o alcohol iso-propílico para hexano) y se analizaron mediante HPLC frente a patrones conocidos. Los resultados se muestran en la tabla a continuación.

Disolvente	Solubilidad (mg/ml)		
	Ácido libre	Sal de Na	Sal de piperazina
DMSO	> 122,9	>136	~54
Acetona		7,9	0,26
Agua (pH 4,85)		49,2	
PEG-400		1,2	2,4
IPA	>102,1	6,4	1,6
EtOAc		2,1	0,055
Acetonitrilo	~47,6		
Metanol	>130,9		
Hexano	~18,4		
Diclorometano	>215,3		
Etanol			9,1

II Ejemplos clínicos

**Ejemplo 35: Actividad reductora de ácido úrico *in vivo***

La actividad reductora de ácido úrico de los compuestos descritos aquí se demostró en un estudio controlado por placebo, doblemente a ciegas, de múltiples dosis ascendentes, en voluntarios humanos masculinos adultos sanos, según lo siguiente.

El estudio se llevó a cabo en cumplimiento con la versión actual de la declaración de Helsinki y con la nota de ICH para la guía sobre las buenas prácticas clínicas (CPMP/ICH/135/95).

16 individuos masculinos sanos, de edades 18-45 años inclusive, con un índice de masa corporal (BMI) dentro de 18-30 kg/m<sup>2</sup> inclusive, que han proporcionado una autorización por escrito, no fumadores durante al menos 6 meses, que no usan ningún tratamiento farmacéutico durante 2 semanas antes del cribado (2 meses para fármacos que induzcan la enzima) excepto acetaminofeno ocasional. Los individuos se confinaron en el sitio clínico al comienzo del día antes de la administración de la dosis hasta 72 horas después de la administración de la dosis final en el Día 17, y volvieron para una visita de revisión en el Día 21 ± 1.

El estudio se llevó a cabo usando ácido (4-(2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-

iltio)acetamido)-3-clorobenzoico, sal potásica), suministrada como polvo sólido de 100 mg en cápsulas de gelatina de tamaño 2. Se proporcionaron cápsulas de placebo equivalentes como cápsulas de gelatina de tamaño 2. A los individuos se les distribuyó al azar para recibir el mismo número de cápsulas de placebo que el que se administró a los individuos del activo.

5 Las cápsulas (activo o placebo) se administraron oralmente con 240 ml de agua 30 min. después de un desayuno estándar (dosis matutina) y después de una cena (dosis vespertina) durante 14 días.

16 individuos (8 individuos [6 activo y 2 placebo] por grupo de dosis).

a. Grupo 1: Placebo

b. Grupo 2: 300 mg (3 x cápsulas de 100 mg) ejemplo 1 b.i.d.

10 c. Grupo 3: 500 mg (5 x cápsulas de 100) ejemplo 1 b.i.d.

Se recogió sangre de los individuos en los días 0, 3, 7, 14 y en la revisión. Los niveles séricos de ácido úrico se midieron usando procedimientos automatizados estándar. Los resultados se muestran en la tabla más abajo (niveles de ácido úrico en  $\mu\text{mol/l}$ ).

Ácido úrico (µmol/l)	Punto de tiempo del análisis	MEDIA	95% C.I. <a>	S.E.	S.D.	MEDIANA	MIN.	MAX.
Placebo (n=4)	Día 3	14,5726	(-66,36491; 95,51011)	25,43248	50,86496	9,5168	-39,257	78,514
	Día 7	2,0818	(-52,72848; 56,89208)	17,22269	34,44537	5,9480	-38,067	34,498
	Día 14	14,2752	(-60,30917; 88,85957)	23,43618	46,87235	16,3570	-35,093	59,480
	Revisión	-22,6024	(-64,91525; 19,71045)	13,29570	26,59140	-26,7660	-48,179	11,301
300 mg (n=6)	Día 3	-100,3229	(-137,35391; 63,29195)	14,40568	35,28657	-101,4134	-137,399	-58,885
	Día 7	-126,2959	(-181,13450; 71,45723)	21,33316	52,25536	-119,8522	-203,422	-68,402
	Día 14	-121,2401	(-188,47405; 54,00608)	26,15516	64,06680	-104,9822	-201,637	-60,075
	Revisión	-2,2801	(-81,47624; 76,91610)	30,80866	75,46549	0,8922	-114,796	77,919
500 mg (n=6)	Día 3	-118,7617	(-171,20777; 66,31569)	20,40240	49,97547	-112,1198	-179,630	-47,584
	Día 7	-127,6837	(-172,68132; 82,68615)	17,50482	42,87789	-144,2390	-168,923	-59,480
	Día 14	-111,8224	(-161,47549; 62,16931)	19,31590	47,31409	-124,9080	-167,139	-33,309
	Revisión	27,2617	(-24,73034; 79,25368)	20,22578	49,54283	27,3608	-54,722	98,142

Las Figuras 1 y 2 representan niveles de ácido úrico (en mg/dl y  $\mu\text{mol/l}$ , respectivamente) 0, 3, 7 y 14 días después de administrar ejemplo 1 a las dosis de 300 mg, 400 mg o 500 mg b.i.d. (dos veces al día).

Las Figuras 3 y 4 representan el cambio en niveles de ácido úrico (en mg/dl y  $\mu\text{mol/l}$ , respectivamente) 3, 7 y 14 días después de administrar ejemplo 1 a las dosis de 300 mg, 400 mg o 500 mg b.i.d. (dos veces al día).

5 La Figuras 5 representa el cambio en los niveles de ácido úrico ( $\mu\text{mol/dl}$ ) por día de tratamiento después de administrar ejemplo 1 a las dosis de 300 mg, 400 mg o 500 mg b.i.d. (dos veces al día).

**Ejemplo 36: Ensayo clínico en humanos que compara la eficacia de de ácido 4-(2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetamido)-3-clorobenzoico frente a indometacina**

Diseño

10 Este es un estudio de 5 días, aleatorizado, multicéntrico, de grupos paralelos, doblemente a ciegas

Puntos finales

El indicador de la eficacia primario es:

- a. Evaluación individual del dolor.

Los indicadores de la eficacia secundarios son:

- 15 a. Sensibilidad de la articulación del estudio;
- b. Hinchamiento de la articulación del estudio; y
- c. Proporción de los individuos que descontinuaron debido a la falta de eficacia.

Régimen de tratamiento

20 Los individuos se distribuyeron al azar en dos grupos: un grupo de control (n = 100) y un grupo experimental (n = 100).

Al grupo de control se le administra una cápsula de liberación sostenida de indometacina (75 mg) (2 veces al día) durante un total de dos semanas.

25 Al grupo experimental se le administra ácido 4-(2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetamido)-3-clorobenzoico, sal potásica, suministrada como polvo sólido de 100 mg en cápsulas de gelatina de tamaño 2 durante un total de dos semanas.

Criterios de inclusión

Hombres o mujeres

$\geq 18$  años de edad

Diagnosticados con gota según los 1980 ARA Criteria for the Classification of Acute Arthritis of Primary Gout.

30 Que, <48 horas antes de la distribución al azar, experimentan un ataque agudo de gota clínicamente diagnosticada.

Puntúan una suma de 5 a lo largo de las 3 cuestiones de síntomas para dolor (escala de Likert de 0 a 4), sensibilidad (escalas de puntos de 0 a 3), e hinchamiento [escalas de puntos de 0 a 3], siendo la puntuación de dolor al menos moderada (es decir, 2, 3 ó 4 en la escala de Likert de 0 a 4).

Las mujeres en edad reproductiva fértil potencial deben tener una prueba de embarazo negativa.

35 Las mujeres en edad reproductiva fértil potencial deben ser infértiles o en tratamiento anticonceptivo.

Metodología estadística

40 El análisis primario se basa en el cambio desde la línea base en la evaluación individual del dolor computado a partir del promedio de respuestas en los Días 2 a 5 del estudio usando un enfoque de intento de realizar el tratamiento. Todas las variables de la eficacia individuales (excepto los indicadores definidos como proporciones) se evalúan mediante ANCOVA (modelo que incluye términos para sitio de estudio, estrato [gota aguda monoarticular frente a poliarticular], covariable de línea base, y grupo de tratamiento), a la espera de que no haya interacciones de 2 factores con el tratamiento. La comparabilidad de los grupos de tratamiento se evalúa mediante intervalos de confianza del 95% para diferencia de tratamientos por parejas. El intervalo de confianza del 95% para la evaluación individual del dolor debe caer totalmente dentro de los límites de la comparabilidad (es decir,  $\pm 0,5$  unidades de

Likert). Los indicadores definidos como proporciones se comparan entre grupos usando la prueba exacta de Fisher. Las suposiciones de normalidad y homogeneidad se evalúan mediante la estadística de Shapiro-Wilk y la prueba de Levene, respectivamente. Si se encuentra una interacción significativa ( $p \leq 0,050$ ), entonces la naturaleza de la interacción se evalúa y se lleva a cabo posteriormente análisis exploratorios.

5 **Ejemplo 37: Ensayo clínico en humanos que compara la eficacia de de ácido 4-(2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetamido)-3-clorobenzoico en individuos tratados para la hipertensión**

Hipótesis

10 La hiperuricemia inducida por tiazida disminuye la eficacia de tiazidas a la hora de controlar BP, conduce a disfunción endotelial, e incrementa la incidencia de resistencia a insulina y tolerancia alterada a la glucosa.

Diseño del estudio

Este estudio es un ensayo clínico aleatorizado, doblemente a ciegas, controlado por placebo, de 8 semanas de duración, en el que se enrolarán, distribuirán al azar, y se tratarán un total de 220 individuos afroamericanos con hipertensión de etapa I no tratada, según lo siguiente:

15 El grupo experimental recibe clortalidona (25 mg/día) y cloruro de potasio (40 mEq/día) durante 4 semanas. Entonces se distribuyen al azar para añadir un compuesto de ácido 4-(2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetamido)-3-clorobenzoico, sal potásica (300 mg/día), o placebo.

20 La dosis de ácido 4-(2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetamido)-3-clorobenzoico se ajustará para lograr niveles séricos de ácido úrico entre 4 y 5,5 mg/dl. Todos los individuos recibirán una dieta baja en sodio.

Indicadores

El indicador primario es la reducción en BP sistólica.

Los indicadores secundarios miden cambios en la función endotelial, tensión arterial ambulatoria, composición corporal, inflamación sistémica, parámetros metabólicos, estrés oxidante, y hemodinámica renal.

25 Criterios de inclusión:

Afroamericanos (incluyendo individuos negros nacidos en el Caribe, África, Canadá, etc.).

Hombres o mujeres.

18 años de edad o más.

30 No tratados con ningún agente antihipertensivo, con una BP clínica promedio en posición sentada de entre 140/90 y 159/99 mm Hg.

Relación de proteína/creatinina en la orina en seco aleatoria menor que 0,5 (se aproxima a una excreción de proteína urinaria de 24 horas de 500 mg/día).

GFR según MDRD calculada mayor o igual a 60 ml/min./1,73m<sup>2</sup>.

Ninguna ingesta de alopurinol o probenecida durante al menos un mes antes de la entrada en el estudio.

35 Criterios de exclusión

- Historia de cáncer o hipertensión acelerada
- Recuento de glóbulos blancos total confirmado menor que 2.500/mm<sup>3</sup>, anemia o trombocitopenia
- Historial conocido de hepatopatía
- Causa secundaria conocida de hipertensión
- 40 • Presencia conocida de diabetes o glucemia en ayunas mayor o igual a 126 mg/dl
- Historial de insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio agudo, o apoplejía, o sobre un bloqueador  $\beta$  o bloqueador de canales de calcio para indicaciones cardiovasculares distintas de la reducción de la tensión arterial
- EKG anormal que requiere intervención médica

- Historial de biopsia clínica o renal o signos de enfermedad parenquimal renal
  - Ataque agudo de gota en las 2 semanas de la entrada del estudio
  - Historial de abuso de fármacos en al menos 2 años, incluyendo narcóticos, cocaína, o alcohol (más de 21 bebidas/semana)
- 5
- Circunferencia del brazo mayor que 52 cm, que excluye la medición con un tensiómetro de “muslo”
  - Embarazada o que planea quedar embarazada durante el estudio, o lactancia
  - Historial de falta de cumplimiento, ser incapaz de cumplir con los requisitos del estudio, o quienes están participando actualmente en otro estudio
- 10
- Sin ayuno antes de obtener datos de laboratorio de cribado. Si el participante no ha ayunado claramente, se excluirán aquellos individuos con niveles de glucemia casual mayor o igual a 200 mg/dl. En el caso de que una glucemia en ayunas supere 126 mg/dl, se reconfirmará en una medida de la glucemia obtenida al día siguiente, según los criterios de la American Diabetes Association

**Ejemplo 38: Ensayo clínico en humanos para determinar hiperuricemia o hiperuricosuria**

Diseño del estudio

- 15
- Este estudio es un ensayo clínico aleatorizado, doblemente a ciegas, controlado por placebo, de 4 semanas de duración, en el que se enrolarán, se distribuirán al azar, y se tratarán un total de 100 individuos con aterosclerosis, según lo siguiente:

El grupo experimental recibe ácido 4-(2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetamido)-3-clorobenzoico, sal potásica (300 mg/día). El grupo de control recibirá atorvastatina (80 mg diariamente).

20

Criterios principales para la inclusión

- Individuos masculinos y femeninos
  - Entre 30-75 años de edad
  - Al menos una obstrucción en un vaso cardíaco principal con al menos un estrechamiento del diámetro luminal de 20% mediante estimación visual.
- 25
- Un “vaso diana” para interrogación IVUS con no más de 50% de estrechamiento luminal a lo largo de un segmento que tuvo una longitud mínima de 30 mm (el “segmento diana”). El vaso diana no debe haber sufrido intervención previa, ni ha sido un candidato para la intervención en el momento de la cateterización de la línea base.
- 30
- Colesterol lipoproteínico de baja densidad (LDL-C) entre 125 y 210 mg/dl después de un período de reposo farmacológico de 4 a 10 semanas si el individuo está tomando medicación antihiperlipidémica.
  - Niveles de ácido úrico en la sangre que superan 360  $\mu$ moles/l (6 mg/dl) para una mujer o 400  $\mu$ moles/l (6,8 mg/dl) para un hombre; o niveles de ácido úrico en orina que superan 800 mg/día (en un hombre) o mayor que 750 mg/día (en una mujer).

Indicadores

- 35
- El indicador primario de la eficacia es la restauración de los niveles de ácido úrico a niveles médicamente aceptables.

Los indicadores secundarios son:

- a. Cambio en TPV
- b. Cambio en el porcentaje de PPV de la placa

40

**Ejemplo 39:**

Se administró ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético a 12 sujetos sanos según lo siguiente:

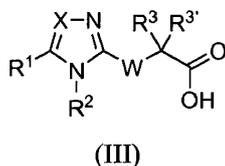
- a. 100 mg, estado en ayunas (4 sujetos)
- b. 100 mg, estado alimentado (4 sujetos)

c. 200 mg, estado en ayunas (4 sujetos)

Cada grupo mostró signos de efectos reductores de ácido úrico, como se muestra en la figura 6.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para uso como un medicamento, el compuesto representado mediante la fórmula (III):



en la que

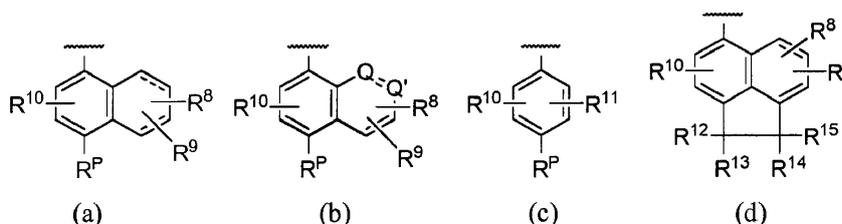
5 X es CH o N;

W es O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, NH, N(alquilo de C<sub>1-6</sub> no sustituido), NC(O)(alquilo de C<sub>1-6</sub> no sustituido) o CH<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup> es H, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>F;

10 R<sup>3</sup> y R<sup>3'</sup> se seleccionan independientemente de H y alquilo de C<sub>1-6</sub> no sustituido, o R<sup>3</sup> y R<sup>3'</sup>, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo de 4, 5, ó 6 miembros, que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, S y O;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en (a), (b), (c) y (d):



en los que

--- representa un enlace sencillo carbono-carbono o un doble enlace carbono-carbono;

15 Q y Q' se seleccionan independientemente de N y CH;

R<sup>P</sup> es metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclopropilmetilo;

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente de H, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CFH<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>H, etilo, *i*-propilo, ciclopropilo, metoxi, OH, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> y NHCH<sub>3</sub>;

R<sup>11</sup> es Cl, Br, I, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, metoxi, *i*-propilo, ciclopropilo, *tert*-butilo, ciclobutilo o metilo; y

20 R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son independientemente H o metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o tautómero del mismo.

2. El compuesto para uso según la reivindicación 1, de fórmula (III), en el que:

W es S.

3. Un compuesto para uso según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que:

25 X es N.

4. Un compuesto para uso según las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en el que:

R<sup>1</sup> es Cl, Br, I, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>F.

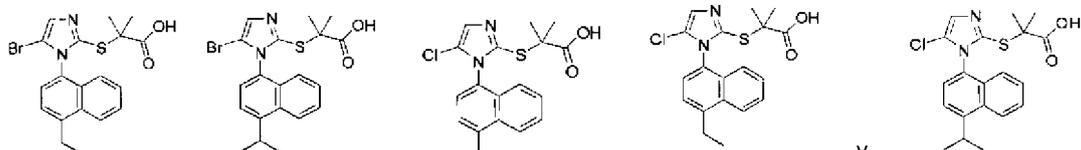
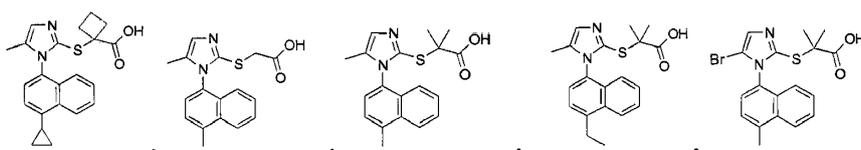
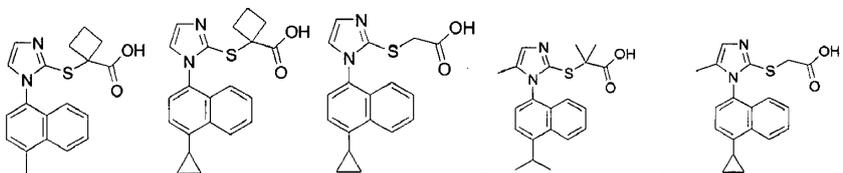
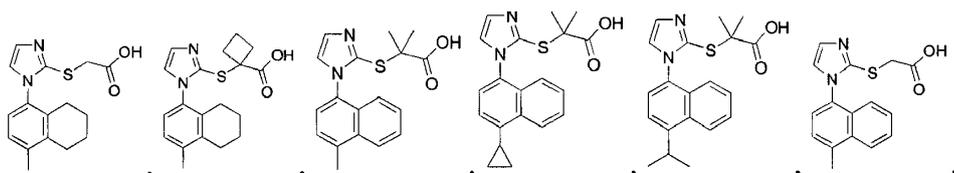
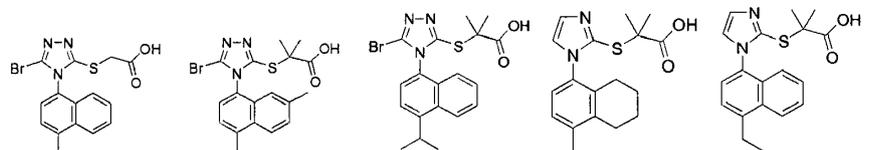
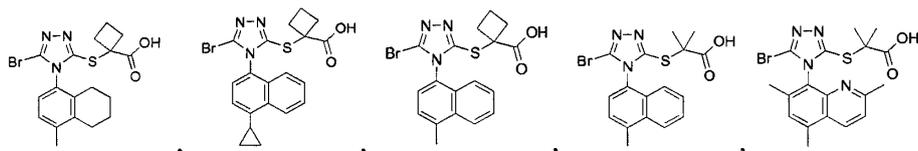
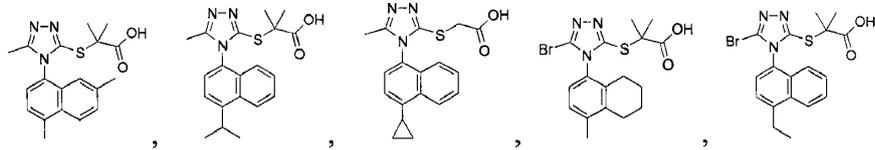
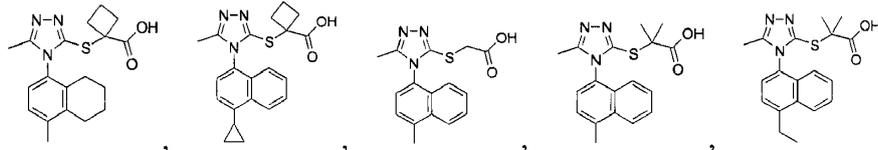
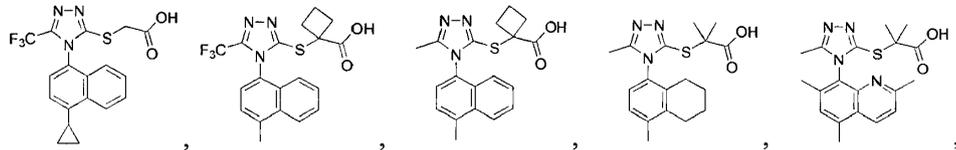
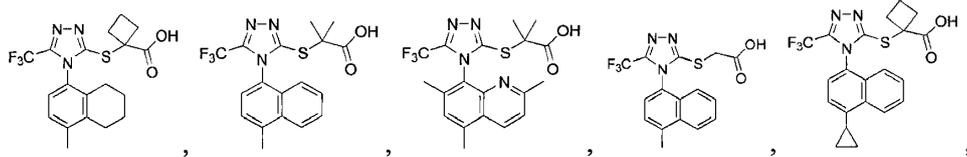
5. Un compuesto para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:

R<sup>3</sup> y R<sup>3'</sup> H o CH<sub>3</sub>.

30 6. Un compuesto para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:

R<sup>3</sup> y R<sup>3'</sup> son H.





5

10

o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 u 11, en el que el compuesto es la sal sódica.
13. El compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para uso en el tratamiento de gota.
- 5 14. El compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para uso en la reducción de los niveles séricos de ácido úrico.
15. El compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el tratamiento de hiperuricemia.
16. Un compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para uso en el tratamiento de gota junto con alopurinol, febuxostat o FYX-051.
- 10 17. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto como se expone en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o tautómero del mismo.
18. Una composición farmacéutica según la reivindicación 17, adaptada para uso oral, por ejemplo como unidades discretas.
- 15 19. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 17 ó 18, que comprende un agente adicional eficaz para el tratamiento de gota, tal como un inhibidor de URAT I, un inhibidor de xantina deshidrogenasa, o un inhibidor de xantina oxidoreductasa, alopurinol, febuxostat, FYX-051, o combinaciones de los mismos.
20. Una composición farmacéutica según la reivindicación 19, en el que el agente adicional eficaz para el tratamiento de gota es alopurinol.
- 20 21. Una composición farmacéutica según la reivindicación 19, en el que el agente adicional eficaz para el tratamiento de gota es febuxostat.

FIGURA 1

Niveles séricos de ácido úrico (mg/dl) 0, 3, 7 y 14 días después de administrar ácido 4-(2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetamido)-3-clorobenzoico, sal potásica, en seres humanos a dosis de 300 mg, 400 mg o 500 mg b.i.d.

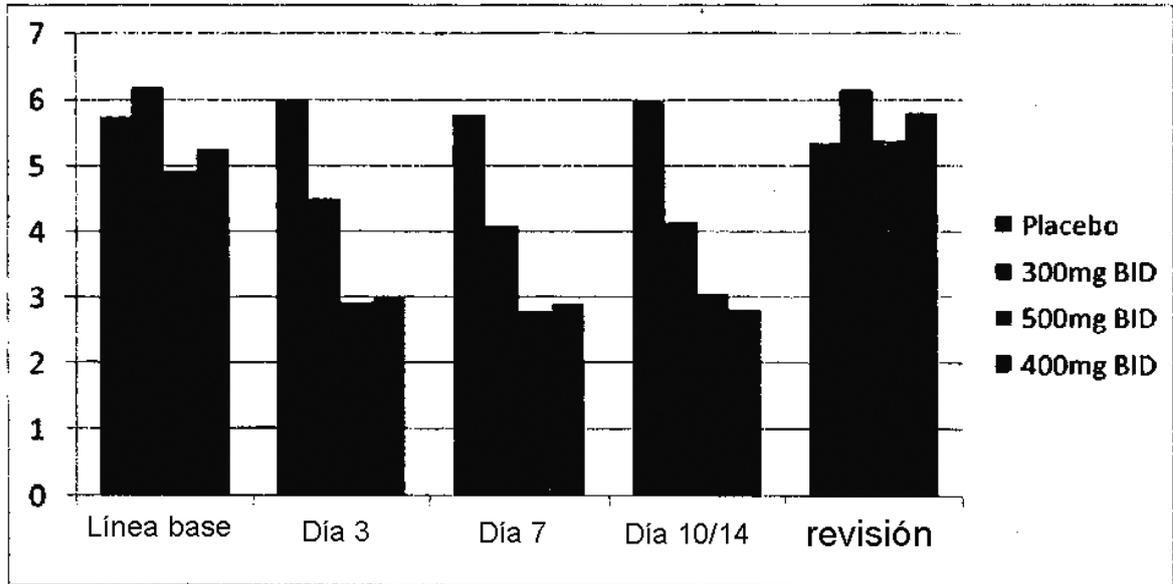


FIGURA 2

Niveles séricos de ácido úrico ( $\mu\text{mol/l}$ ) 0, 3, 7 y 14 días después de administrar ácido 4-(2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetamido)-3-clorobenzoico, sal potásica, en seres humanos a dosis de 300 mg, 400 mg o 500 mg b.i.d.

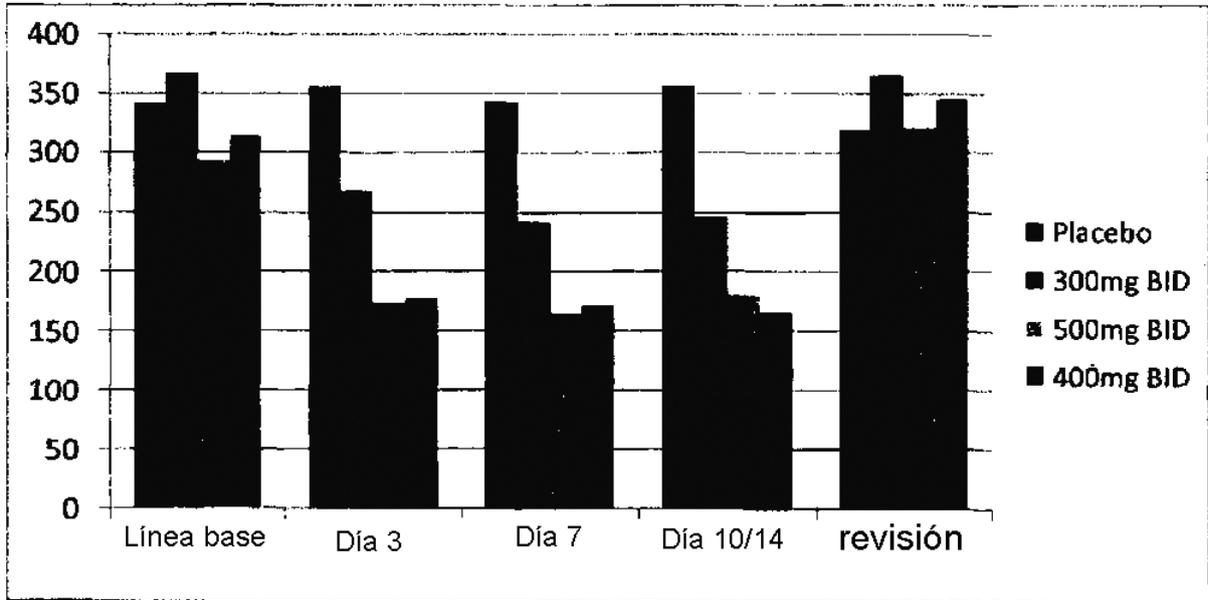


FIGURA 3

Cambio en niveles séricos de ácido úrico (mg/dl) 3, 7 y 14 días después de administrar ácido 4-(2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetamido)-3-clorobenzoico, sal potásica, en seres humanos a dosis de 300 mg, 400 mg o 500 mg b.i.d.

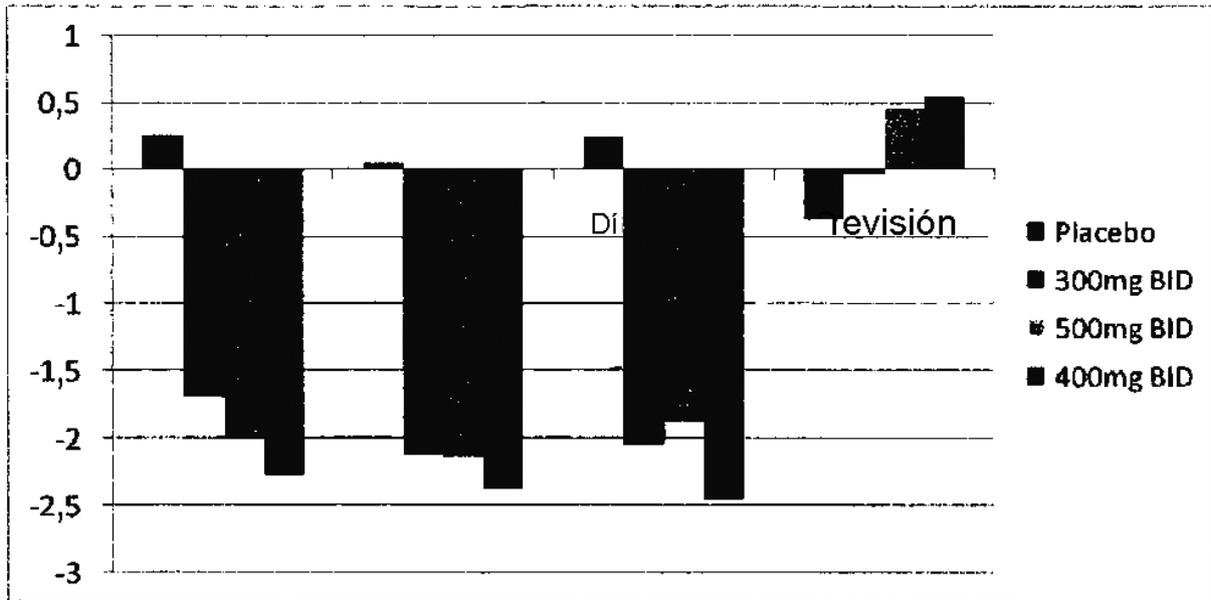


FIGURA 4

Cambio en niveles séricos de ácido úrico ( $\mu\text{mol/l}$ ) 3, 7 y 14 días después de administrar ácido 4-(2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetamido)-3-clorobenzoico, sal potásica, en seres humanos a dosis de 300 mg, 400 mg o 500 mg b.i.d.

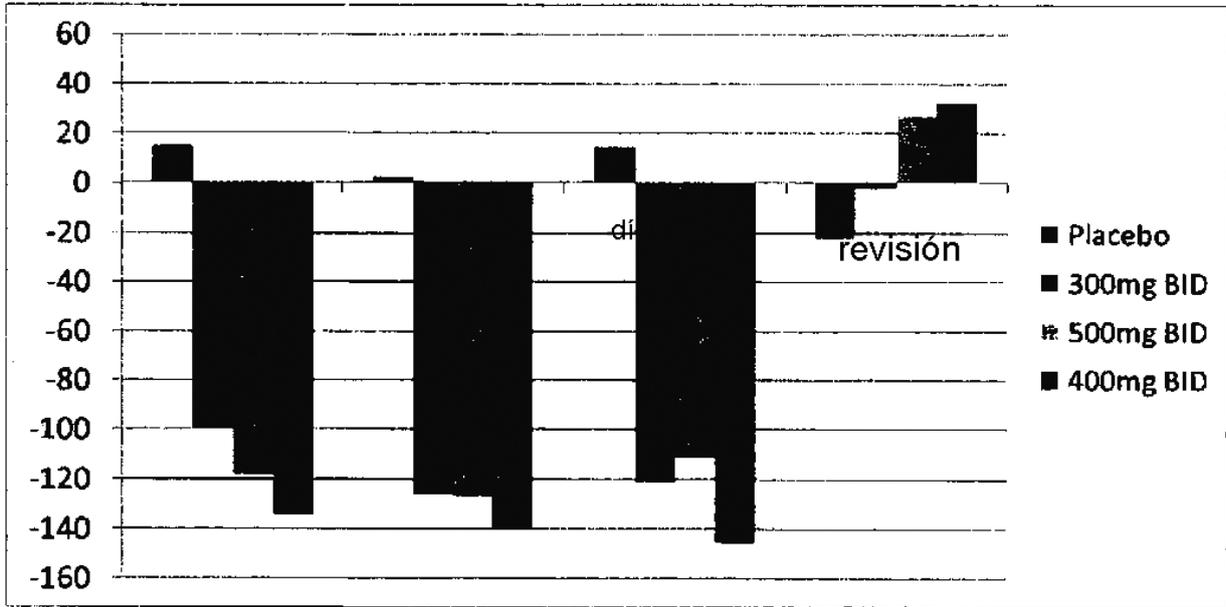


FIGURA 5

Cambio en niveles séricos de ácido úrico ( $\mu\text{mol/dl}$ ) por día de tratamiento después de administrar ácido 4-(2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetamido)-3-clorobenzoico, sal potásica, en seres humanos a dosis de 300 mg, 400 mg o 500 mg b.i.d.

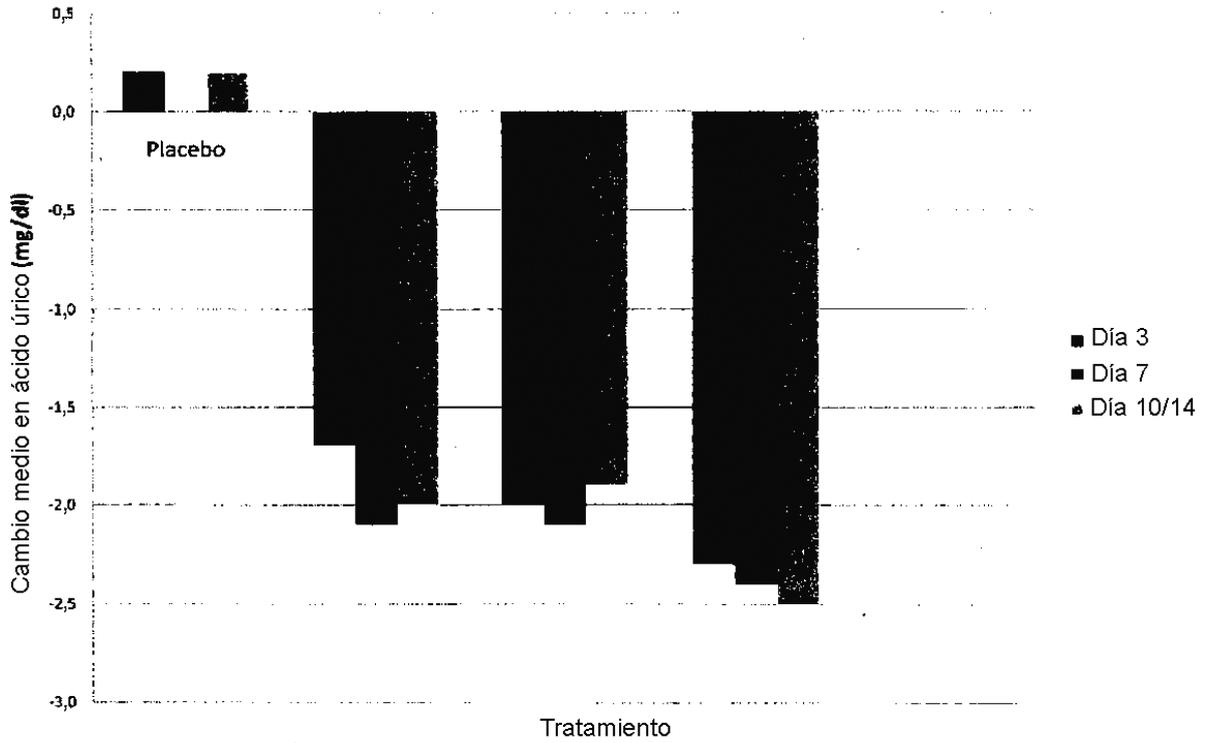


FIGURA 6

Incremento en la producción diaria de ácido úrico tras la administración oral de disolución de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético

