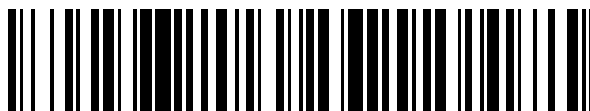


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 673 426**

51 Int. Cl.:

C07D 213/70	(2006.01)	C07D 405/04	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 239/38	(2006.01)
C07D 241/18	(2006.01)	C07D 417/04	(2006.01)
A61K 31/44	(2006.01)		
A61K 31/444	(2006.01)		
A61K 31/4965	(2006.01)		
A61P 19/06	(2006.01)		
A61P 9/12	(2006.01)		
A61P 9/00	(2006.01)		
C07D 403/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2011 E 15166826 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.04.2018 EP 2975025**

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

30 Prioridad:

16.06.2010 US 355491 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.06.2018

73 Titular/es:

**ARDEA BIOSCIENCES, INC. (100.0%)
9390 Towne Centre Drive
San Diego CA 92121, US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

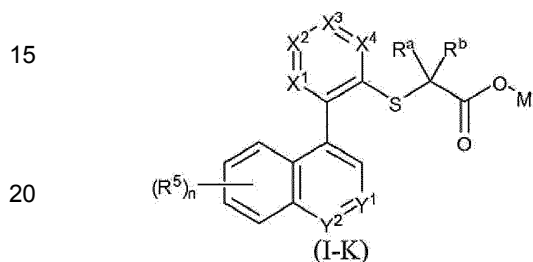
ES 2 673 426 T3

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).

En algunas modalidades de la presente descripción se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), en donde R³ es H, CH₃, OCH₃, CF₃, F o Cl; y R⁴ es H, CH₃, OCH₃, CF₃, F o Cl. En ciertas modalidades específicas, R³ y R⁴ son ambas H.

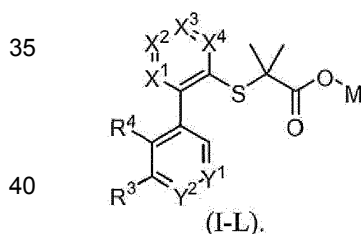
5 Algunas modalidades proporcionadas en la presente descripción describen un compuesto de la Fórmula (I), en donde R³ y R⁴ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 5- o 6-miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N y S, en donde dicho anillo de 5- o 6- miembros puede ser un anillo saturado, insaturado o aromático.

10 Ciertas modalidades proporcionadas en la presente descripción describen un compuesto de la Fórmula (I), en donde R³ y R⁴ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo aromático de 6-miembros opcionalmente sustituido. Ciertas modalidades específicas proporcionadas en la presente descripción describen un compuesto de la Fórmula (I-K):



25 en donde n es 1, 2, 3 o 4; y cada R⁵ se selecciona independientemente de H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, CF₃, OH, OCH₃, etoxi, SH, SCH₃, SCH₂CH₃, CH₂OH, C(CH₃)₂OH, Cl, F, CN, COOH, COOR⁵, CONCH₂, CONHR⁵ o SO₂NH₂; en donde R⁵ es H o C₁₋₃ alquilo.

30 En ciertas modalidades de la presente descripción se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), en donde R^a es H o CH₃; y R^b es H o CH₃. En modalidades específicas, R^a y R^b son ambos CH₃. Ciertas modalidades específicas proporcionadas en la presente descripción describen un compuesto de la Fórmula (I-L):



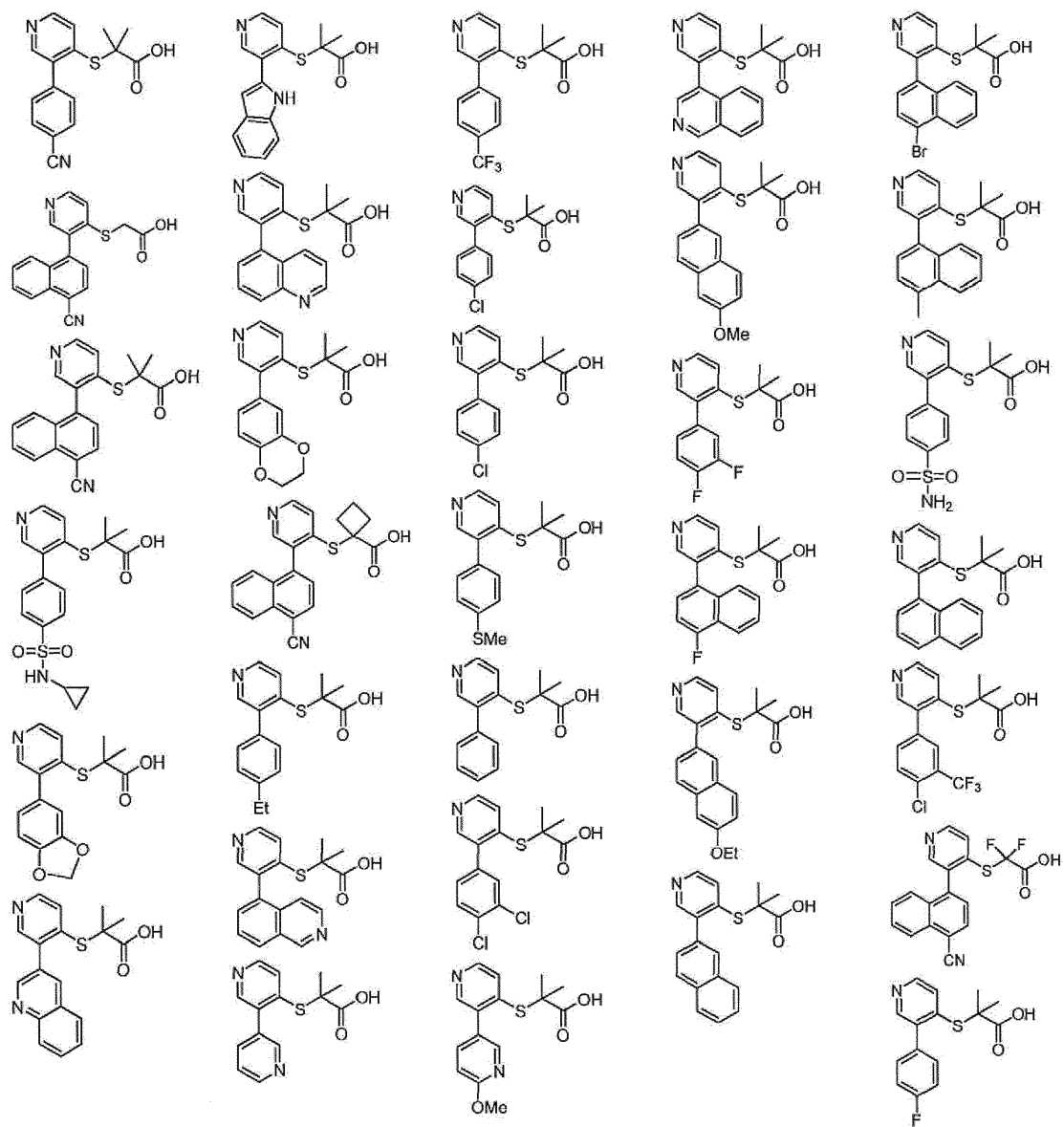
45 En otras modalidades o modalidades adicionales, X¹ es CH; X² es N; X³ es CH; y X⁴es CH. En otras modalidades o modalidades adicionales, Y¹ es CR¹; y Y² es CR².

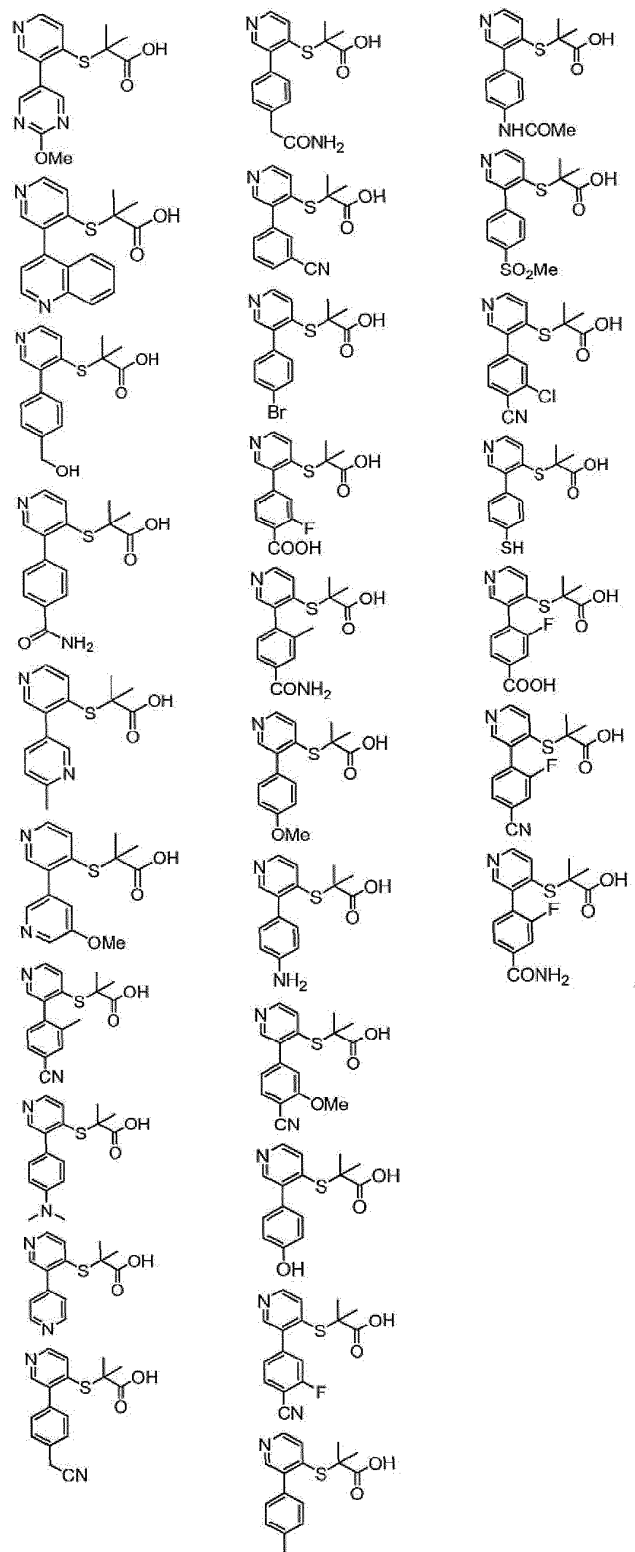
50 Ciertas modalidades específicas proporcionadas en la presente descripción describen un compuesto de la Fórmula (I-B), seleccionado del grupo que consiste en:

55

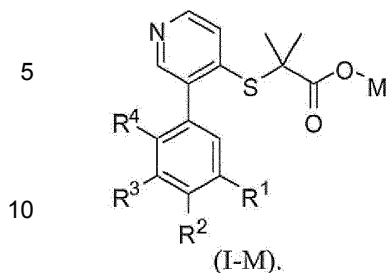
60

65





Otras modalidades específicas proporcionadas en la presente descripción describen un compuesto de la Fórmula (I-M):



15 En ciertas modalidades específicas, R¹, R³ y R⁴ son todos H.

20 En algunas modalidades de la presente descripción se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), en donde R^a y R^b junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de 3-, 4-, 5- o 6-miembros, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N y S. En ciertas modalidades, R^a y R^b junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de 3-, 4-, 5- o 6-miembros. En ciertas modalidades específicas, R^a y R^b junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de 3-miembros.

25 En ciertas modalidades en la presente descripción se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), en donde M es H. En algunas modalidades en la presente descripción se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), en donde M es C₁-C₃ alquilo. En otras modalidades en la presente descripción se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), en donde M es un catión farmacéuticamente aceptable. En modalidades específicas, el catión farmacéuticamente aceptable es Na⁺, Li⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, NH₄⁺, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamino, dimetilamino, trimetilamino o trietilamino.

30 Además, en algunas modalidades de la presente descripción se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) para su uso en la reducción de los niveles séricos de ácido úrico en un ser humano. Otras modalidades proporcionadas en la presente descripción describen un compuesto de la Fórmula (I) para usar en el tratamiento de hiperuricemia en un humano con gota. Algunas modalidades proporcionadas en la presente descripción describen un compuesto de la Fórmula (I) para usar en el tratamiento de la hiperuricemia en un ser humano. Ciertas modalidades proporcionadas en la presente descripción describen un compuesto de la Fórmula (I) para usar en el tratamiento de la gota en un ser humano.

35 Además, en ciertas modalidades en la presente descripción se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) para usar en el tratamiento o prevención de una afección caracterizada por niveles anormales de ácido úrico en el tejido u órgano en un individuo. En modalidades específicas, la afección es gota, un ataque recurrente de gota, artritis gotosa, hiperuricemia, hipertensión, una enfermedad cardiovascular, enfermedad coronaria, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Kelley-Seegmiller, enfermedad renal, cálculos renales, insuficiencia renal, inflamación de las articulaciones, artritis, urolitiasis, plumbismo, hiperparatiroidismo, soriasis, sarcoidosis, deficiencia de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT) o una combinación de los mismos. En ciertas modalidades específicas, la afección es gota.

45 En algunas modalidades, cualquiera de los usos descritos comprende además administrar un segundo agente eficaz para el tratamiento de la gota. En ciertas modalidades, el segundo agente es un inhibidor de URAT 1, un inhibidor de xantina oxidasa, una xantina deshidrogenasa, un inhibidor de xantina oxidoreductasa, o combinaciones de estos. En ciertas modalidades específicas, el segundo agente es allopurinol, febuxostat, FYX-051, o combinaciones de estos.

50 Descripción detallada de la invención

Las características novedosas de la invención se exponen con particularidad en las reivindicaciones adjuntas. Una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente invención se obtendrá por referencia a la siguiente descripción detallada que expone las modalidades ilustrativas, en las que se utilizan los principios de la invención.

55 Aunque las modalidades preferidas de la presente invención se demostraron y describieron en la presente, será obvio para aquellos con experiencia en la técnica que tales modalidades se proporcionan sólo a modo de ejemplo. Numerosas variaciones, cambios y sustituciones ocurrirán ahora por aquellos con experiencia en la técnica sin apartarse de la invención. Se debe entender que diversas alternativas a las modalidades de la invención descritas en la presente invención se pueden emplear en la práctica de la invención. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención y que estén cubiertos de ese modo los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes.

60 Los encabezamientos de sección usados en la presente descripción son sólo para propósitos de organización y no se deben interpretar como limitativos de la materia descrita.

65

Cierta terminología química

A menos que se especifique de cualquier otra forma, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que el conocido comúnmente por aquellos con experiencia en la técnica a la que pertenece el objeto reivindicado. En el caso de que exista una pluralidad de definiciones para los términos en la presente, aquellos que se encuentran en esta sección prevalecen.

Debe entenderse que la descripción general anterior y la siguiente descripción detallada son solamente ilustrativas y explicativas y no son limitantes de ninguna materia reivindicada. En esta solicitud, el uso del singular incluye el plural a menos que se indique específicamente de cualquier otra forma. Debe señalarse que, tal como se usa en esta descripción y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un," "una" y "el/la" incluyen referentes en plural a menos que el contexto claramente lo indique de otra manera. También se debe tener en cuenta que el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique lo contrario. Además, el uso del término "que incluye" así como otras formas, tal como "incluyen", "incluye," e "incluido" no es limitante.

La definición de términos de química estándar se puede encontrar en trabajos de referencia, incluyendo Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4ta ED." Vol. A (2000) y B (2001), Plenum Press, Nueva York. A menos que se indique lo contrario, se emplean métodos convencionales de espectroscopia de masas, RMN, HPLC, espectroscopía IR y UV/Vis y farmacología, dentro de los conocimientos de la técnica. A menos que se proporcionen definiciones específicas, la nomenclatura empleada en la presente descripción son las definiciones estándar. Las técnicas estándar pueden usarse para las síntesis químicas, análisis químicos, preparación farmacéutica, formulación, y suministro, y tratamiento de los pacientes. Las reacciones y técnicas de purificación pueden realizarse por ejemplo usando kits de especificaciones del fabricante o como comúnmente se realizan en la técnica o como se describen en la presente descripción. Las técnicas y procedimientos anteriores generalmente pueden realizarse de acuerdo con los 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 descripción. A lo largo de la descripción, un experto en el campo puede elegir grupos y sustituyentes de los mismos para proporcionar fracciones y compuestos estables.

Cuando los grupos sustituyentes se especifican por su fórmula química convencional, escrita de izquierda a derecha, ellos abarcan igualmente los sustituyentes químicamente idénticos, que podrían resultar de escribir la estructura de derecha a izquierda. Como un ejemplo no limitante, -CH₂O- es equivalente a -OCH₂-.

A menos que se indique lo contrario, el uso de términos químicos generales, tales como, pero sin limitarse a "alquilo", "amina", "arilo", son equivalentes a sus formas opcionalmente sustituidas. Por ejemplo, "alquilo", como se usa en la presente, incluye alquilo opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, los compuestos presentados en la presente descripción poseen uno o más estereocentros. En algunas modalidades, el estereocentro está en la configuración R, la configuración S, o combinaciones de estas. En algunas modalidades, los compuestos presentados en la presente descripción poseen uno o más enlaces dobles. En algunas modalidades, los compuestos presentados en la presente descripción poseen uno o más enlaces dobles en donde cada enlace doble existe en la configuración E (*trans*) o Z (*cis*), o combinaciones de estas. Se debe entender que la presentación de un estereoisómero, regioisómero, diastereómero, enantiómero o epímero en particular incluye todos los posibles estereoisómeros, regioisómeros, diastereómeros, enantiómeros o epímeros y mezclas de los mismos. Por lo tanto, los compuestos presentados en la presente descripción incluyen todas las formas estereoisoméricas, regioisoméricas, diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas configuradas por separado, así como las correspondientes mezclas de las mismas. Las técnicas para invertir o dejar sin cambiar un estereocentro particular, y aquellas para resolver mezclas de estereoisómeros se encuentran, por ejemplo, en Furniss y otros. (eds.), VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY 5.sup.ta ED., Longman Scientific y Technical Ltd., Essex, 1991, 809-816; y Heller, Acc. Chem. Res. 1990, 23, 128.

Los términos "fracción", "fracción química", "grupo" y "grupo químico", como se usan en la presente memoria, se refieren a un segmento específico o grupo funcional de una molécula. Las fracciones químicas son a menudo entidades químicas reconocidas incrustadas o añadidas a una molécula.

El término "reactivo", como se usa en la presente, se refiere a un nucleófilo o electrófilo usado para crear enlaces covalentes.

El término "enlace" o "enlace simple" se refiere a una unión química entre dos átomos, o dos fracciones cuando los átomos unidos por el enlace se consideran parte de la estructura mayor.

El término "opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descrito posteriormente podría o no ocurrir, y que la descripción incluye los casos donde dicho evento o circunstancia ocurre y los casos en los que no lo hace. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" se refiere a "alquilo" o "alquilo sustituido" como se define a continuación. Además, un grupo opcionalmente sustituido puede ser no sustituido (por ejemplo, -CH₂CH₃), completamente sustituido (por ejemplo, -CF₂CF₃), mono-sustituido (por ejemplo, -CH₂CH₂F) o sustituido a un nivel en cualquier punto intermedio entre completamente sustituido y mono-sustituido (por ejemplo, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -

CF₂CH₃, -CFHCHF₂, etc.). Los expertos en la técnica entenderán que con respecto a cualquier grupo que contenga uno o más sustituyentes, tales grupos no están destinados a introducir ningún patrón de sustitución o sustitución (por ejemplo, alquilo sustituido incluye grupos cicloalquilo opcionalmente sustituidos, que a su vez están definidos incluyendo los grupos alquilo opcionalmente sustituidos, potencialmente *hasta el infinito*) que son estéricamente impracticables y/o sintéticamente no factibles. Por lo tanto, cualquier sustituyente descrito generalmente debe entenderse que tiene un peso molecular máximo de aproximadamente 1.000 daltons, y más típicamente, hasta aproximadamente 500 daltons (excepto en aquellos casos en los que los sustituyentes macromoleculares están claramente considerados, por ejemplo, polipéptidos, polisacáridos, polietilenglicoles, ADN, ARN y similares).

En ciertos ejemplos no limitantes, "opcionalmente sustituido" indica que el grupo está opcionalmente sustituido con alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, perhaloalquilo, halo, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroalíclico, arilo, heteroarilo, carbocíclico, heterocíclico, hidroxilo, alcoxilo, ciano, cianoalquilo, carboxilo, sulfhidrilo, amino, un aminoácido, cicloalquilo condensado, espirocicloalquilo, heteroarilo condensado, arilo condensado, sulfonilo, sulfino, sulfonamido, sulfamido, éster fosfonato, amido, éter, alquiléster, o combinaciones de los mismos. En casos específicos, un grupo designado como "opcionalmente sustituido" indica que el grupo está opcionalmente sustituido con hidrógeno, hidroxilo, nitro, ciano, metilil, tiol, azido, metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, *n*-pentilo, *iso*-pentilo, *neo*-pentilo, *terc*-amilo, hexilo, heptilo, octilo, etenilo (-CH=CH₂), 1-propenilo (-CH₂CH=CH₂), isopropenilo [-C(CH₃)=CH₂], butenilo, 1,3-butadienilo, etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 1,3-butadienilo, flúor, cloro, bromo, yodo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, bromometilo, dibromometilo, tribromometilo, 1-cloro-1-fluoro-1-yodoetilo, fluoroetilo, bromoetilo, cloroetilo, yodoetilo, fluoroetilo, bromoetilo, cloroetilo, yodoetilo, fluoroetilo, bromoetilo, cloroetilo, yodoetilo, fluoroetilo, bromoetilo, cloroetilo, yodoetilo, trifluoroetilo, tricloroetilo, tribromoetilo, trifluoropropilo, tricloropropilo, tribromopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, espirociclopropilo, espirociclobutilo, espirociclohexilo, piridinilo, piranilo, tetrahydrofuranilo, tiofuranilo, aziridinilo, oxirano, oxaziridinilo, dioxirano, azetidino, oxazolo, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, oxolanilo, tiolanilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, decalinilo, biciclo [2.2.1] heptilo, adamantilo, dihydrofuranilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, dihydropiranilo, tetrahydropiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tióxano, piperazino, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, diazepinilo, 1,2,3,6-tetrahydropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditiolano, ditiolano, dihydropiranilo, dihydrofuranilo, dihydrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexano, 3-azabicyclo[4.1.0]heptano, 3H-indolilo, quinolinilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, biciclo[2.2.1]hept-2-eno, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, furanilo, tienilo, acridinilo, fenilo, bencilo, fenazino, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotiofeno, benzoxadiazolilo, benzotriazolilo, imidazolilo, indolilo, isoxazolilo, isochinolilo, indolizino, isotiazolilo, isoindoloxadiazolilo, indazolilo, piridilo, piridazolo, pirimidilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazino, pirazolilo, purinilo, ftalazino, pteridinilo, quinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, triazinilo, tiadiazolilo, piridil-N-óxido, metil sulfonilo, etil sulfonilo, aminosulfonilo, trifluorometil sulfonilo, ácido fosfínico, ácido carboxílico, amido, amino, metilamina, etilamina, dimetilamina, dietilamina, aminoetildimetilamina, aminoetildietilamina, metiléster, etiléster, propiléster, isopropiléster, butiléster, o combinaciones de estos.

Como se usa en la presente descripción, C₁-C_x incluye C₁-C₂, C₁-C₃ ... C₁-C_x. A modo de ejemplo solamente, "C₁-C₄" indica que existen uno a cuatro átomos de carbono en la fracción, es decir, grupos que contienen 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono o 4 átomos de carbono, así como los intervalos C₁-C₂ y C₁-C₃. Así, a modo de ejemplo solamente, "C₁-C₄ alquilo" indica que existen 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. Siempre que aparezca aquí, un intervalo numérico como "1 a 10" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; *por ejemplo*, "1 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo puede tener 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono, 6 átomos de carbono, 7 átomos de carbono, 8 átomos de carbono, 9 átomos de carbono, o 10 átomos de carbono.

El término "inferior" como se usa en la presente descripción en combinación con los términos tales como alquilo, alqueno o alquino, (es decir, "alquilo inferior", "alqueno inferior" o "alquino inferior") se refiere a un monorradiado de hidrocarburo saturado de cadena ramificada opcionalmente sustituido o de cadena lineal opcionalmente sustituido que tiene de uno a aproximadamente seis átomos de carbono, más preferentemente de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero sin limitarse 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 en la presente, solo o en combinación, se refiere a un compuesto o grupo químico que contiene solo átomos de carbono e hidrógeno.

Los términos "heteroátomo" o "hetero" como se usa en la presente descripción, solo o en combinación, se refiere a un átomo distinto de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos pueden seleccionarse independientemente de oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo, silicio, selenio y estaño, pero no están limitados a estos átomos. En modalidades en las que

están presentes dos o más heteroátomos, los dos o más heteroátomos pueden ser iguales entre sí, o algunos o todos los dos o más heteroátomos pueden ser diferentes de los otros.

5 El término "alquilo" como se usa en la presente descripción, solo o en combinación, se refiere a un monorradical de hidrocarburo saturado de cadena ramificada opcionalmente sustituido o de cadena lineal opcionalmente sustituido que tiene de uno a aproximadamente diez átomos de carbono, más preferentemente de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero sin limitarse 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 largos, tales como heptilo, octilo y similares. Siempre que aparezca aquí, un intervalo numérico como "C₁-C₆ alquilo" o "C₁₋₆ alquilo", 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" donde no se designa un intervalo numérico.

15 El término "alquileno" como se usa en la presente descripción, solo o en combinación, se refiere a un dirradical derivado del monorradical definido anteriormente, alquilo. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), propileno (-CH₂CH₂CH₂-), isopropileno (-CH(CH₃)CH₂-) y similares.

20 El término "alquenilo" como se usa en la presente descripción, solo o en combinación, se refiere a un monorradical de hidrocarburo de cadena ramificada opcionalmente sustituido o de cadena lineal opcionalmente sustituido que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono y que tiene de dos a aproximadamente diez átomos de carbono, con mayor preferencia dos a aproximadamente seis átomos de carbono. El grupo puede estar en la conformación *cis* o *trans* sobre el(los) doble(s) enlace(s), y debe entenderse que incluye ambos isómeros. Los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a etenilo (-CH=CH₂), 1-propenilo (-CH₂CH=CH₂), isopropenilo [-C(CH₃)=CH₂], butenilo, 1,3-butadienilo y similares. Siempre que aparezca aquí, un intervalo numérico como "C₂-C₆ alquenilo" o "C₂₋₆ alquenilo", significa que el grupo alquenilo puede consistir en 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono o 6 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "alquenilo" donde no se designa un intervalo numérico.

30 El término "alquenileno" como se usa en la presente descripción, solo o en combinación, se refiere a un dirradical derivado del monorradical alquenilo definido anteriormente. Los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a etenileno (-CH=CH-), los isómeros de propenileno (por ejemplo, -CH₂CH=CH- y -C(CH₃)=CH-) y similares.

35 El término "alqueniilo" como se usa en la presente descripción, solo o en combinación, se refiere a un monorradical de hidrocarburo de cadena ramificada opcionalmente sustituido o de cadena lineal opcionalmente sustituido que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono y que tiene de dos a aproximadamente diez átomos de carbono, con mayor preferencia de dos a aproximadamente seis átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 1,3-butadiinilo y similares. Siempre que aparezca aquí, un intervalo numérico como "C₂-C₆alquiniilo" o "C₂₋₆ alquiniilo", significa que el grupo alquiniilo 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 "alqueniilo" donde no se designa un intervalo numérico.

45 El término "alquinileno" como se usa en la presente descripción, solo o en combinación, se refiere a un dirradical derivado del monorradical definido anteriormente, alquiniilo. Los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, etinileno (-C≡C-), propargileno (-CH₂-C≡C-) y similares.

50 El término "alifático" como se usa en la presente descripción, solo o en combinación, se refiere a un hidrocarburo no aromático de cadena lineal o de cadena ramificada opcionalmente sustituido, no-cíclico, saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado. Así, el término colectivamente incluye grupos alquilo, alquenilo y alquiniilo.

55 Los términos "heteroalquilo", "heteroalquenilo" y "heteroalquiniilo" como se usa en la presente descripción, solo o en combinación, se refiere a estructuras de alquilo, alquenilo y alquiniilo opcionalmente sustituido respectivamente, como se describió anteriormente, en las que uno o más de los átomos de carbono de la cadena principal (y cualquier átomo de hidrógeno asociado, según corresponda) se reemplazan cada uno independientemente con un heteroátomo (es decir, un átomo que no sea carbono, tales como aunque no se limite a oxígeno, nitrógeno, azufre, silicio, fósforo, estaño o combinaciones de estos), o grupo heteroatómico, tal como aunque no se limita a -O-O-, -S-S-, -O-S-, -S-O-, =N-N-, -N=N-, -N=N-NH-, -P(O)₂-, -OP(O)₂-, -P(O)₂O-, -S(O)-, -S(O)₂-, -SnH₂- y similares.

60 Los términos "haloalquilo", "haloalquenilo" y "haloalquiniilo" como se usan en la presente descripción, solos o en combinación, se refieren a grupos alquilo, alquenilo y alquiniilo opcionalmente sustituidos respectivamente, como se definió anteriormente, en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, o combinaciones de estos. En algunas modalidades dos o más átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados por átomos de halógeno que son iguales entre sí (por ejemplo, difluorometilo); en otras modalidades dos o más átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados con átomos de halógeno que no son todos iguales entre sí (por ejemplo, 1-

cloro-1-fluoro-1-yodoetil). Los ejemplos no limitantes de grupos haloalquilo son fluorometilo y bromoetil. Un ejemplo no limitante de un grupo haloalquenilo es bromoetenilo. Un ejemplo no limitante de un grupo haloalquinilo es cloroetinilo.

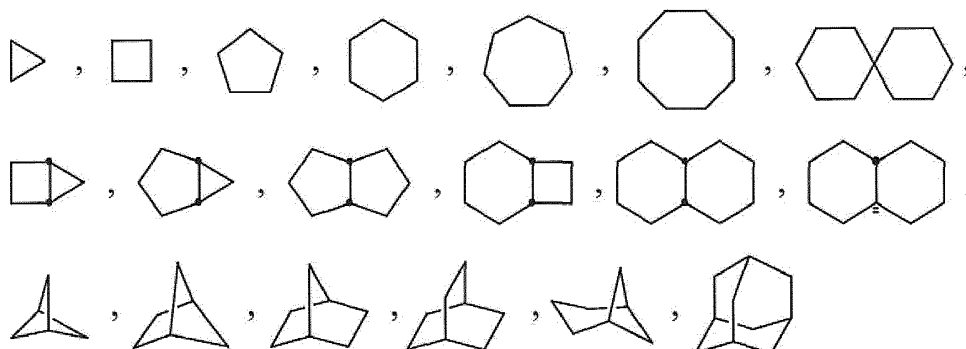
El término "perhalo" como se usa en la presente descripción, solo o en combinación, se refiere a grupos en los que todos los átomos de hidrógeno son reemplazados por flúor, cloro, bromo, yodo, o combinaciones de estos. Así, como un ejemplo no limitante, el término "perhaloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente descripción, en el que todos los átomos de H han sido reemplazados por flúor, cloro, bromo o yodo, o combinaciones de estos. Un ejemplo no limitante de un grupo perhaloalquilo es bromo, cloro, fluorometilo. Un ejemplo no limitante de un grupo perhaloalquenilo es tricloroetenilo. Un ejemplo no limitante de un grupo perhaloalquinilo es tribromopropinilo.

El término "cadena de carbono" como se usa en la presente descripción, solo o en combinación, se refiere a cualquier grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo o heteroalquinilo, 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 estructura central, a los efectos del cálculo de la longitud de la cadena, la "cadena" solo incluye aquellos átomos de carbono que componen la parte inferior o superior de un anillo dado y no ambos, y donde la parte superior e inferior del(de los) anillo(s) no son equivalentes en longitud, la distancia más corta se usará para determinar la longitud de la cadena. Si la cadena contiene heteroátomos como parte de la cadena principal, esos átomos no se calculan como parte de la longitud de la cadena de carbonos.

Los términos "ciclo", "cíclico", "anillo" y "miembros del anillo" como se usan en la presente descripción, solos o en combinación, se refieren a cualquier estructura cerrada covalentemente, que incluye sistemas anulares alicíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos y policíclicos fusionados o no fusionados como se describe en la presente descripción. Los anillos pueden ser opcionalmente sustituidos. Los anillos pueden formar parte de un sistema de anillos fusionados. El término "miembros" denota el número de átomos del esqueleto que constituyen el anillo. Así, a modo de ejemplo solamente, ciclohexano, piridina, pirano y pirimidina son anillos de seis miembros y ciclopentano, pirrol, tetrahidrofurano y tiofeno son anillos de cinco miembros.

El término "fusionado" como se usa en la presente descripción, solo o en combinación, se refiere a estructuras cíclicas en las que dos o más anillos comparten uno o más enlaces.

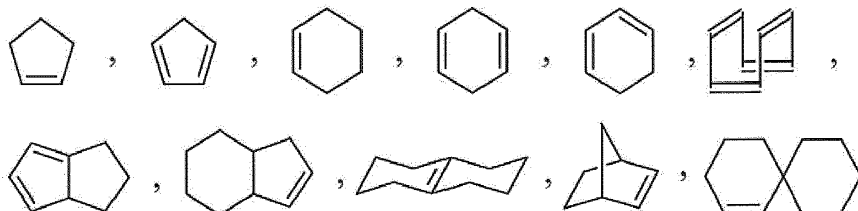
El término "cicloalquilo" como se usa en la presente descripción, solo o en combinación, se refiere a un anillo monorraical de hidrocarburo, saturado, opcionalmente sustituido que contiene de tres a aproximadamente quince átomos de carbono en el anillo o de tres a aproximadamente diez átomos de carbono en el anillo, aunque pueden incluir átomos de carbono adicionales que no sean del anillo como sustituyentes (por ejemplo, metilciclopropilo). Siempre que aparezca aquí, un intervalo numérico como "C₃-C₆cicloalquilo" o "C₃₋₆ cicloalquilo", significa que el grupo cicloalquilo puede consistir en 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" donde no se designa un intervalo numérico. El término incluye radicales fusionados, no fusionados, puenteados y espiro. Un cicloalquilo fusionado puede contener de dos a cuatro anillos fusionados donde el anillo de unión es un anillo de cicloalquilo, y los otros anillos individuales pueden ser alicíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos o cualquier combinación de los mismos. Los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a sistemas anulares de ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, decalinilo, y biciclo [2.2.1] heptilo y adamantilo. Los ejemplos ilustrativos incluyen, pero sin limitarse a las siguientes fracciones:



y similares.

El término "cicloalquenilo" como se usa en la presente descripción, solo o en combinación, se refiere a un anillo monorraical no aromático de hidrocarburo opcionalmente sustituido, que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono y de tres a aproximadamente veinte átomos de carbono en el anillo, de tres a aproximadamente doce átomos de carbono en el anillo, o de tres a aproximadamente diez átomos de carbono en el anillo. El término incluye radicales fusionados, no fusionados, puenteados y espiro. Un cicloalquenilo fusionado puede contener de dos a cuatro anillos fusionados donde el anillo de unión es un anillo cicloalquenilo, y los otros anillos individuales pueden ser alicíclicos,

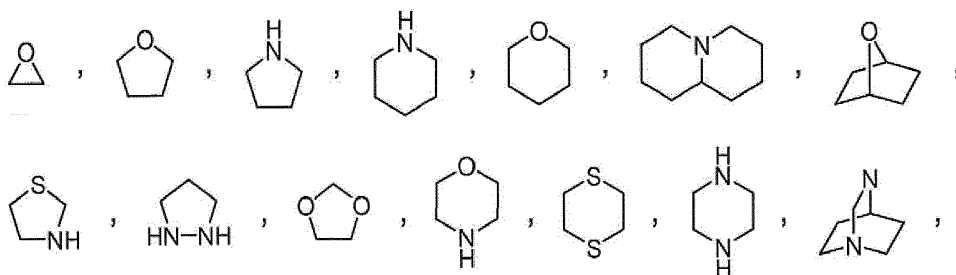
heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos o cualquier combinación de los mismos. Los sistemas de anillos fusionados pueden fusionarse a través de un enlace que es un enlace simple carbono-carbono o un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos de cicloalqueno incluyen, pero no se limitan a, sistemas cíclicos de ciclohexenilo, ciclopentadienilo y biciclo [2.2.1]hept-2-eno. Los ejemplos ilustrativos incluyen, pero sin limitarse a las siguientes fracciones:

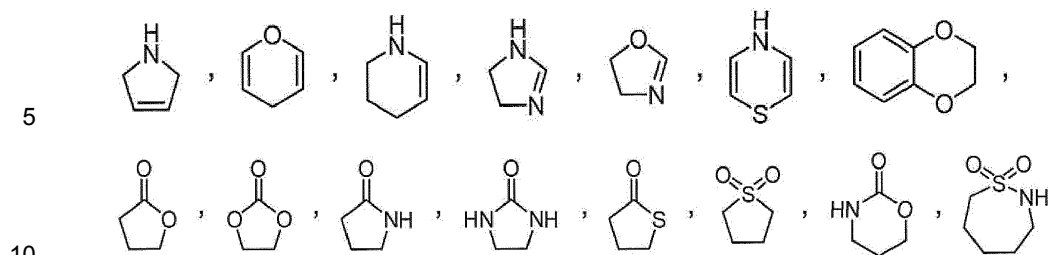


y similares.

Los términos "alíclicilo" o "alícíclico" como se usa en la presente descripción, solos o en combinación, se refieren a sistemas anulares de hidrocarburos no aromáticos, opcionalmente sustituidos, saturados, parcialmente insaturados o completamente insaturados que contienen de tres a aproximadamente veinte átomos de carbono en el anillo, de tres a aproximadamente doce átomos de carbono en el anillo, o de tres a aproximadamente diez átomos de carbono en el anillo. Por lo tanto, los términos colectivamente incluyen grupos cicloalquilo y cicloalqueno.

Los términos "heterocíclico no aromático" y "heteroalíclicilo" como se usa en la presente descripción, solos o en combinación, se refieren a monorrádicales de anillos no aromáticos, opcionalmente sustituidos, saturados, parcialmente insaturados o completamente insaturados que contiene de tres a aproximadamente veinte átomos en el anillo, donde uno o más de los átomos del anillo son un átomo distinto del carbono, seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo, silicio, selenio y estaño, pero no están limitados a estos átomos. En modalidades en las que dos o más heteroátomos están presentes 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 de los otros. Los términos incluyen radicales fusionados, no fusionados, puenteados y espiro. Un radical heterocíclico no aromático fusionado puede contener de dos a cuatro anillos fusionados donde el anillo de unión es un heterociclo no aromático, y los otros anillos individuales pueden ser alícíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos o cualquier combinación de los mismos. Los sistemas de anillos fusionados se pueden fusionar a través de un enlace simple o un enlace doble, así como a través de enlaces que son carbono-carbono, heteroátomo-carbono o heteroátomo-heteroátomo. Los términos también incluyen radicales que tienen de tres a aproximadamente doce átomos en el anillo esqueleto, así como aquellos que tienen de tres a aproximadamente diez átomos del anillo esqueleto. La unión de una subunidad heterocíclica no aromática a su molécula original puede ser a través de un heteroátomo o un átomo de carbono. Del mismo modo, la sustitución adicional puede ser a través de un heteroátomo o un átomo de carbono. Como un ejemplo no limitante, un el heterociclo no aromático de imidazolidina se puede unir a una molécula original a través de cualquiera de sus átomos de N (imidazolidin-1-il o imidazolidin-3-il) o cualquiera de sus átomos de carbono (imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-4-ilo o imidazolidin-5-ilo). En ciertas modalidades, los heterociclos no aromáticos contienen uno o más grupos carbonilo o tiocarbonilo tales como, por ejemplo, grupos que contienen oxo- y tio. Los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotironilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, azetidino, oxetanilo, treietano, homopiperidinilo, oxepanilo, treyol, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6- tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptenilo, 3H-indolilo y quinolizinilo. Ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo, también denominados heterociclos no aromáticos, incluyen:





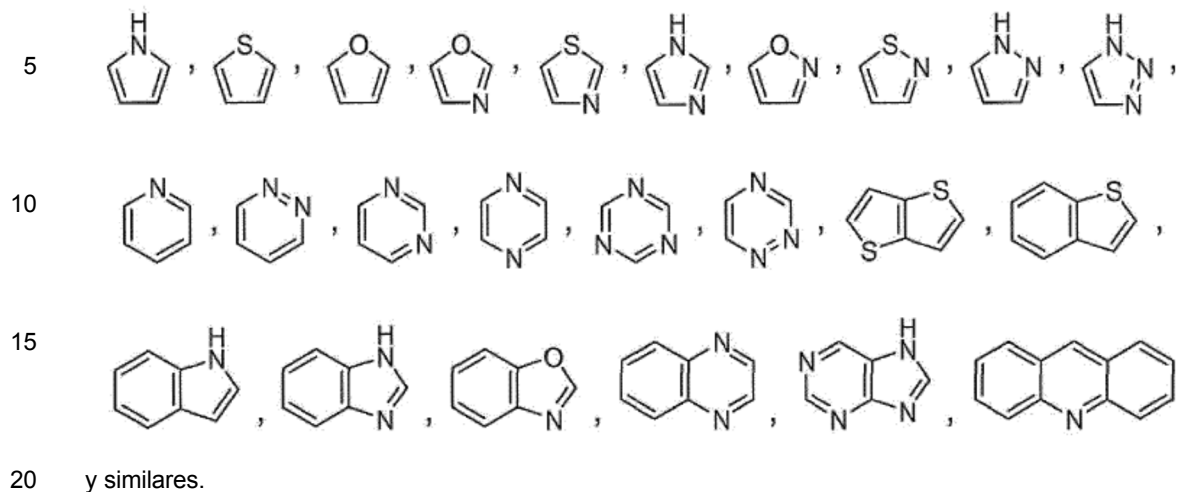
y similares. Los términos también incluyen todas las formas de anillo de los carbohidratos, que incluyen, pero no se limitan a, los monosacáridos, los disacáridos y los oligosacáridos.

El término "aromático" como se usa en la presente descripción, se refiere a una fracción de anillo plano, cíclico o policíclico que tiene un sistema de electrones π deslocalizado que contiene $4n+2$ π electrones, donde n es un número entero. Los anillos aromáticos pueden estar formados por cinco, seis, siete, ocho, nueve o más de nueve átomos. Los aromáticos pueden estar opcionalmente sustituidos y pueden ser monocíclicos o policíclicos de anillo fusionado. El término aromático abarca ambos anillos que contienen carbono (*por ejemplo*, fenilo) y aquellos anillos que contienen uno o más heteroátomos (*por ejemplo*, piridina).

El término "arilo" como se usa en la presente descripción, solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarburo aromático opcionalmente sustituido de seis a aproximadamente veinte átomos de carbono en el anillo, e incluye anillos de arilo fusionados y no fusionados. Un radical de anillo de arilo fusionado contiene de dos a cuatro anillos fusionados donde el anillo de unión es un anillo de arilo, y los otros anillos individuales pueden ser alicíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos o cualquier combinación de los mismos. Además, el término arilo incluye anillos fusionados y no fusionados que contienen de seis a aproximadamente doce átomos de carbono en el anillo, así como aquellos que contienen de seis a aproximadamente diez átomos de carbono en el anillo. Un ejemplo no limitante de un grupo arilo de anillo simple incluye fenilo; un grupo arilo de anillo fusionado incluye naftilo, fenantrenilo, antraceno, azuleno; y un grupo biarilo no fusionado incluye bifenilo.

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

El término "heteroarilo" como se usa en la presente descripción, solo o en combinación, se refiere a monorradicales aromáticos opcionalmente sustituidos que contienen de aproximadamente cinco a aproximadamente veinte átomos del anillo esqueleto, donde uno o más de los átomos del anillo es un heteroátomo seleccionado independientemente 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 modalidades en las que están presentes dos o más heteroátomos en el anillo, los dos o más heteroátomos pueden ser iguales entre sí, o algunos o todos los dos o más heteroátomos pueden ser diferentes de los otros. El término heteroarilo incluye radicales heteroarilo fusionados y no fusionados opcionalmente sustituidos que tienen al menos un heteroátomo. El término heteroarilo también incluye heteroarilos fusionados y no fusionados que tienen de cinco a aproximadamente doce átomos en el anillo esqueleto, así como aquellos que tienen de cinco a aproximadamente diez átomos en el anillo esqueleto. La unión a un grupo heteroarilo puede ser a través de un átomo de carbono o un heteroátomo. Por lo tanto, como un ejemplo no limitante, un grupo imidazol puede unirse a una molécula original a través de 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). Asimismo, un grupo heteroarilo puede estar sustituido adicionalmente a través de cualquiera o todos sus átomos de carbono, y/o cualquiera o todos sus heteroátomos. Un radical heteroarilo fusionado puede contener de dos a cuatro anillos fusionados donde 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 heteroarilo de un solo anillo incluye piridilo; los grupos heteroarilo de anillo fusionado incluyen bencimidazolilo, quinolinilo, acridinilo; y un grupo bi-heteroarilo no fusionado incluye bipyridinilo. Otros ejemplos de heteroarilos incluyen, sin limitación, furanilo, tienilo, oxazolilo, acridinilo, fenazinilo, bencimidazolilo, 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 piridilo-N-óxido. Ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen las siguientes fracciones:



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

25 El término "heterociclilo" como se usa en la presente descripción, 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, C₁-C₆ heterociclo), al menos un átomo no de carbono (el heteroátomo) debe estar presente en el anillo. Designaciones como "C₁-C₆ heterociclo" se refiere solo al número de átomos de carbono en el anillo y no se refiere a la cantidad total de átomos en el anillo. Designaciones como "heterociclo de 4 a 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 restantes dos a cuatro átomos 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 solamente tres átomos en el anillo, mientras que los grupos heterocíclicos aromáticos deben tener al menos cinco átomos en el anillo. La unión (es decir, unión a una molécula original o sustitución adicional) a un heterociclo puede ser a través de un heteroátomo o un átomo de carbono.

40 El término "carbociclilo" como se usa en la presente descripción, solo o en combinación, se refiere colectivamente a grupos alicíclico y arilo; es decir, todas las estructuras de anillo cerradas, covalentemente cerradas, que pueden ser 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 ser opcionalmente sustituidos. El término distingue los anillos carbocíclicos de los heterocíclicos en los que la cadena principal del anillo contiene al menos un átomo que es diferente del carbono.

45 Los términos "halógeno", "halo", o "haluro" como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

50 El término "hidroxi," como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere al monorradical -OH.

El término "ciano", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere al monorradical -CN.

El término "cianometilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere al monorradical -CH₂CN.

55 El término "nitro," como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere al monorradical -NO₂.

El término "oxi", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere al diradical -O-.

60 El término "oxo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere al diradical =O.

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

65 Los términos "carboxi" o "carboxilo" como se usan en la presente descripción, solos o en combinación, se refieren a la fracción -C(O)OH, que también se puede escribir como -COOH.

El término "alcoxi" como se usa en la presente descripción, solo o en combinación, se refiere a un radical alquil éter, -O-alquilo, que incluye los grupos -O-alifático y -O-carbocíclico, en el que los grupos alquilo, alifático y carbocíclico pueden ser opcionalmente sustituidos, y en donde los términos alquilo, alifático y carbocíclico son como se definen en la presente descripción. Los ejemplos no limitantes de radicales alcoxi incluyen metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, iso-butoxilo, sec-butoxilo, terc-butoxilo y similares.

El término "sulfinilo" como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere al diradical -S(=O)-.

El término "sulfonilo" como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere al diradical -S(=O)₂-.

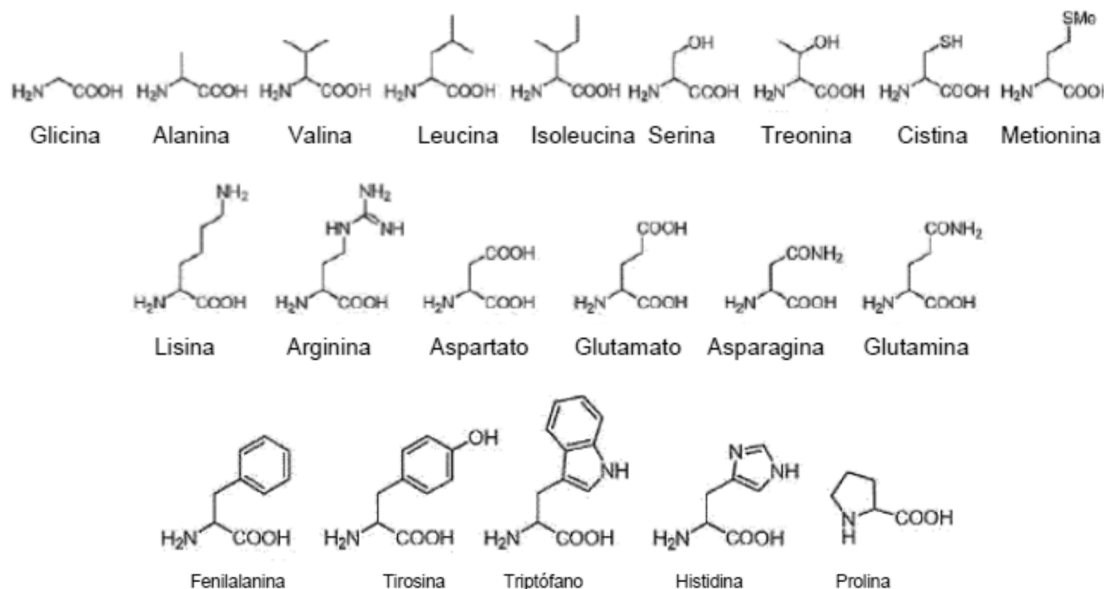
Los términos "sulfonamida", "sulfonamido" y "sulfonamidilo" como se usa en la presente descripción, solo o en combinación, se refieren a los grupos dirradicales -S(O)₂-NH- y -NH-S(O)₂-.

Los términos "sulfamida", "sulfamido" y "sulfamidilo" como se usa en la presente descripción, solo o en combinación, se refieren al grupo dirradical -NH-S(O)₂-NH-.

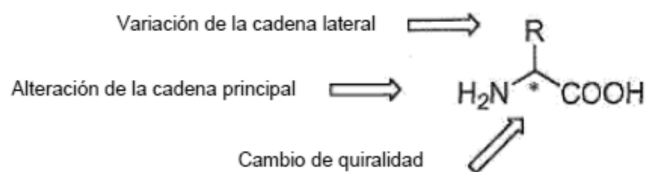
Debe entenderse que en los casos en que se usan dos o más radicales en sucesión para definir un sustituyente unido a una estructura, el primer radical nombrado se considera terminal y se considera que el último radical nombrado está unido a la estructura en cuestión. Así, por ejemplo, el radical arilalquilo se une a la estructura en cuestión por el grupo alquilo.

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

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



En otro aspecto, el aminoácido es un "aminoácido artificial", "aminoácido no natural", "análogo de aminoácido", "imitador de aminoácido". "Aminoácido artificial", "aminoácido no natural", "análogo de aminoácido", "imitador de aminoácido" y similares, como se usa en la presente descripción, se refiere 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 alguna manera. Tales modificaciones incluyen, aunque no se limitan a, variaciones de la cadena lateral; sustituciones en, o alteraciones a, la cadena principal de amino-CH-carboxilo; D-enantiómeros; combinaciones de los mismos y similares.



5

10

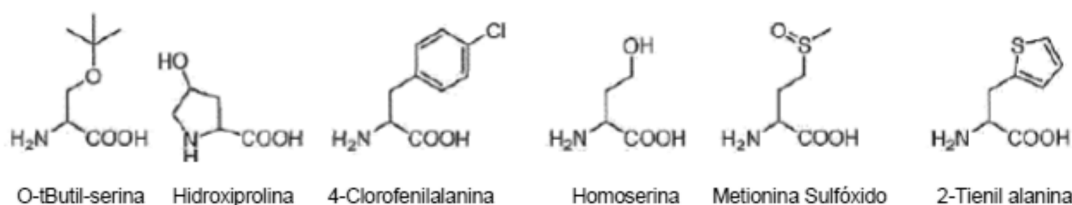
15

Estos términos también incluyen, pero no se limitan a, aminoácidos de origen natural pero que no se incorporan de forma natural en una cadena polipeptídica en crecimiento, tales como, aunque no se limitan 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 son de origen natural y pueden obtenerse sintéticamente o pueden obtenerse por modificación de aminoácidos naturales, de origen natural o no naturales.

Los ejemplos ilustrativos de variaciones de la cadena lateral incluyen, sin embargo, no están limitados a, O-*t*-butil-serina, hidroxiprolina, 4-clorofenilalanina, homoserina, metionina sulfóxido, tienilalanina y similares.

20

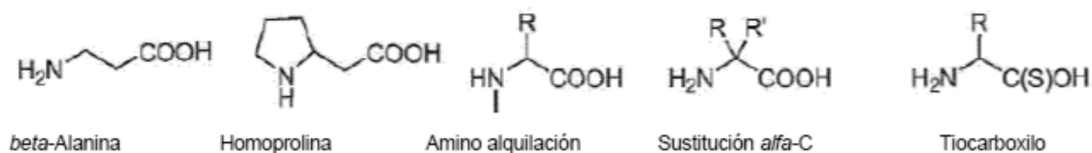
25



30

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

35



40

45

50

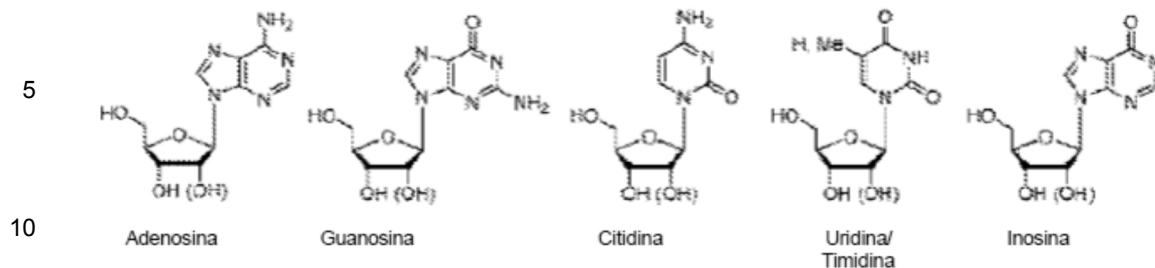
Un péptido puede ser natural o artificial, y consiste en aminoácidos que están unidos entre sí. Los términos "péptido natural", "polipéptido natural", "proteína natural" y similares, como se usa en la presente descripción, se refiere a un polímero de residuos de aminoácidos naturales unidos por enlaces peptídicos covalentes, e incluye cadenas de aminoácidos de cualquier longitud, incluyendo proteínas de longitud completa. Los términos "péptido artificial", "imitador de péptido", "análogo de péptido", "polipéptido artificial", "proteína artificial" y similares, como se usa en la presente descripción, se refiere a un polímero de residuos de aminoácidos de cualquier longitud, incluyendo proteínas de longitud completa, en el que uno o más de los aminoácidos es un aminoácido artificial, y/o en donde uno o más de los aminoácidos están unidos por medios químicos distintos de los enlaces peptídicos naturales. Los ejemplos ilustrativos de grupos de enlace que se pueden usar como alternativas al enlace peptídico natural incluyen, pero no se limitan a etileno (-CH₂-CH₂-), etileno (-CH=CH-), cetometileno (-C(=O)CH₂- o -CH₂C(=O)-), aminometileno (-CH₂-NH- o -NH-CH₂-), metileno éter (-CH₂-O- o -O-CH₂-), tioéter (-CH₂-S- o -S-CH₂-), tioamida (-C(=S)NH- o -NH-C(=S)-), éster (-C(=O)O- o O-C(=O)-), tetrazol, tiazol y similares.

55

"nucleósido" es una glicosilamina que consiste en una nucleobase (a menudo denominada simplemente base) unida a una ribosa o azúcar desoxirribosa. Un nucleósido puede ser un nucleósido natural o un nucleósido artificial. El término "nucleósido natural" como se usa en la presente descripción se refiere a una nucleobase unida a una ribosa o azúcar desoxirribosa. Los ejemplos de estos incluyen citidina, uridina, adenosina, guanosina, timidina e inosina.

60

65



15 Los términos "nucleósido artificial", "análogo de nucleósido" y similares, como se usa en la presente descripción, se refieren a un nucleósido que no es uno de los 6 nucleósidos. Estos términos se refieren a nucleósidos en los que la molécula de nucleósido fundamental ha sido modificada de alguna manera. Tales modificaciones incluyen, aunque no se limitan a modificaciones de base, modificaciones de azúcar, alteraciones de los enlaces entre la base y el azúcar, uso de estereoquímicas alternativas; combinaciones de los mismos y similares.

20 Los términos "nucleótidos", "polinucleótido", "oligonucleótido", "ácido nucleico", "polímero de ácido nucleico" y similares, como se usa en la presente descripción, se refieren a desoxirribonucleótidos, desoxirribonucleósidos, ribonucleósidos o ribonucleótidos y polímeros de los mismos en forma monocatenaria o bicatenaria, que incluyen, entre otros, (i) análogos de nucleótidos naturales que tienen propiedades de unión similares a un ácido nucleico de referencia y se metabolizan de manera similar a los nucleótidos naturales; (ii) análogos de oligonucleótidos que incluyen, pero no se limitan a, PNA (ácido peptidonucleico), análogos de ADN usados en tecnología antisentido (fosforotioatos, fosfoamidatos, y similares).

25 El término "lípidio" como se usa en la presente descripción se refiere a cualquier molécula de origen natural, soluble en grasa (lipófila), como grasas, aceites, ceras, colesterol, esteroides, vitaminas liposolubles (como las vitaminas A, D, E y K), monoglicéridos, diglicéridos, fosfolípidos, ácido graso, ésteres de ácidos grasos, y similares. Los lípidos pueden ser naturales o artificiales. En un aspecto, el lípidio 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 palmitoleico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido araquidónico.

35 "Fosfolípido" es un tipo de lípidio anfipático. Los fosfolípidos son una clase de lípidos y contienen una cadena principal de glicerol, donde dos de los grupos hidroxilo de la cadena principal de glicerol están esterificados con ácidos grasos (saturados, insaturados, naturales, artificiales), y el tercer hidroxilo se usa para formar un éster fosfato con ácido fosfórico. La fracción de fosfato del ácido fosfatídico resultante se esterifica adicionalmente con etanolamina, colina o serina. Los fosfolípidos son naturales o artificiales. Los fosfolípidos naturales incluyen, pero no se limitan a, plasmalógeno, cardiolipina, dipalmitoilfosfatidilcolina, glicerofosfolípido, ácido glicerofosfórico, lecitina, ácido lisofosfatídico, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, fosfatidilinositol (3,4)-bisfosfato, fosfatidilinositol (3,4,5)-trisfosfato, fosfatidilinositol (3,5)-bisfosfato, fosfatidilinositol (4,5)-bisfosfato, fosfatidilinositol 3-fosfato, fosfatidilinositol 4-fosfato, fosfatidilinositol fosfato, fosfatidilmio-inositol manósidos, fosfatidilserina, factor activador de plaquetas, esfingomielina, esfingosil fosfatida. Los "fosfolípidos artificiales" contienen un diglicérido, un grupo fosfato y una molécula orgánica simple como la colina, pero están preparados por naturaleza.

45 "Glucósido" como se usa en la presente descripción se refiere a un grupo que comprende cualquier azúcar hidrófilo (por ejemplo, sacarosa, maltosa, glucosa, ácido glucurónico, y similares). Un glucósido es cualquier grupo de azúcar unido a través de un enlace glucosídico. Los glucósidos incluyen glucósidos naturales y glucósidos artificiales. Los glucósidos incluyen carbono(s) asimétrico(s) y existen en forma L o D. Los glucósidos naturales preferencialmente existen en la 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, eritrolosa), pentosas (por ejemplo, arabinosa, lixosa, ribosa, desoxirribosa, xilosa, ribulosa, xilulosa), hexosas (alosa, altrosa, galactosa, glucosa, gulosa, idosa, manosa, talosa, fructosa, psicosa, sorbosa, tagatosa), heptosas (mantoheptulosa, sedoheptulosa); octosas (por ejemplo, octolosa, 2-ceto-3-desoxi-manno-octonato), nonosas (por ejemplo, sialosa). Los disacáridos incluyen, pero no se limitan a, sacarosa, lactosa, maltosa, trehalosa, celobiosa, kojibiosa, nigerosa, isomaltosa, β , β -trehalosa, soforosa, laminaribiosa, gentiobiosa, turanosa, maltulosa, palatinosa, gentiobiulosa, mannobiosa, melibiosa, melibiulosa, rutinosa, rutinulosa, xilobiosa. Los polisacáridos incluyen glicanos. Los aza-azúcares también se incluyen dentro del término "glucósido".

60 El término "polietilenglicol" se refiere a poliéter polioles poliméricos lineales o ramificados.

Cierta terminología farmacéutica

65 El término "paciente", "sujeto" e "individuo" se usa indistintamente. Como se usa en la presente descripción, se refieren a individuos que sufren de un trastorno, y similares, abarca 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, incluidos, entre otros, los humanos, primates no-humanos tales como los chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de granja como reces, 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 sin limitarse a, aves, peces y similares. En algunas modalidades de los métodos y composiciones proporcionados en la presente, el individuo es un mamífero. En modalidades preferidas, el individuo es un "ser humano".

Los términos "trata," "tratar" o "tratamiento," y otros equivalentes gramaticales como se usa en la presente descripción, incluye aliviar, disminuir 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 una afección causada por la enfermedad o afección, o detener los síntomas de la enfermedad o afección, y pretenden incluir la profilaxis. Los términos incluyen además lograr un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se trata. Además, 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 pueda estar aquejado aún con el trastorno subyacente. Para el beneficio profiláctico, las composiciones se administran a un individuo en riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un individuo que reporta uno o más de los síntomas psicológicos de una enfermedad, incluso aunque puede no haberse hecho un diagnóstico de esta enfermedad.

Los términos "administra," "administrar", "administración," y similares, como se usa en la presente descripción, se refiere a los métodos que pueden usarse para permitir la administración de compuestos o composiciones al sitio deseado de acción biológica. Estos métodos incluyen, pero no se limitan a, rutas orales, rutas intraduodenales, inyección parenteral (que incluye intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intravascular o en infusión), administración tópica y rectal. Los expertos en la técnica están familiarizados con las técnicas de administración que pueden emplearse con los compuestos y métodos descritos en la presente descripción. En modalidades preferidas, los compuestos y composiciones descritos en la presente descripción se administran por vía oral.

Los términos "cantidades eficaces", "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad farmacéuticamente eficaz" como se usan en la presente descripción, se refieren a una cantidad suficiente de al menos un agente o compuesto que se administrará el cual aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o condición que está siendo tratada. 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 una cantidad de la composición que comprende un compuesto descrito en la presente, requerido para proporcionar una disminución clínicamente significativa de una enfermedad. Una cantidad "eficaz" apropiada puede diferir de un individuo a otro. Una "cantidad eficaz" adecuada en cualquier caso individual se determina mediante el uso de técnicas, tal como un estudio de escalado de la dosis.

El término "aceptable" como se usa en la presente descripción, con respecto a una formulación, composición o ingrediente, significa que no tiene un efecto perjudicial persistente sobre la salud general del individuo que se está tratando.

El término "farmacéuticamente aceptable" Como se usa en la presente descripción, se refiere a un material, tal como un portador o diluyente, que no deroga la actividad o propiedades biológicas de los compuestos descritos en la presente, y es relativamente no tóxico, es decir, el material puede administrarse a un individuo sin causar efectos biológicos indeseables o interactuar de manera perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en la que está contenido.

El término "profármaco" como se usa en la presente descripción, se refiere a un precursor de fármaco que, después de la administración a un individuo y la posterior absorción, se convierte en una especie activa o más activa a través de algún proceso, como la conversión por una vía metabólica. Por lo tanto, el término abarca cualquier derivado de un compuesto, que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito o residuo farmacéuticamente activo del mismo. Algunos profármacos tienen un grupo químico presente en el profármaco que lo hace menos activo y/o confiere solubilidad u 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 porque, en algunas situaciones, son más fáciles de administrar que el fármaco original. Éstos pueden, por ejemplo, ser biodisponibles por administración oral mientras que el fármaco original no. Los derivados o profármacos particularmente favorecidos son aquellos que incrementan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando esos compuestos se administran a un individuo (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado por vía oral sea más fácilmente absorbido en la sangre) o que mejoran la entrega de un compuesto original a un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o sistemas linfáticos).

El término "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente descripción, se refiere a sales que mantienen la efectividad biológica de los ácidos y bases libres del compuesto especificado y que no son indeseables biológicamente o de cualquier otro modo. Los compuestos descritos en la presente descripción pueden poseer grupos

ácidos o básicos y, por lo tanto, pueden reaccionar con cualquiera de varias bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de la invención, o haciendo reaccionar por separado un compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal así formada.

El término "composición farmacéutica," como se usa en la presente descripción, se refiere a un compuesto biológicamente activo, opcionalmente mezclado con al menos un componente químico farmacéuticamente aceptable, tal como, aunque sin limitarse a, portadores, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, excipientes y similares.

El término "portador," como se usa en la presente, se refiere a compuestos o agentes químicos relativamente no tóxicos que facilitan la incorporación de un compuesto en células o tejidos.

Los términos "combinación farmacéutica", "administrar una terapia adicional", "administrar un agente terapéutico adicional" y similares, como se usa en la presente descripción, se refiere a una terapia farmacéutica resultante de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que al menos uno de los compuestos descritos en la presente descripción, y al menos un coagente, se administran ambos a un individuo simultáneamente en forma de una sola entidad o dosificación. El término "combinación no fija" significa que al menos uno de los compuestos descritos en la presente descripción, y al menos un coagente, se administran a un individuo como entidades separadas simultáneamente, concurrentemente o en secuencia con límites variables de tiempo de intervención, en donde dicha administración proporciona niveles eficaces de los dos o más compuestos en el cuerpo del individuo. Esto también se aplica a las terapias de cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más ingredientes activos.

Los términos "coadministración", "administrado en combinación con" y sus equivalentes gramaticales o similares, como se usa en la presente descripción, abarcan la administración de agentes terapéuticos seleccionados a un solo individuo, y están destinados a incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes se administran por la misma o diferente vía de administración o en el mismo o diferentes momentos. En algunas modalidades los compuestos descritos en la presente descripción se administrarán conjuntamente con otros agentes. Estos términos abarcan la administración de dos o más agentes a un animal de modo que ambos agentes y/o sus metabolitos estén presentes en el animal al mismo tiempo. Incluyen la administración simultánea en composiciones separadas, la administración en tiempos diferentes en composiciones separadas, y/o la administración en una composición en la cual ambos agentes están presentes. Así, en algunas modalidades, los compuestos de la invención y el(los) otros) agente(s) se administran en una única composición. En algunas modalidades, los compuestos de la invención y el(los) otros) agente(s) se administran en la composición.

El término "metabolito activo" como se usa en la presente, se refiere a un derivado de un compuesto que se forma cuando el compuesto se metaboliza.

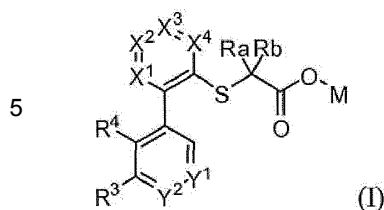
El término "metabolito activo" como se usa en la presente, se refiere a un derivado biológicamente activo de un compuesto que se forma cuando el compuesto se metaboliza.

El término "metabolizado", como se usa en la presente, se refiere se refiere a la suma de los procesos (que incluyen, pero no se limitan a, reacciones de hidrólisis y reacciones catalizadas por enzimas) en las que una sustancia particular se cambia por un organismo. Así, 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-glucuronil-transferasas catalizan la transferencia de una molécula de ácido glucurónico activado a alcoholes aromáticos, alcoholes alifáticos, ácidos carboxílicos, aminas y grupos sulfhidrilo libres. Más información sobre el metabolismo puede obtenerse de *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9na Edición, McGraw-Hill (1996).

Compuestos

En la presente descripción se describen compuestos de la fórmula (I), metabolitos, sales, solvatos, polimorfos, ésteres, tautómeros o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I):



en donde:

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

M es H, C₁₋₃ alquilo o un catión farmacéuticamente aceptable;

X¹ es N, CH, C(halógeno) o C(C1-C4 alquilo);

X² es N o CH;

X³ es N, CH, C(halógeno) o C(C1-C4 alquilo);

20 X⁴ es N o CH; en donde uno de X¹, X², X³ o X⁴ es N;

Y¹ es N o CR¹;

Y² es N o CR²;

R¹ es H, CF₃, CH₃, OCH₃, F o Cl;

25 R² es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, CF₃, OH, OCH₃, etoxi, SH, SCH₃, SCH₂CH₃, CH₂OH, C(CH₃)₂OH, Cl, F, CN, COOH, COOR², CONH₂, CONH² o SO₂NH₂; en donde R² es H o C₁₋₃ alquilo;

R³ es H, halógeno, -CN, C1 a C6 alquilo, C1 a C6 alcoxi; y

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

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

En ciertas modalidades, X² y X⁴ son ambos CH, y X¹ es N, CH, C(halógeno) o C(C1-C4 alquilo).

35 Aún en otras modalidades o modalidades alternativas X² es CH o N y X¹ es N, CH, C(halógeno) o C(C1-C4 alquilo). Aún en otras modalidades o modalidades alternativas en la presente descripción se proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde X⁴ es CH o N, y X¹ es N, CH, C(halógeno) o C(C1-C4 alquilo).

40 En otras modalidades o modalidades alternativas, X² y X⁴ son ambos CH, y X¹ es N. En algunas modalidades, X² y X⁴ son ambos CH, y X¹ es CH. En ciertas modalidades, X² y X⁴ son ambos CH, y X¹ es C(halógeno). En otras modalidades, X² y X⁴ son ambos CH, y X¹ es C(C1-C4 alquilo).

En algunas modalidades, X² es CH, X⁴ es N, y X¹ es CH. En ciertas modalidades, X² es CH, X⁴ es N, y X¹ es C(halógeno). En otras modalidades, X² es CH, X⁴ es N, y X¹ es C(C1-C4 alquilo).

45 En algunas modalidades, X² es N, X⁴ es CH, y X¹ es CH. En ciertas modalidades, X² es N, X⁴ es CH, y X¹ es C(halógeno). En otras modalidades, X² es N, X⁴ es CH, y X¹ es C(C1-C4 alquilo).

50 En algunas modalidades, X² es N y X¹ es CH. En ciertas modalidades, X² es N y X¹ es C(halógeno). En otras modalidades, X² es N y X¹ es C(C1-C4 alquilo). En otras modalidades o modalidades alternativas, X² es CH y X¹ es N. En algunas modalidades, X² es CH y X¹ es CH. En ciertas modalidades, X² es CH y X¹ es C(halógeno). En otras modalidades, X² es CH y X¹ es C(C1-C4 alquilo).

55 En algunas modalidades, X⁴ es N y X¹ es CH. En ciertas modalidades, X⁴ es N y X¹ es C(halógeno). En otras modalidades, X⁴ es N y X¹ es C(C1-C4 alquilo). En otras modalidades o modalidades alternativas, X⁴ es CH y X¹ es N. En algunas modalidades, X⁴ es CH y X¹ es CH. En ciertas modalidades, X⁴ es CH y X¹ es C(halógeno). En otras modalidades, X⁴ es CH y X¹ es C(C1-C4 alquilo).

60 En otras modalidades o modalidades alternativas, en la presente descripción se proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde X² y X⁴ son ambos CH, y R⁴ es H, halógeno, -CN, C1 a C6 alquilo, C1 a C6 alcoxi, o R³ y R⁴ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 5- o 6-miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N y S, en donde dicho anillo de 5- o 6- miembros puede ser un anillo saturado, insaturado o aromático. En otras modalidades, X² es N, X⁴ es CH, y R⁴ es H, halógeno, -CN, C1 a C6 alquilo, C1 a C6 alcoxi; o R³ y R⁴ junto con los

65

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

5 En ciertas modalidades, X^2 y X^4 son ambos CH, y R^4 es H, flúor, cloro, yodo, bromo, -CN, C1 a C6 alquilo, C1 a C6 alcoxi; o R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 5- o 6-miembros
 10 opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N y S, en donde dicho anillo de 5- o 6- miembros puede ser un anillo saturado, insaturado o aromático. En algunas modalidades, X^2 es CH, X^4 es N, y R^4 es H, flúor, cloro, yodo, bromo, -CN, C1 a C6 alquilo, C1 a C6 alcoxi; o R^3 y R^4 junto con los átomos
 15 de carbono a los que están unidos forman un anillo de 5- o 6-miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N y S, en donde dicho anillo de 5- o 6- miembros puede ser un anillo saturado, insaturado o aromático.

En otras modalidades o modalidades alternativas, en la presente descripción se proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde X^2 y X^4 son ambos CH, y R^4 es H. En algunas modalidades, X^2 y X^4 son ambos CH, y R^4 es flúor.
 20 En algunas modalidades, X^2 y X^4 son ambos CH, y R^4 es cloro. En otras modalidades, X^2 y X^4 son ambos CH, y R^4 es yodo. En ciertos, X^2 y X^4 son ambos CH, y R^4 es bromo. En algunas modalidades, X^2 y X^4 son ambos CH, y R^4 es -CN. En ciertas modalidades específicas, X^2 y X^4 son ambos CH, y R^4 es C1 a C6 alquilo. En algunos casos, X^2 y X^4 son
 25 ambos CH, y R^4 es C1 a C6 alcoxi. En otras modalidades, X^2 y X^4 son ambos CH, y R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 5- o 6-miembros opcionalmente sustituido, que contiene
 30 opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N y S, en donde dicho anillo de 5- o 6- miembros puede ser un anillo saturado, insaturado o aromático.

En otras modalidades o modalidades alternativas, en la presente descripción se proporciona un compuesto de la fórmula (1), en donde X^2 es CH, X^4 es N, y R^4 es H. En algunas modalidades, X^2 es CH, X^4 es N, y R^4 es flúor. En
 30 algunas modalidades, X^2 es CH, X^4 es N, y R^4 es cloro. En otras modalidades X^2 es CH, X^4 es N, y R^4 es yodo. En ciertos, X^2 es CH, X^4 es N, y R^4 es bromo. En algunas modalidades, X^2 es CH, X^4 es N, y R^4 es -CN. En ciertas modalidades específicas, X^2 es CH, X^4 es N, y R^4 es C1 a C6 alquilo. En ciertas ocasiones, X^2 es CH, X^4 es N, y R^4 es
 35 C1 a C6 alcoxi. En otras modalidades, X^2 es CH, X^4 es N, y R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 5- o 6-miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente uno o dos
 40 heteroátomos seleccionados de O, N y S, en donde dicho anillo de 5- o 6- miembros puede ser un anillo saturado, insaturado o aromático.

En otras modalidades o modalidades alternativas, en la presente descripción se proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde X^2 es N, X^4 es CH, y R^4 es H. En algunas modalidades, X^2 es N, X^4 es CH, y R^4 es flúor. En
 40 algunas modalidades, X^2 es N, X^4 es CH, y R^4 es cloro. En otras modalidades X^2 es N, X^4 es CH, y R^4 es yodo. En ciertos casos, X^2 es N, X^4 es CH, y R^4 es bromo. En algunas modalidades, X^2 es N, X^4 es CH, y R^4 es -CN. En ciertas modalidades específicas, X^2 es N, X^4 es CH, y R^4 es C1 a C6 alquilo. En ciertas ocasiones, X^2 es N, X^4 es CH, y R^4 es
 45 C1 a C6 alcoxi. En otras modalidades, X^2 es N, X^4 es CH, y R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 5- o 6-miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente uno o dos
 50 heteroátomos seleccionados de O, N y S, en donde dicho anillo de 5- o 6- miembros puede ser un anillo saturado, insaturado o aromático.

En otras modalidades o modalidades alternativas, en la presente descripción se proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde X^2 y X^4 son ambos CH, y Y^2 es N o CR^2 , en donde R^2 es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-
 50 butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, CF_3 , OH, OCH_3 , etoxi, SH, SCH_3 , SCH_2CH_3 , CH_2OH , $C(CH_3)_2OH$, Cl, F, CN, COOH, $COOR^2$, $CONH_2$, $CONHR^2$ o SO_2NH_2 ; en donde R^2 es H o C_{1-3} alquilo. En algunas modalidades, X^2 es N, X^4 es CH, y Y^2 es N o CR^2 , en donde R^2 es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-
 55 butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, CF_3 , OH, OCH_3 , etoxi, SH, SCH_3 , SCH_2CH_3 , CH_2OH , $C(CH_3)_2OH$, Cl, F, CN, COOH, $COOR^2$, $CONH_2$, $CONHR^2$ o SO_2NH_2 ; en donde R^2 es H o C_{1-3} alquilo.

En otras modalidades o modalidades alternativas, en la presente descripción se proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde X^2 y X^4 son ambos CH, y Y^2 es N. En algunas modalidades, X^2 y X^4 son ambos CH, y Y^2 es CR^2 ,
 60 en donde R^2 es H. En algunas modalidades, X^2 y X^4 son ambos CH, y Y^2 es CR^2 , en donde R^2 es metilo. En otras modalidades, X^2 y X^4 son ambos CH, y Y^2 es CR^2 , en donde R^2 es etilo. En algunas modalidades, X^2 y X^4 son ambos
 65 CH, y Y^2 es CR^2 , en donde R^2 es propilo. En ciertas modalidades, X^2 y X^4 son ambos CH, y Y^2 es CR^2 , en donde R^2 es isopropilo. En algunas modalidades, X^2 y X^4 son ambos CH, y Y^2 es CR^2 , en donde R^2 es *terc*-butilo. En otras modalidades, X^2 y X^4 son ambos CH, y Y^2 es CR^2 , en donde R^2 es ciclopropilo. En ciertas modalidades, X^2 y X^4 son
 70 ambos CH, y Y^2 es CR^2 , en donde R^2 es ciclobutilo. En algunas modalidades, X^2 y X^4 son ambos CH, y Y^2 es CR^2 , en donde R^2 es CF_3 . En otras modalidades, X^2 y X^4 son ambos CH, y Y^2 es CR^2 , en donde R^2 es OH. En algunas

modalidades, X² y X⁴ son ambos CH, y Y² es CR², en donde R² es OCH₃. En algunas modalidades, X² y X⁴ son ambos CH, y Y² es CR², en donde R² es etoxi. En otras modalidades, X² y X⁴ son ambos CH, y Y² es CR², en donde R² es SH. En algunas modalidades, X² y X⁴ son ambos CH, y Y² es CR², en donde R² es SCH₃. En ciertas modalidades, X² y X⁴ son ambos CH, y Y² es CR², en donde R² es SCH₂CH₃. En algunas modalidades, X² y X⁴ son ambos CH, y Y² es CR², en donde R² es CH₂OH. En ciertas modalidades, X² y X⁴ son ambos CH, y Y² es CR², en donde R² es C(CH₃)₂OH. En ciertas ocasiones, X² y X⁴ son ambos CH, y Y² es CR², en donde R² es F. En ciertas modalidades, X² y X⁴ son ambos CH, y Y² es CR², en donde R² es Cl. En algunas modalidades, X² y X⁴ son ambos CH, y Y² es CR², en donde R² es CN. En otras modalidades, X² y X⁴ son ambos CH, y Y² es CR², en donde R² es COOH. En algunas modalidades, X² y X⁴ son ambos CH, y Y² es CR², en donde R² es COOR², en donde R² es H o C₁₋₃ alquilo. En ciertas modalidades, X² y X⁴ son ambos CH, y Y² es CR², en donde R² es CONH₂. En algunas modalidades, X² y X⁴ son ambos CH, y Y² es CR², en donde R² es CONHR², en donde R² es H o C₁₋₃ alquilo. En otras modalidades, X² y X⁴ son ambos CH, y Y² es CR², en donde R² es SO₂NH₂.

En otras modalidades o modalidades alternativas, en la presente descripción se proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde X² es CH, X⁴ es N, y Y² es N. En algunas modalidades, X² es CH, X⁴ es N, y Y² es CR², en donde R² es H. En algunas modalidades, X² es CH, X⁴ es N, y Y² es CR², en donde R² es metilo. En otras modalidades, X² es CH, X⁴ es N, y Y² es CR², en donde R² es etilo. En algunas modalidades, X² es CH, X⁴ es N, y Y² es CR², en donde R² es propilo. En ciertas modalidades, X² es CH, X⁴ es N, y Y² es CR², en donde R² es isopropilo. En algunas modalidades, X² es CH, X⁴ es N, y Y² es CR², en donde R² es *terc*-butilo. En otras modalidades, X² es CH, X⁴ es N, y Y² es CR², en donde R² es ciclopropilo. En ciertas modalidades, X² es CH, X⁴ es N, y Y² es CR², en donde R² es ciclobutilo. En algunas modalidades, X² es CH, X⁴ es N, y Y² es CR², en donde R² es CF₃. En otras modalidades, X² es CH, X⁴ es N, y Y² es CR², en donde R² es OH. En algunas modalidades, X² es CH, X⁴ es N, y Y² es CR², en donde R² es OCH₃. En algunas modalidades, X² es CH, X⁴ es N, y Y² es CR², en donde R² es etoxi. En otras modalidades, X² es CH, X⁴ es N, y Y² es CR², en donde R² es SH. En algunas modalidades, X² es CH, X⁴ es N, en donde R² es SCH₃. En ciertas modalidades, X² es CH, X⁴ es N, y Y² es CR², en donde R² es SCH₂CH₃. En algunas modalidades, X² es CH, X⁴ es N, y Y² es CR², en donde R² es CH₂OH. En ciertas modalidades, X² es CH, X⁴ es N, y Y² es CR², en donde R² es C(CH₃)₂OH. En ciertas ocasiones, X² es CH, X⁴ es N, y Y² es CR², en donde R² es F. En ciertas modalidades, X² es CH, X⁴ es N, y Y² es CR², en donde R² es Cl. En algunas modalidades, X² es CH, X⁴ es N, y Y² es CR², en donde R² es CN. En otras modalidades, X² es CH, X⁴ es N, y Y² es CR², en donde R² es COOH. En algunas modalidades, X² es CH, X⁴ es N, y Y² es CR², en donde R² es COOR², en donde R² es H o C₁₋₃ alquilo. En ciertas modalidades X² es CH, X⁴ es N, y Y² es CR², en donde R² es CONH₂. En algunas modalidades, X² es CH, X⁴ es N, y Y² es CR², en donde R² es CONHR², en donde R² es H o C₁₋₃ alquilo. En otras modalidades, X² es CH, X⁴ es N, y Y² es CR², en donde R² es SO₂NH₂.

En otras modalidades o modalidades alternativas, en la presente descripción se proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde X² es N, X⁴ es CH, y Y² es N. En algunas modalidades, X² es N, X⁴ es CH, y Y² es CR², en donde R² es H. En algunas modalidades, X² es N, X⁴ es CH, y Y² es CR², en donde R² es metil. En otras modalidades, X² es N, X⁴ es CH, y Y² es CR², en donde R² es etilo. En algunas modalidades, X² es N, X⁴ es CH, y Y² es CR², en donde R² es propilo. En ciertas modalidades, X² es N, X⁴ es CH, y Y² es CR², en donde R² es isopropilo. En algunas modalidades, X² es N, X⁴ es CH, y Y² es CR², en donde R² es *terc*-butilo. En otras modalidades, X² es N, X⁴ es CH, y Y² es CR², en donde R² es ciclopropilo. En ciertas modalidades, X² es N, X⁴ es CH, y Y² es CR², en donde R² es ciclobutilo. En algunas modalidades, X² es N, X⁴ es CH, y Y² es CR², en donde R² es CF₃. En otras modalidades, X² es N, X⁴ es CH, y Y² es CR², en donde R² es OH. En algunas modalidades, X² es N, X⁴ es CH, y Y² es CR², en donde R² es OCH₃. En algunas modalidades, X² es N, X⁴ es CH, y Y² es CR², en donde R² es etoxi. En otras modalidades, X² es N, X⁴ es CH, y Y² es CR², en donde R² es SH. En algunas modalidades, X² es N, X⁴ es CH, en donde R² es SCH₃. En ciertas modalidades, X² es N, X⁴ es CH, y Y² es CR², en donde R² es SCH₂CH₃. En algunas modalidades, X² es N, X⁴ es CH, y Y² es CR², en donde R² es CH₂OH. En ciertas modalidades, X² es N, X⁴ es CH, y Y² es CR², en donde R² es C(CH₃)₂OH. En ciertas ocasiones, X² es N, X⁴ es CH, y Y² es CR², en donde R² es F. En ciertas modalidades, X² es N, X⁴ es CH, y Y² es CR², en donde R² es Cl. En algunas modalidades, X² es N, X⁴ es CH, y Y² es CR², en donde R² es CN. En otras modalidades, X² es N, X⁴ es CH, y Y² es CR², en donde R² es COOH. En algunas modalidades, X² es N, X⁴ es CH, y Y² es CR², en donde R² es COOR², en donde R² es H o C₁₋₃ alquilo. En ciertas modalidades X² es N, X⁴ es CH, y Y² es CR², en donde R² es CONH₂. En algunas modalidades, X² es N, X⁴ es CH, y Y² es CR², en donde R² es CONHR², en donde R² es H o C₁₋₃ alquilo. En otras modalidades, X² es N, X⁴ es CH, y Y² es CR², en donde R² es SO₂NH₂.

En otras modalidades o modalidades alternativas en la presente descripción se proporciona un compuesto de la fórmula (1), en donde X¹ es CH, X² es N, y X³ es N, CH, C(halógeno) o C(C1-C4 alquilo). En ciertas modalidades, X¹ y X² son ambos CH, y X³ es N, CH, C(halógeno) o C(C1-C4 alquilo).

Aún en otras modalidades o modalidades alternativas X¹ es CH o N y X³ es N, CH, C(halógeno) o C(C1-C4 alquilo). Aún en otras modalidades o modalidades alternativas en la presente descripción se proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde X² es CH o N, y X³ es N, CH, C(halógeno) o C(C1-C4 alquilo).

En otras modalidades o modalidades alternativas, X¹ y X² son ambos CH, y X³ es N. En algunas modalidades, X¹ y X² son ambos CH, y X³ es CH. En ciertas modalidades, X¹ y X² son ambos CH, y X³ es C(halógeno). En ciertas modalidades, X¹ y X² son ambos CH, y X³ es C-F. En ciertas modalidades, X¹ y X² son ambos CH, y X³ es C-Cl. En

ciertas modalidades, X¹ y X² son ambos CH, y X³ es C-Br. En ciertas modalidades, X¹ y X² son ambos CH, y X³ es C-I. En otras modalidades, X¹ y X² son ambos CH, y X³ es C(C1-C4 alquilo).

5 En algunas modalidades, X¹ es CH, X² es N, y X³ es CH. En ciertas modalidades, X¹ es CH, X² es N, y X³ es C(halógeno). En ciertas modalidades, X¹ es CH, X² es N, y X³ es C-F. En ciertas modalidades, X¹ es CH, X² es N, y X³ es C-Cl. En ciertas modalidades, X¹ es CH, X² es N, y X³ es C-Br. En ciertas modalidades, X¹ es CH, X² es N, y X³ es C-I. En otras modalidades, X¹ es CH, X² es N, y X³ es C(C1-C4 alquilo).

10 En algunas modalidades, X¹ es N, X² es CH, y X³ es CH. En ciertas modalidades, X¹ es N, X² es CH, y X³ es C(halógeno). En ciertas modalidades, X¹ es N, X² es CH, y X³ es C-F. En ciertas modalidades, X¹ es N, X² es CH, y X³ es C-Cl. En ciertas modalidades, X¹ es N, X² es CH, y X³ es C-Br. En ciertas modalidades, X¹ es N, X² es CH, y X³ es C-I. En otras modalidades, X¹ es N, X² es CH, y X³ es C(C1-C4 alquilo).

15 En algunas modalidades, X¹ es N y X³ es CH. En ciertas modalidades, X¹ es N y X³ es C(halógeno). En ciertas modalidades, X¹ es N y X³ es C-F. En ciertas modalidades, X¹ es N y X³ es C-Cl. En ciertas modalidades, X¹ es N y X³ es C-Br. En ciertas modalidades, X¹ es N y X³ es C-I. En otras modalidades, X¹ es N y X³ es C(C1-C4 alquilo).

20 En otras modalidades o modalidades alternativas, X¹ es CH y X³ es N. En algunas modalidades, X¹ es CH y X³ es CH. En ciertas modalidades, X¹ es CH y X³ es C(halógeno). En ciertas modalidades, X¹ es CH y X³ es C-F. En ciertas modalidades, X¹ es CH y X³ es C-Cl. En ciertas modalidades, X¹ es CH y X³ es C-Br. En ciertas modalidades, X¹ es CH y X³ es C-I. En otras modalidades, X¹ es CH y X³ es C(C1-C4 alquilo).

25 En otras modalidades o modalidades alternativas, X¹ es C(halógeno) y X³ es N. En algunas modalidades, X¹ es C(halógeno) y X³ es CH. En ciertas modalidades, X¹ es C(halógeno) y X³ es C(halógeno). En ciertas modalidades, X¹ es C(halógeno) y X³ es C-F. En ciertas modalidades, X¹ es C(halógeno) y X³ es C-Cl. En ciertas modalidades, X¹ es C(halógeno) y X³ es C-Br. En ciertas modalidades, X¹ es C(halógeno) y X³ es C-I. En otras modalidades, X¹ es C(halógeno) y X³ es C(C1-C4 alquilo).

30 En otras modalidades o modalidades alternativas, X¹ es C(C1-C4 alquilo) y X³ es N. En algunas modalidades, X¹ es C(C1-C4 alquilo) y X³ es CH. En ciertas modalidades, X¹ es C(C1-C4 alquilo) y X³ es C(halógeno). En ciertas modalidades, X¹ es C(C1-C4 alquilo) y X³ es C-F. En ciertas modalidades, X¹ es C(C1-C4 alquilo) y X³ es C-Cl. En ciertas modalidades, X¹ es C(C1-C4 alquilo) y X³ es C-Br. En ciertas modalidades, X¹ es C(C1-C4 alquilo) y X³ es C-I. En otras modalidades, X¹ es C(C1-C4 alquilo) y X³ es C(C1-C4 alquilo).

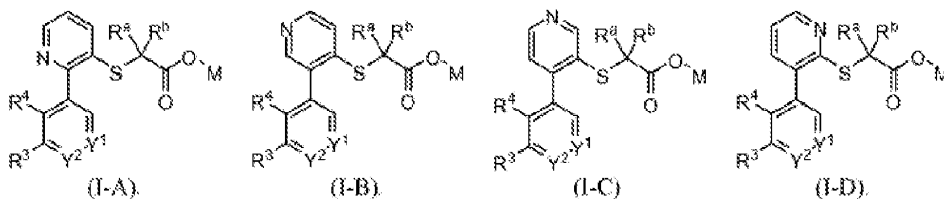
35 En otras modalidades o modalidades alternativas, X² es CH y X³ es N. En algunas modalidades, X² es CH y X³ es CH. En ciertas modalidades, X² es CH y X³ es C(halógeno). En ciertas modalidades, X² es CH y X³ es C-F. En ciertas modalidades, X² es CH y X³ es C-Cl. En ciertas modalidades, X² es CH y X³ es C-Br. En ciertas modalidades, X² es CH y X³ es C-I. En otras modalidades, X² es CH y X³ es C(C1-C4 alquilo).

40 En algunas modalidades, X² es N y X³ es CH. En ciertas modalidades, X² es N y X³ es C(halógeno). En ciertas modalidades, X² es N y X³ es C-F. En ciertas modalidades, X² es N y X³ es C-Cl. En ciertas modalidades, X² es N y X³ es C-Br. En ciertas modalidades, X² es N y X³ es C-I. En otras modalidades, X² es N y X³ es C(C1-C4 alquilo).

45 En ciertas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) no es ácido 1-(3-(4-cianofenil)piridin-4-iltio)ciclopropanocarboxílico.

Otra modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I), en donde uno de X¹, X², X³ o X⁴ es N.

50 Otra modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) que tiene la estructura de la Fórmula (I-A), (I-B), (I-C) o (I-D):



60

Otra modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) en donde dos de X¹, X², X³ o X⁴ son N.

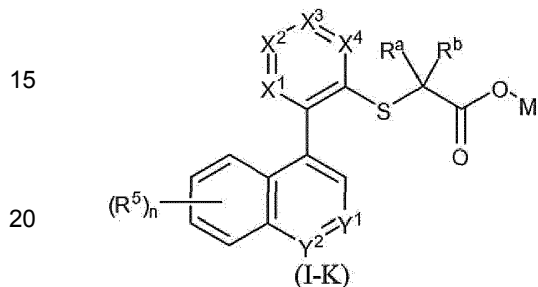
65 Otra modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) en donde R³ es H, CH₃, OCH₃, CF₃, F o Cl; y R⁴ es H, CH₃, OCH₃, CF₃, F o Cl.

Otra modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) en donde R³ y R⁴ son ambos H.

Otra modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) en donde R³ y R⁴ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N y S, en donde dicho anillo de 5- o 6- miembros puede ser un anillo saturado, insaturado o aromático.

Otra modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) en donde R³ y R⁴ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo aromático de 6-miembros opcionalmente sustituido.

Otra modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) que tiene la estructura de la Fórmula (I-K):

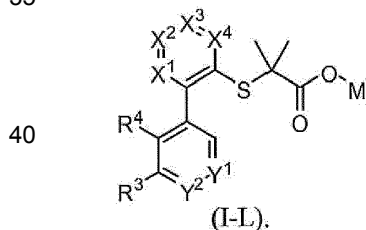


25 en donde n es 1, 2, 3 o 4; y cada R⁵ se selecciona independientemente de H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, CF₃, OH, OCH₃, etoxi, SH, SCH₃, SCH₂CH₃, CH₂OH, C(CH₃)₂OH, Cl, F, CN, COOH, COOR⁵, CONH₂, CONHR⁵ o SO₂NH₂; en donde R⁵ es H o C₁₋₃ alquilo.

30 Otra modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) en donde R^a es H o CH₃; y R^b es H o CH₃.

Otra modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) en donde R^a y R^b son ambos CH₃.

Otra modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) que tiene la estructura de la Fórmula (I-L):



45 Otra modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I-L) en donde X¹ es CH; X² es N; X³ es CH; y X⁴ es CH.

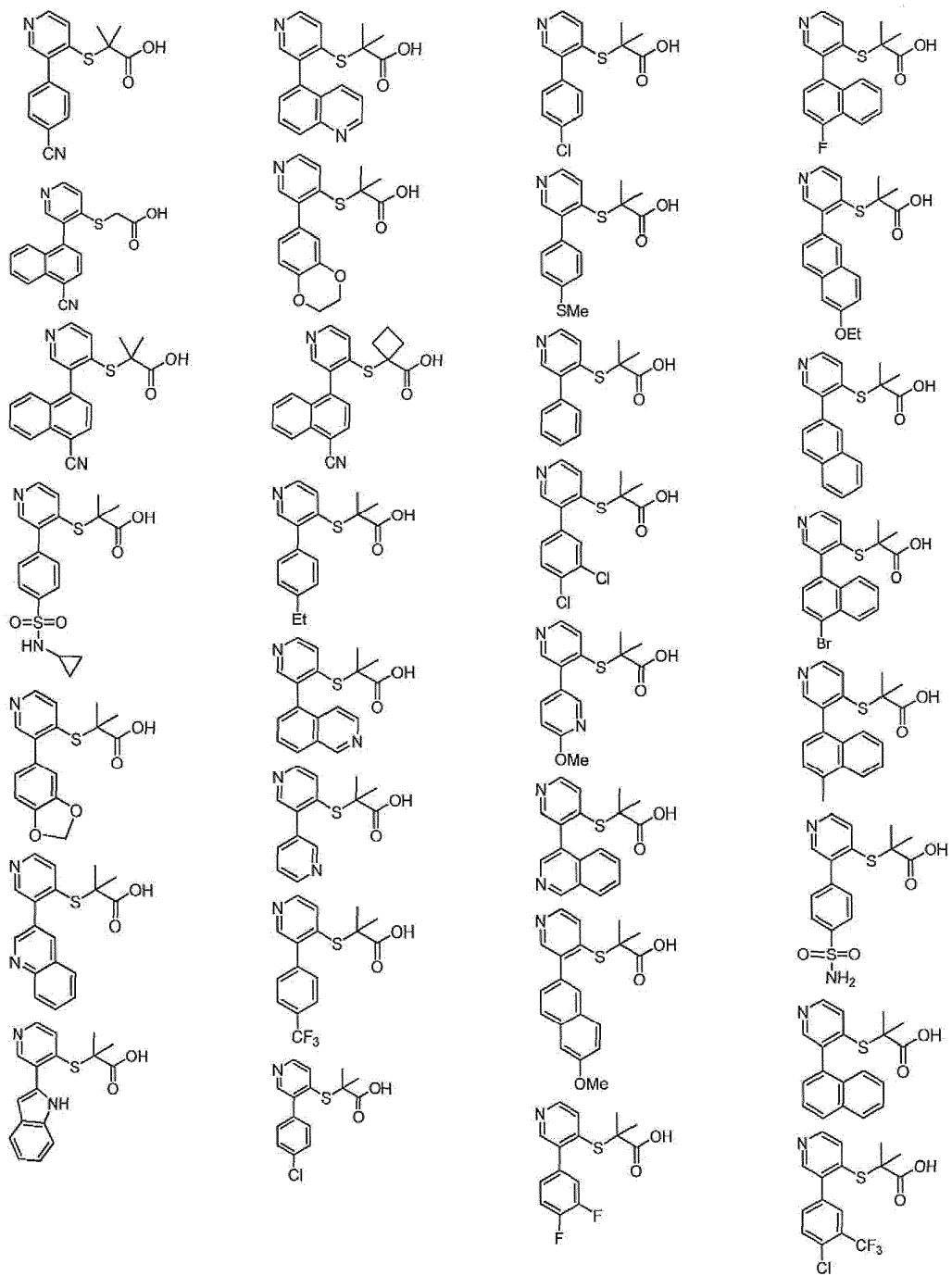
Otra modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I-L) en donde Y¹ es CR¹; y Y² es CR²,

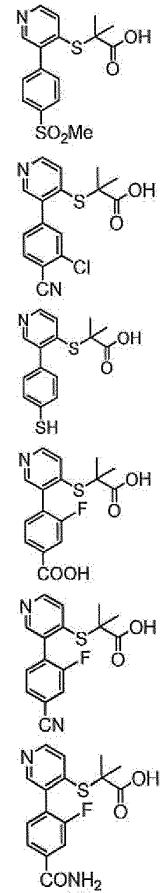
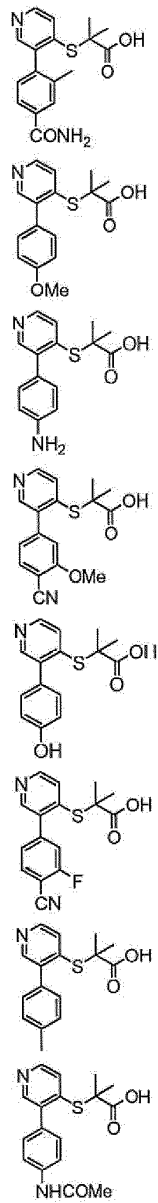
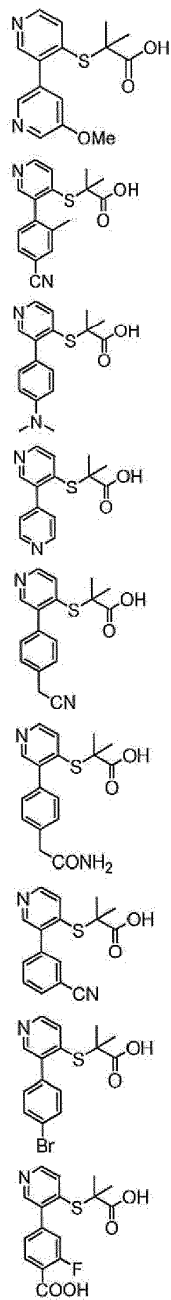
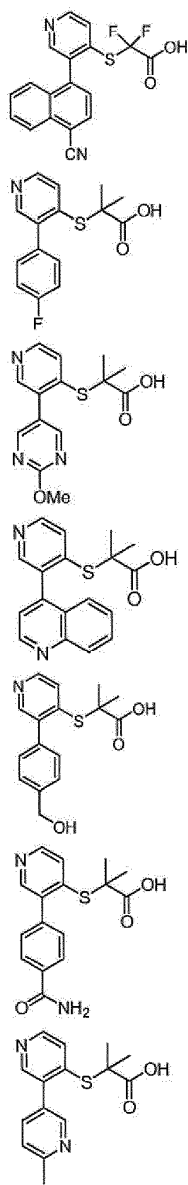
50 Otra modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I-L) seleccionado de:

55

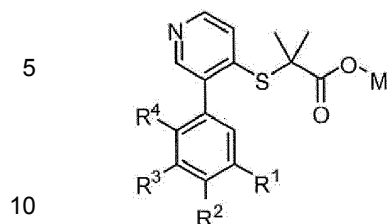
60

65





Otra modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) que tiene la estructura de la Fórmula (I-M):



(I-M).

15 Otra modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I-M) en donde R^1 , R^3 y R^4 son todos H.

Otra modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) en donde R^a y R^b junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de 3-, 4-, 5- o 6-miembros, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N y S.

20

Otra modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) en donde R^a y R^b junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de 3-, 4-, 5- o 6-miembros.

25

Otra modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) en donde R^a y R^b junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de 3-miembros.

Otra modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) en donde M es H.

Otra modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) en donde M es C1-C3 alquilo.

30

Otra modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) en donde M es un catión farmacéuticamente aceptable.

Otra modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) en donde el catión farmacéuticamente aceptable es Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , NH_4^+ , tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamino, dimetilamino, trimetilamino o trietilamino.

35

Procedimientos de Síntesis

En otro aspecto, se proporcionan métodos para sintetizar los compuestos descritos en este documento. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción se pueden preparar mediante los métodos descritos a continuación. Los procedimientos y ejemplos a continuación están destinados a ilustrar esos métodos. Ni los procedimientos ni los ejemplos deben interpretarse como limitantes de la invención de ninguna manera. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción se sintetizan mediante cualquier método adecuado.

40

En algunas modalidades, los materiales de partida usados para la síntesis de los compuestos como se describe en la presente descripción se obtienen de fuentes comerciales, tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.), Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.). En algunas modalidades, los materiales de partida usados para la síntesis de los compuestos como se describe en la presente descripción se sintetizaron usando técnicas y materiales descritos, por ejemplo, en March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4ta Ed., (Wiley 1992); Carey y Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4ta Ed., Vols. A y B (Plenum 2000, 2001), y Green and Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3ra Ed., (Wiley 1999) (todos los cuales se incorporan como referencia para dicha descripción). En algunas modalidades, se usan los siguientes métodos sintéticos.

50

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

55

Los compuestos descritos en la presente descripción pueden modificarse usando diversos electrófilos o nucleófilos para formar nuevos grupos funcionales o sustituyentes. La tabla siguiente titulada "Ejemplos de enlaces covalentes y precursores de los mismos" enumera ejemplos seleccionados de enlaces covalentes y grupos funcionales precursores que producen y pueden usarse como guía hacia la variedad de combinaciones de electrófilos y nucleófilos disponibles. Los grupos funcionales precursores se muestran como grupos electrofílicos y grupos nucleófilos.

60

Ejemplos de enlaces covalentes y precursores de estos

65

Enlace covalente	Electrófilo	Nucleófilo
Carboxamidas	Ésteres activados	Aminas/anilinas
Carboxamidas	Acil azidas	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
Alquil aminas	Haluros de alquilo	Aminas/anilinas
Ésteres	Haluros de alquilo	Ácidos carboxílicos
Tioéteres	Haluros de alquilo	Tioles
Éteres	Haluros de alquilo	Alcoholes/fenoles
Tioéteres	Sulfonatos de alquilo	Tioles
Ésteres	Sulfonatos de alquilo	Ácidos carboxílicos
Éteres	Sulfonatos de alquilo	Alcoholes/fenoles
Ésteres	Anhídridos	Alcoholes/fenoles
Carboxamidas	Anhídridos	Aminas/anilinas
Tiofenoles	Haluros de arilo	Tioles
Aril aminas	Haluros de arilo	Aminas
Enlace covalente	Electrófilo	Nucleófilo
Tioéteres	Aziridinas	Tioles
Ésteres boronato	Boronatos	Glicoles
Carboxamidas	Ácidos carboxílicos	Aminas/anilinas
Ésteres	Ácidos carboxílicos	Alcoholes
Hidrazinas	Hidrazidas	Ácidos carboxílicos
<i>N</i> -acilureas o Anhídridos	Carbodiimidas	Ácidos carboxílicos
Ésteres	Diazoalcanos	Ácidos carboxílicos
Tioéteres	Epóxidos	Tioles
Tioéteres	Haloacetamidas	Tioles
Ammotriazinas	Halotriazinas	Aminas/anilinas
Triazinil éteres	Halotriazinas	Alcoholes/fenoles
Amidinas	Imido ésteres	Aminas/anilinas
Ureas	Isocianatos	Aminas/anilinas
Uretanos	Isocianatos	Alcoholes/fenoles

	Tioureas	Isotiocianatos	Aminas/anilinas
	Tioéteres	Maleimidias	Tioles
5	Ésteres de fosfito	Fosforoamiditas	Alcoholes
	Silil éteres	Silil haluros	Alcoholes
	Alquil aminas	Sulfonato ésteres	Aminas/anilinas
10	Tioéteres	Sulfonato ésteres	Tioles
	Ésteres	Sulfonato ésteres	Ácidos carboxílicos
	Éteres	Sulfonato ésteres	Alcoholes
15	Sulfonamidas	Sulfonil haluros	Aminas/anilinas
	Sulfonato ésteres	Sulfonil haluros	Fenoles/alcoholes

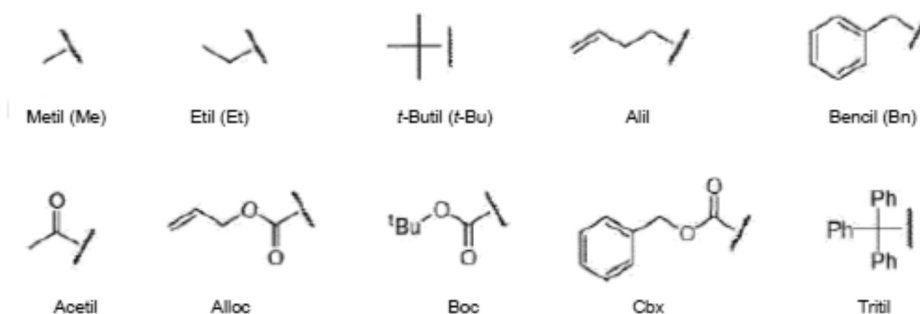
20 Uso de grupos protectores

En algunas modalidades de las reacciones descritas en la presente descripción, puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo, grupos hidroxilo, amino, imino, tio, o carboxilo, donde estos son deseados en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Los grupos protectores se usan para bloquear algunos o todas las fracciones reactivas y evitar que dichos grupos participen en reacciones químicas hasta que se elimine el grupo protector. Se prefiere que cada grupo protector sea eliminable por un medio diferente. Los grupos protectores que se escinden en condiciones de reacción totalmente dispares cumplen el requisito de eliminación diferencial. Los grupos protectores pueden eliminarse por ácido, base e hidrogenólisis. Grupos tales como tritilo, dimetoxitritilo, acetal y t-butildimetilsililo son ácidos lábiles y, en algunas modalidades, se usan para proteger restos reactivos de carboxilo e hidroxilo en presencia de grupos amino protegidos con grupos Cbz, que son eliminables mediante hidrogenólisis, y grupos Fmoc, que son base lábiles. En algunas modalidades, el ácido carboxílico y las fracciones hidroxilo reactivas se bloquean con grupos lábiles base tales como, pero no limitados a, metilo, etilo y acetilo en presencia de aminas bloqueadas con grupos ácido lábiles tales como carbamato de t-butilo o con carbamatos que son tanto ácidos como bases estables, pero hidrolíticamente extraíbles.

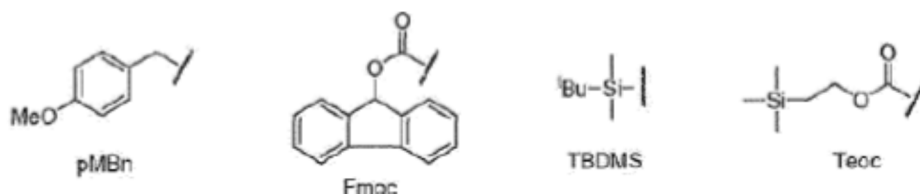
En algunas modalidades, el ácido carboxílico y las fracciones hidroxilo reactivas se bloquean con grupos protectores hidrolíticamente removibles tal como un grupo bencilo, mientras que los grupos amina capaces de formar enlaces de hidrógeno con ácidos se bloquean con grupos lábiles de base tales como Fmoc. En algunas modalidades, las fracciones reactivas de ácido carboxílico se protegen por conversión a compuestos de éster simples como se ejemplifica en la presente descripción, o se bloquean con grupos protectores separables por oxidación tales como 2,4-dimetoxibencilo, mientras que los grupos amino coexistentes se bloquean con sililcarbamatos lábiles al flúor.

Los grupos bloqueadores de alilo son útiles en presencia de grupos protectores de ácido y base ya que los primeros son estables y pueden eliminarse posteriormente mediante catalizadores de metal o de ácido pi. Por ejemplo, un ácido carboxílico bloqueado con alilo puede desprotegerse con una reacción catalizada por Pd en presencia de carbamato de t-butilo lábiles en medio ácido o grupos protectores de acetato de amina lábiles en medio básico. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción, o sus formas intermedias, están unidos a una resina. Siempre que el residuo se una a la resina, ese grupo funcional se bloquea y no puede reaccionar. Una vez liberado de la resina, el grupo funcional está disponible para reaccionar.

En algunas modalidades, los grupos protectores o bloqueadores se seleccionan de:



5



10

Otros grupos protectores, además de una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación se describen en Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ra Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999, y Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, Nueva York, NY, 1994, que se incorporan aquí como referencia para dicha descripción.

15

Preparar compuestos de la Fórmula I

20

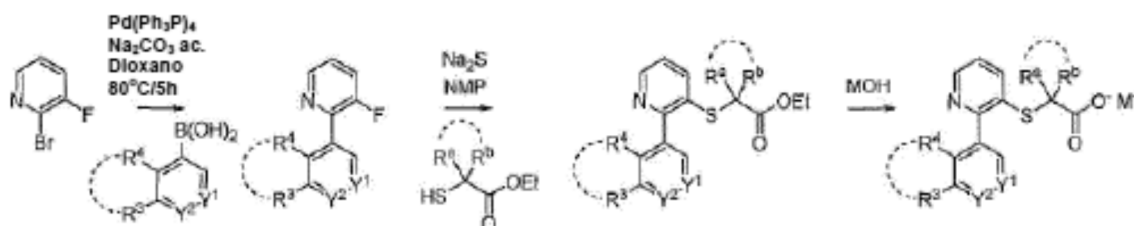
En la presente descripción se describen procesos para la preparación de compuestos de la Fórmula I. En algunas modalidades, la síntesis de los compuestos de la invención se realiza siguiendo los procedimientos que se describen a continuación. En general, la cadena lateral de ácido tioacético se une a través de reacciones de sustitución nucleofílica y el enlace biarilo se construyen mediante el acoplamiento mediado por Pd (0) de un ácido borónico a un bromuro de arilo. El compuesto de biarilo resultante puede procesarse en los compuestos deseados de la Fórmula (I) mediante técnicas estándar. Los Esquemas I-A-a al Esquema I-H-a ilustran algunos de los enfoques sintéticos contemplados, pero no debe considerarse limitativo en el alcance de los métodos sintéticos útiles para la preparación de los compuestos de la Fórmula I.

25

Esquema I-A-a:

30

35



Esquema I-A-b:

40

45



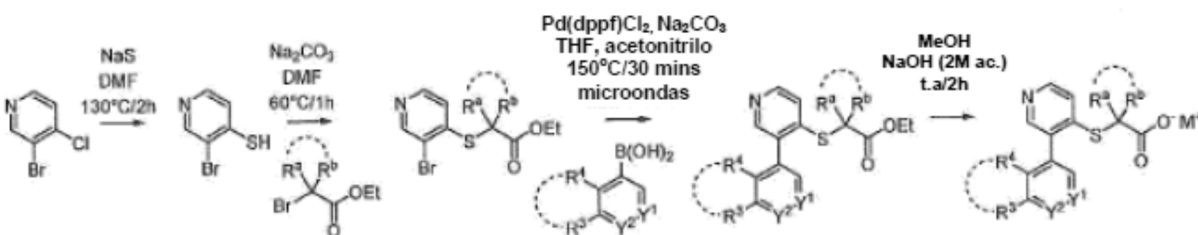
50

Se pueden emplear técnicas similares para la síntesis de los derivados de piridina que se muestran a continuación.

Esquema I-B-a:

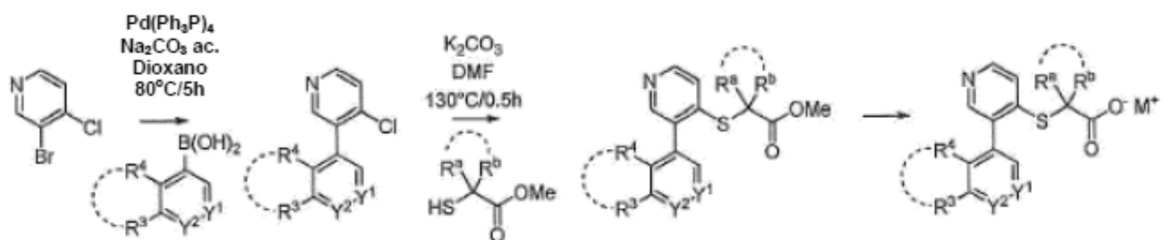
55

60

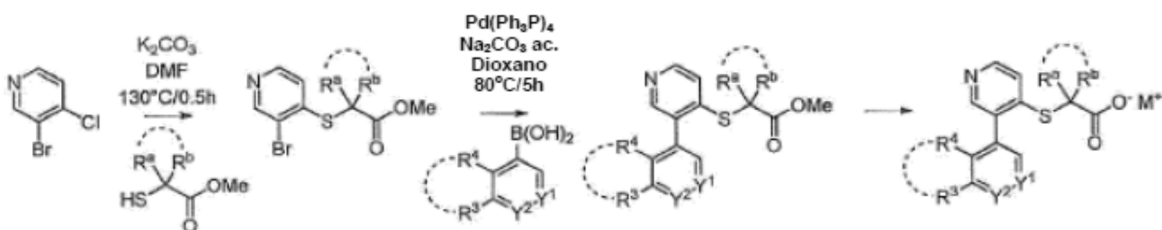


65

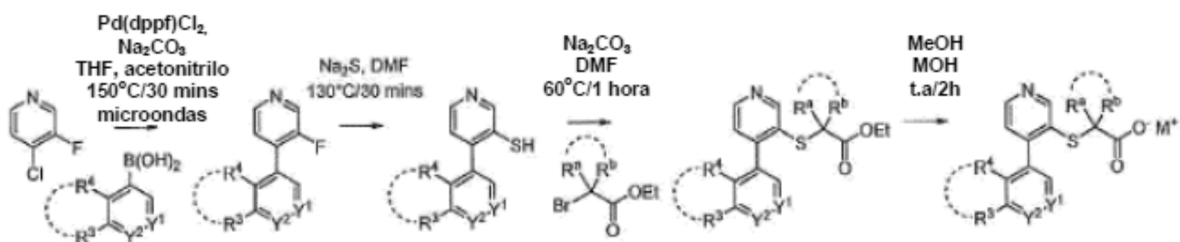
Esquema I-B-b:



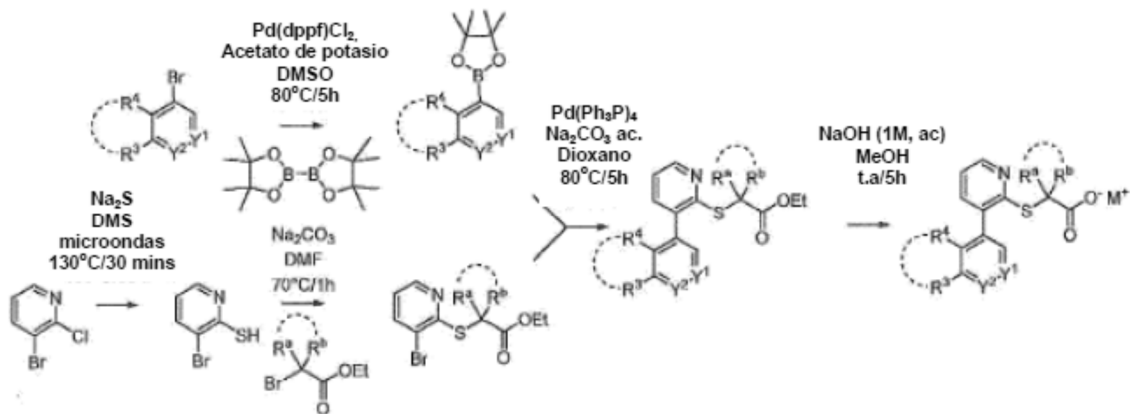
Esquema I-B-c:



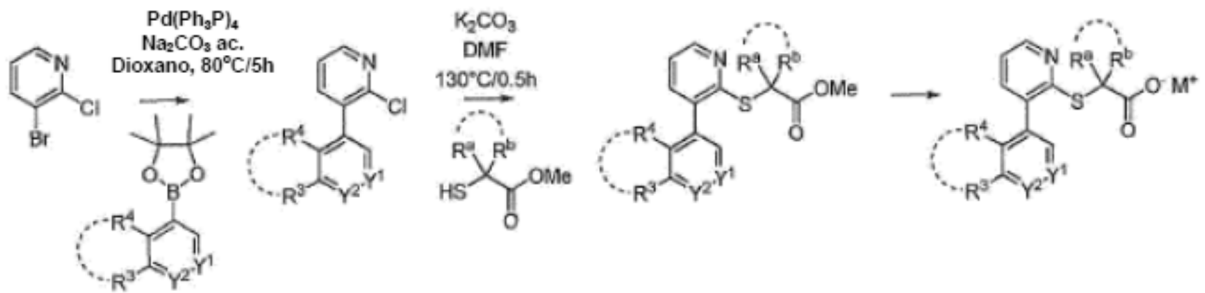
Esquema I-C:



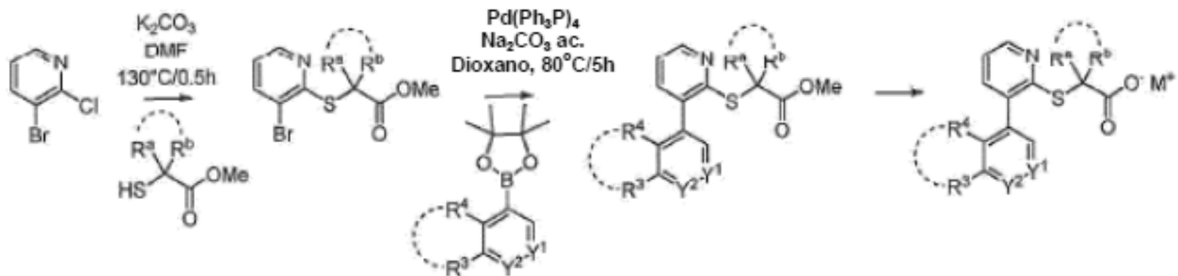
Esquema I-D-a:



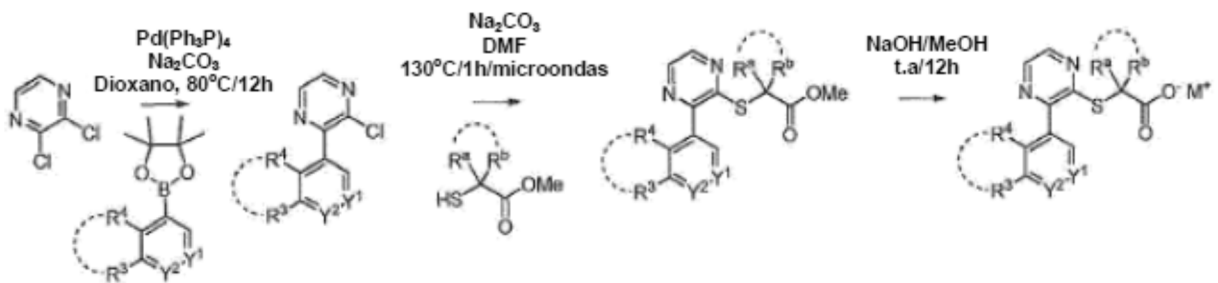
Esquema I-D-b:



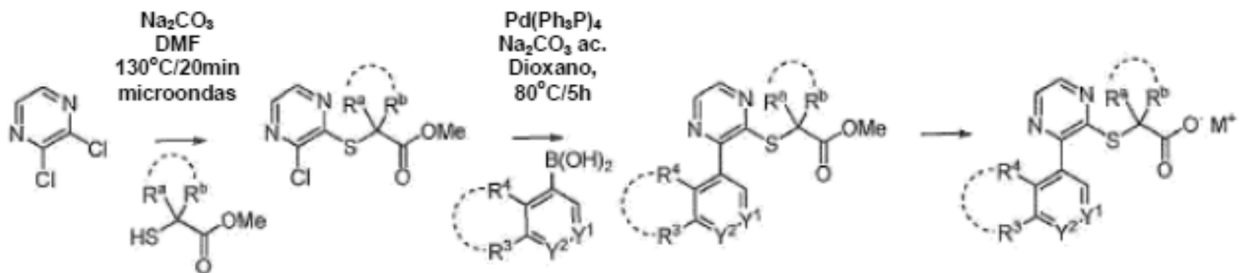
Esquema I-D-c:



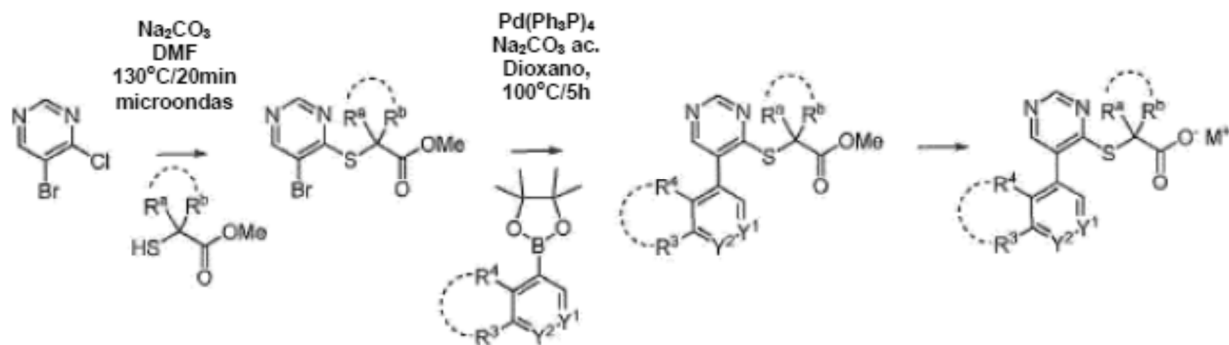
Esquema I-E-a:



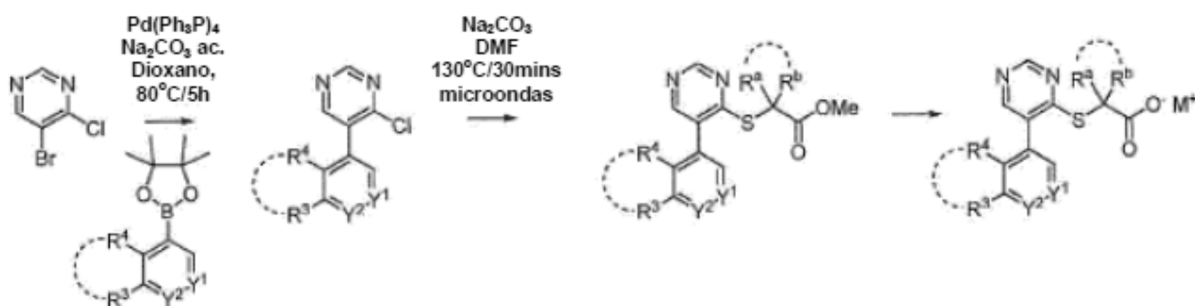
Esquema I-E-b:



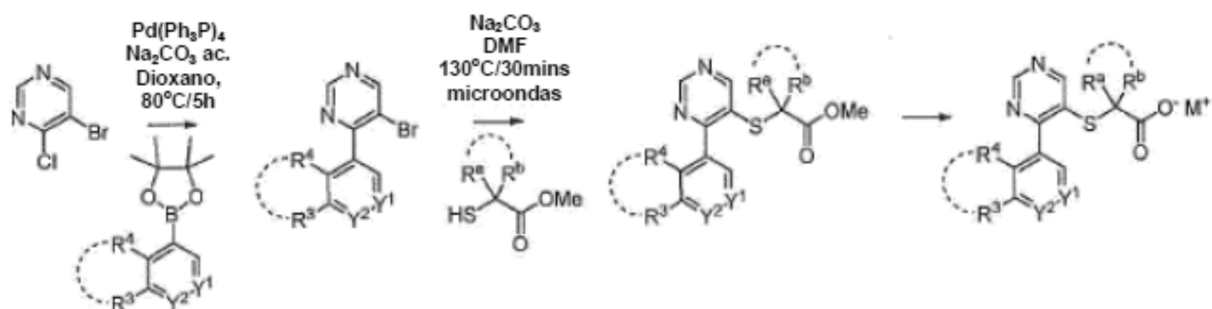
Esquema I-F-a:



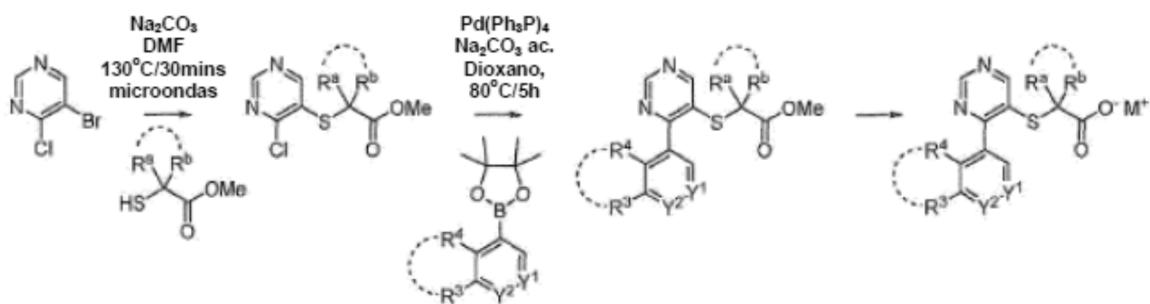
Esquema I-F-b:



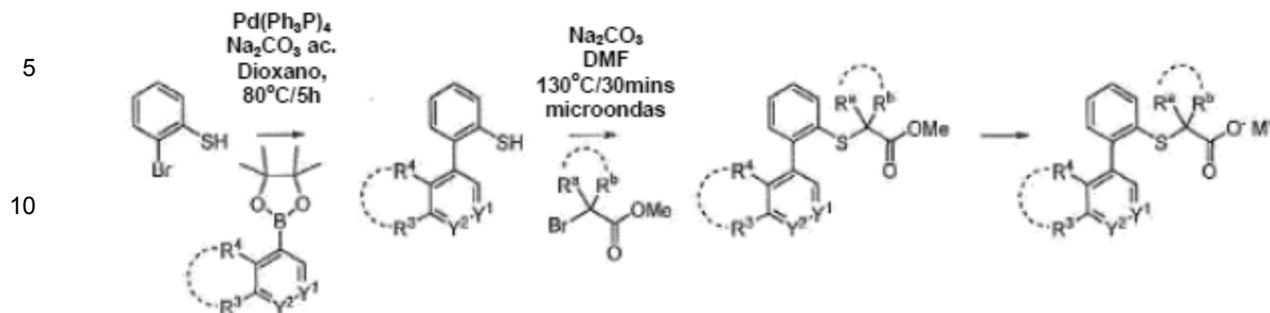
Esquema I-G-a:



Esquema I-G-b:



Esquema I-H-a:



Otras formas de compuestos de los compuestos descritos en la presente descripción

Isómeros

25

30

35

40

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción existen como isómeros geométricos. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción poseen uno o más enlaces dobles. Los compuestos presentados en esta descripción 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 en la presente descripción incluyen todos los tautómeros posibles dentro de las fórmulas descritas en la presente descripción. En algunas situaciones, los compuestos descritos en la presente descripción poseen uno o más centros quirales y cada centro existe en la configuración R o configuración S. Los compuestos descritos en la presente descripción incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas así como las correspondientes mezclas de las mismas. En modalidades adicionales de los compuestos y métodos proporcionados en la presente descripción, las mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, que resultan de una única etapa preparativa, combinación o interconversión, son útiles para las aplicaciones descritas en la presente descripción. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción 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 diastereoisoméricos, separando los diastereómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. En algunas modalidades, se prefieren los complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoméricas cristalinas). En algunas modalidades, los diastereómeros tienen propiedades físicas distintas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y se separan aprovechando estas diferencias. En algunas modalidades, los diastereómeros se separan por cromatografía quiral, o preferentemente, por técnicas de separación/ resolución basadas en diferencias en la solubilidad. En algunas modalidades, los enantiómeros ópticamente puros se recuperan después, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no produjera racemización.

Compuestos marcados

45

50

55

60

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción existen en sus formas isotópicamente marcadas. Así, en algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción incluyen compuestos isotópicamente marcados, los que son idénticos a aquellos descritos en la presente, pero que se diferencian porque uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o el número de masa normalmente encontrado en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención se incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tal como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos descritos en la presente descripción, y los metabolitos, sales, ésteres, profármacos, solvatos, hidratos o derivados farmacéuticamente aceptables 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 isotópicamente marcados, por ejemplo, aquellos en que los isótopos radiactivos ^3H y ^{14}C se incorporan, son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o substratos en los tejidos. Los isótopos tritados, es decir, ^3H y carbono-14, es decir, ^{14}C , se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tal como el deuterio, es decir, ^2H , produce ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, la vida media aumentada in vivo o reducción de los requerimientos de dosificación. En algunas modalidades, los compuestos isotópicamente marcados, sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado del mismo se preparan mediante cualquier método adecuado.

65

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción se marcan por otros medios, que incluyen, pero no se limitan a, el uso de cromóforos o fracciones fluorescentes, marcadores bioluminiscentes o marcadores quimioluminiscentes.

5 Sales farmacéuticamente aceptables

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción existen como su sal farmacéuticamente aceptable.

10 En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción poseen grupos ácidos o básicos y por lo tanto reaccionan con cualquiera de una serie de bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, estas sales se preparan *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de la invención, o haciendo reaccionar por separado un compuesto purificado en su forma libre con un ácido o base adecuado, y aislando la sal así formada.

15 Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas sales preparadas por reacción de los compuestos descritos en la presente descripción con un mineral, ácido orgánico o base inorgánica, tales sales incluyen, acetato, acrilato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, butin-1,4-dioato, camforato, camforsulfonato, caproato, caprilato, clorobenzoato, cloruro, citrato, ciclopentanopropionato, decanoato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hexino-1,6-dioato, hidroxibenzoato, γ -hidroxibutirato, hidrocloreto, 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 Además, los compuestos descritos en la presente descripción pueden prepararse como sales farmacéuticamente aceptables formadas por la reacción de la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable, que incluye, pero no se limita 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, 2- ácido naftalenosulfónico, ácido 4-metilbicyclo-[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilbis-(3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), 3- ácido fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butilacético, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico y ácido mucónico. En algunas modalidades, otros ácidos, tales como el oxálico, aunque no son en sí mismos farmacéuticamente aceptables, se emplean en la preparación de sales útiles como intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

45 En algunas modalidades, aquellos compuestos descritos en este documento que comprenden 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, secundaria o terciaria orgánica farmacéuticamente aceptable. Las sales alcalinas o alcalinotérricas representativas incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, y aluminio y similares. Ejemplos ilustrativos de bases incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de colina, carbonato de sodio, $N^+(C_{1-4} \text{ alquilo})_4$, y similares.

50 Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición básicas incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares. Debe entenderse que los compuestos descritos en la presente descripción también incluyen la cuaternización de cualquier grupo básico que contenga nitrógeno que estos contengan. En algunas modalidades, los productos dispersables, solubles en aceite o agua se pueden obtener por dicha cuaternización. Los compuestos descritos en la presente descripción pueden prepararse como sales farmacéuticamente aceptables formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica. Las sales de adición básicas también pueden prepararse haciendo reaccionar la forma de ácido libre de los compuestos descritos en la presente descripción con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable, que incluye, pero no se limita 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 de sal de los compuestos descritos se pueden preparar usando sales de los materiales de partida o compuestos intermedios.

65 Solvatos

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción existen como solvatos.

5 Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no-estequiométricas de un solvente, y en algunas modalidades se forman durante el proceso de cristalización con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Los hidratos se forman cuando el solvente es agua, o los alcoholatos se forman cuando el solvente es alcohol. Los solvatos de los compuestos descritos en la presente descripción puede prepararse o formarse convenientemente durante los procesos descritos en la presente descripción. A modo de ejemplo solamente, los hidratos de los compuestos descritos en la presente descripción pueden prepararse convenientemente mediante recristalización en una mezcla de solvente acuoso/orgánico, usando solventes orgánicos que incluyen, pero no se limitan a, dioxano, tetrahidrofurano o metanol. Además, los compuestos proporcionados en la presente pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas. Generalmente, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los propósitos de los compuestos y métodos proporcionados en la presente descripción.

15 Polimorfos

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción existen como polimorfos.

20 Así, los compuestos descritos en la presente descripción incluyen todas sus formas cristalinas, conocidas como polimorfos. Los polimorfos incluyen las diferentes disposiciones de empaquetamiento de cristales 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, varios factores tales como el solvente de recristalización, la velocidad de cristalización, y la temperatura de almacenado provocan que domine una sola forma cristalina.

25 Profármacos

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción existen en forma de profármaco.

30 Los profármacos son generalmente precursores de fármacos que, después de la administración a un individuo y la posterior absorción, se convierten en una especie activa o más activa a través de algún proceso, como la conversión por una ruta metabólica. Algunos profármacos tienen un grupo químico presente en el profármaco que lo hace menos activo y/o confiere solubilidad u otra propiedad al fármaco. Una vez que el grupo químico ha sido escindido y/o modificado a partir del profármaco, se genera el fármaco activo. Los profármacos son a menudo útiles porque, en algunas situaciones, pueden administrarse más fácil que el fármaco original. Éstos son, por ejemplo, biodisponibles mediante administración oral mientras que el fármaco original no. En ciertos casos, el profármaco puede tener también solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas sobre el fármaco original. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto como se describe en la presente descripción que se administra como un éster (el "profármaco") para facilitar la transmisión a través de una membrana celular donde la solubilidad en agua es perjudicial para la movilidad pero que luego se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico, la entidad activa, una vez dentro de la célula donde la solubilidad en agua es beneficiosa. Un ejemplo adicional de un profármaco podría ser un péptido corto (poliaminoácido) unido a un grupo ácido donde el péptido se metaboliza para revelar la fracción activa. (Ver, por ejemplo, Bundgaard, "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and Bundgaard, Ed., 1991, Capítulo 5, 113-191, que se incorpora en la presente como referencia).

45 En algunas modalidades, los profármacos se diseñan como derivados de fármacos reversibles, para su uso como modificadores para mejorar el transporte de fármacos a sitios específicos del tejido. El diseño de profármacos hasta la fecha ha sido aumentar la solubilidad eficaz en agua del compuesto terapéutico para dirigirse a regiones donde el agua es el solvente principal.

50 Adicionalmente, los derivados de profármacos de los compuestos descritos en la presente descripción pueden prepararse por los métodos descritos en la presente que son conocidos de otro modo en la técnica (para más detalles ver Saulnier y otros, Bioorganic and Medicinal. Chemistry Letters, 1994, 4, 1985). A modo de ejemplo solamente, se pueden preparar profármacos apropiados haciendo reaccionar un compuesto no derivatizado con un agente de carbamitación adecuado, tal como, pero sin limitación, 1,1-aciloxialquilcarbanocloridato, *para*-nitrofenilcarbonato o similares. Las formas de profármacos de los compuestos descritos en la presente descripción, en donde los profármacos se metabolizan *in vivo* para producir un derivado como se expone en la presente se incluyen dentro del alcance de las reivindicaciones. De hecho, algunos de los compuestos descritos aquí son profármacos para otro derivado o compuesto activo.

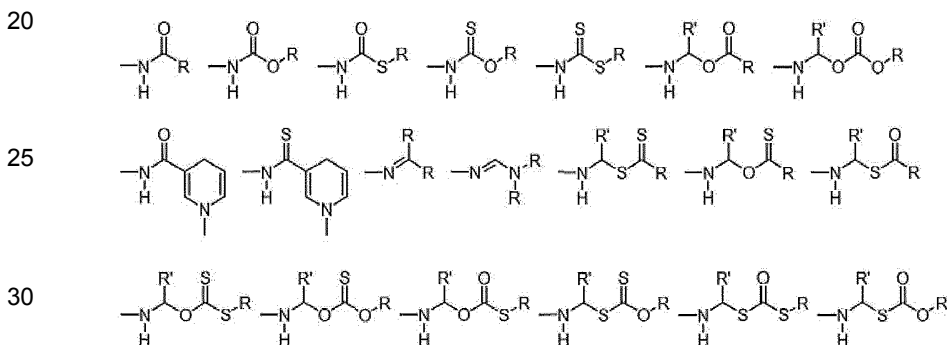
60 En algunas modalidades, los profármacos incluyen compuestos en donde un residuo de aminoácido o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos se une covalentemente a través de un enlace amida o éster a un grupo de compuestos ácido carboxílico, hidroxilo o amino libres de la presente invención. Los residuos de aminoácidos incluyen, pero no se limitan a, los 20 aminoácidos naturales y también incluyen 4-hidroxi prolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, cirtulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona. En otras modalidades, los profármacos

incluyen compuestos en donde un residuo de ácido nucleico, o un oligonucleótido de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de ácido nucleico se unen covalentemente a un compuesto de la presente invención.

5 Los profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente descripción también incluyen, pero no se limitan a, ésteres, carbonatos, tiocarbonatos, derivados de N-acilo, derivados de N-aciloxialquilo, 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 pueden derivatizarse como amidas o ésteres de alquilo. En ciertos casos, todas estas fracciones de profármacos incorporan grupos que
10 incluyen, pero no se limitan a, funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico.

Los profármacos hidroxilados incluyen ésteres, tales como, aunque sin limitación, aciloxialquilo (por ejemplo, aciloximetilo, aciloxietil) ésteres, alcoxicarboniloxialquilo ésteres, ésteres de alquilo, ésteres de arilo, ésteres de fosfato, éstere de sulfonato, ésteres de sulfato y ésteres que contienen disulfuro; éteres, amidas, carbamatos, hemisuccinatos, dimetilaminoacetatos y fosforiloximetiloxicarbonilos, como se describe 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.

35 En ciertos casos, los sitios en cualquier porción de anillo aromático son susceptibles a diversas reacciones metabólicas, por lo tanto, la incorporación de sustituyentes apropiados en las estructuras de anillo aromático puede reducir, minimizar o eliminar esta ruta metabólica.

40 Composiciones farmacéuticas

En la presente se describen composiciones farmacéuticas. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I, o un metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado del mismo. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas
45 comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I, o un metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado del mismo y al menos un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas son para el tratamiento de trastornos. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas son para el tratamiento de trastornos en un mamífero. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas son para el tratamiento de trastornos en un ser humano.

50 Modos de administración

En algunas modalidades, los compuestos y composiciones descritos en la presente descripción se administran solos o en combinación con portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en una composición
55 farmacéutica. La administración de los compuestos y las composiciones descritas en la presente descripción puede efectuarse mediante cualquier método que permita la administración de los compuestos al sitio de acción. Estos métodos incluyen, aunque no se limitan a, administración a través de vías enterales (que incluyen sonda de alimentación oral, gástrica o duodenal, supositorio rectal y enema rectal), rutas parenterales (inyección o infusión, incluyendo intraarterial, intracardiaca, intradérmica, intraduodenal, intramedular, intramuscular, intraósea, intraperitoneal, intratecal, intravascular, intravenosa, intravítrea, epidural y subcutánea), inhalatoria, transdérmica, transmucosa, sublingual, bucal y tópica (incluyendo epicutánea, dérmica, enema, gotas oculares, gotas orales, intranasal, vaginal), aunque la ruta más adecuada puede depender, por ejemplo, de la afección y el trastorno del receptor. A modo de ejemplo solamente, los compuestos descritos en la presente descripción pueden administrarse localmente en el área que necesita tratamiento, por ejemplo, infusión local durante la cirugía, aplicación tópica tal como
65 cremas o ungüentos, inyección, catéter o implante, dicho implante se fabrica, por ejemplo, de un material poroso, no

poroso o gelatinoso, que incluye membranas, tal como membranas Sikalastic o fibras. La administración también puede ser por inyección directa en el sitio de un tejido u órgano enfermo.

5 En algunas modalidades, las formulaciones adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas, tales como cápsulas, sellos o tabletas que contienen cada una una cantidad predeterminada del ingrediente activo; en forma de polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite. En algunas modalidades, el ingrediente activo se presenta como un bolo, electuario o pasta.

10 Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen comprimidos, cápsulas de ajuste a presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, como el glicerol o el sorbitol. Los comprimidos pueden fabricarse por compresión o modelación, opcionalmente con uno o más ingredientes adicionales. Los comprimidos pueden prepararse mediante la compresión del ingrediente activo en una máquina adecuada en forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con aglutinantes, diluyentes
15 inertes, o lubricantes, agentes de superficie activos o de dispersión. Los comprimidos moldeados pueden fabricarse por moldeo de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un líquido diluyente inerte en una máquina adecuada. En algunas modalidades, los comprimidos están recubiertos o ranurados y se formulan para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo en el mismo. Todas las formulaciones para la administración oral deben ser en dosis adecuadas para dicha administración. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener los ingredientes activos
20 en una mezcla con relleno tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tal como estearato de talco o magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o glicoles de polietileno líquidos. En algunas modalidades, se adicionan estabilizadores. Se proporcionan núcleos de grageas con revestimientos adecuados. Para este propósito, pueden usarse soluciones concentradas de azúcar, que opcionalmente pueden contener goma arábica, talco, polivinil pirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes. Los tintes o pigmentos pueden añadirse a los comprimidos o a los recubrimientos de los confites para la identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de las dosis del compuesto activo.
25

30 En algunas modalidades, las preparaciones farmacéuticas se formulan para administración parenteral por inyección, por ejemplo, mediante inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosis unitarias, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de dosis múltiples, con adición de un conservante. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos acuosos o aceitosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o
35 dispersantes. Las formulaciones pueden presentarse en envases de dosis unitaria o multi-dosis, por ejemplo, ampollas y frascos sellados, y pueden ser almacenadas en forma de polvo o en forma seca-congelada (liofilizada) que requiere solamente la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, solución salina o agua estéril libre de pirógenos, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles del tipo que se describió previamente.
40

Las formulaciones para la administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas (aceitosas) de los compuestos activos que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del destinatario, suspensiones estériles acuosas y no acuosas las cuales pueden incluir agentes de suspensión y espesantes. Los solventes o vehículos lipofílicos adecuados incluyen
45 aceites grasos tales como el aceite de sésamo, o ésteres sintéticos de ácidos grasos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol, o dextrano. De forma opcional, la suspensión también puede contener estabilizadores adecuados o agentes que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir preparaciones con soluciones de alta concentración.
50

Las preparaciones farmacéuticas también se pueden formular como una preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular o por inyección intramuscular). Así, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles (por ejemplo, como una sal poco soluble).
55

Para la administración oral o sublingual, las composiciones pueden adoptar la forma de tabletas, pastillas para chupar, pastillas o geles formulados de manera convencional. Dichas composiciones pueden incluir el ingrediente activo en una base con sabor tales como sacarosa y acacia o tragacanto.
60

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

65 Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse tópicamente, es decir, mediante administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto de la presente invención externamente a la epidermis o en la cavidad bucal

y la instilación de tal compuesto dentro del oído, el ojo y nariz, de manera que el compuesto no entra de forma significativa al torrente sanguíneo. Por el contrario, la administración sistémica se refiere a la administración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

5 Las preparaciones farmacéuticas adecuadas para la administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para la penetración a través de la piel hasta el sitio de la inflamación, tales como geles, linimentos, lociones, cremas, ungüentos o pastas, y gotas adecuadas para la administración al ojo, el oído o la 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 preferentemente comprenderá
10 menos de 5 % p/p, más preferentemente de 0.1 % a 1 % p/p de la formulación.

Las preparaciones farmacéuticas para la administración por inhalación se administran convenientemente desde un insufador, envases presurizados con nebulizador u otros medios convenientes para administrar un atomizador en aerosol. Los envases presurizados pueden comprender un propulsor adecuado tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse mediante una válvula para suministrar una cantidad medida. Alternativamente, para la administración por inhalación o insuflación, las preparaciones farmacéuticas pueden tomar la forma de una composición en polvo seco, por ejemplo, una mezcla de polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitarias, por
15 ejemplo, en cápsulas, cartuchos, paquetes de gelatina o ampollas de las que el polvo se puede administrar con la ayuda de un inhalador o insufador.

Se debe entender que, además de los ingredientes que se mencionaron anteriormente en particular, los compuestos y composiciones descritas en la presente descripción puede incluir otros agentes convencionales en la técnica si se tiene
20 en cuenta el tipo de formulación que se trate, por ejemplo, aquellas adecuadas para la administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

Formulaciones

30 Los compuestos o composiciones descritos en este documento pueden administrarse en una vesícula, tal como un liposoma. Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritos en la presente descripción también pueden administrarse en un sistema de liberación controlada, o pueden colocarse en un sistema de liberación controlada cerca del objetivo terapéutico. En una modalidad, puede usarse una bomba.

35 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden contener además el ingrediente activo en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos dispersables o gránulos, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para usar por vía oral se preparan opcionalmente de acuerdo con cualquier método conocido, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes
40 edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato
45 sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes granulantes y desintegrantes, tal como celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, almidón de maíz o ácido algínico; aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina, polivinilpirrolidona o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden ser no recubiertos o se recubren mediante técnicas conocidas para enmascarar el sabor del fármaco o retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más prolongado. Por ejemplo, un material de enmascaramiento del sabor soluble en agua tal como
50 hidroxipropilometilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, o un material de retardo tal como etilcelulosa, o butirato de acetato de celulosa se pueden emplear según sea apropiado. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina duras en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en donde el ingrediente activo se mezcla con el portador soluble en agua tal como polietilenglicol, o un medio aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete,
55 parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos 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; los
60 agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetileno oximetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación del óxido de etileno con ésteres parciales derivados
65 de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietileno sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, etilo, o n-propilo, p-hidroxibenzoato, uno o más agentes

colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartamo.

5 Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas inertes, agua y diversos disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas pueden contener, si se desea, ingredientes adicionales tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Así, para la administración oral, pueden emplearse comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico junto con diversos desintegrantes tales como almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos y con agentes de unión tales como sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, los agentes lubricantes como el estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y talco a menudo son útiles para formar los comprimidos. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras. Los materiales preferidos, por lo tanto, incluyen lactosa o azúcar de la leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones y/o elixires acuosos para administración oral, el compuesto activo puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o tintes y, si así se desea, agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones de estos.

15 Las suspensiones oleosas pueden formularse mediante la suspensión del ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de araquís, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de nuez de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes, tales como los mencionados anteriormente, y agentes saborizantes pueden añadirse para proporcionar una preparación oral agradable al paladar. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como hidroxianisol butilado o alfa-tocoferol.

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

25 Las composiciones farmacéuticas pueden encontrarse, además, en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de araquís, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser fosfátidos de origen natural, por ejemplo, frijol de soya, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán. Las emulsiones pueden contener además agentes edulcorantes, agentes saborizantes, conservantes y antioxidantes.

30 Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden contener, además, un demulcente, un conservante, agentes saborizantes y colorantes y antioxidante.

35 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa inyectable estéril. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y una solución isotónica de cloruro de sodio. La preparación inyectable estéril también puede ser una microemulsión de aceite en agua estéril inyectable en la que los ingredientes activos se disuelven en la fase oleosa. Por ejemplo, el ingrediente activo se puede disolver primero en una mezcla de aceite de soja y lecitina. La solución de aceite se introduce después en una mezcla de agua y glicerol y se procesa para formar una microemulsión. Las soluciones inyectables o microemulsiones pueden introducirse en el torrente sanguíneo de un individuo por inyección en bolo local. Alternativamente, puede ser ventajoso administrar la solución o microemulsión de manera que se mantenga una concentración constante del presente compuesto en circulación. Para mantener una concentración constante, se puede usar un dispositivo de administración intravenosa continua. Un ejemplo de este 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 puede formularse de acuerdo con la técnica conocida mediante el uso de agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados los cuales se mencionaron anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una suspensión o solución inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo suave puede emplearse incluyendo los mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tal como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de los inyectables.

40 Las composiciones farmacéuticas también pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse al mezclar el ingrediente activo con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao, gelatina glicerinada, aceites vegetales

hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol.

5 Para uso tópico pueden usarse cremas, ungüentos, geles, soluciones o suspensiones, etc., que contienen un compuesto o composición de la presente invención. Como se usa en la presente descripción, la aplicación tópica puede incluir enjuagues bucales y gárgaras.

10 Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados y dispositivos de administración, o mediante rutas transdérmicas, usando parches cutáneos transdérmicos. Para su administración en forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de la dosificación, por supuesto, será continua en lugar de intermitente durante todo el régimen de dosificación.

15 Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos conocidos en la técnica de farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de poner en asociación un compuesto de la presente invención o una sal, éster, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo ("ingrediente activo") con el portador que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan mediante la asociación íntima y uniforme del ingrediente activo con portadores líquidos o sólidos finamente divididos o ambos y después, si es necesario, la configuración del producto en la formulación deseada.

20 Formas de dosificación

25 La composición farmacéutica puede estar, por ejemplo, en una forma adecuada para administración oral como un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, solución, suspensión, para inyección parenteral como una solución, suspensión o emulsión estéril, para administración tópica como una pomada o crema o para administración rectal como un supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitaria adecuadas para administración única de dosificaciones precisas. La composición farmacéutica puede incluir un portador o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto activo de acuerdo con la invención como ingrediente activo. Además, puede incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, portadores, adyuvantes, etc.

30 Las formas de administración parenteral ilustrativas incluyen soluciones o suspensiones de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, propilenglicol acuoso o soluciones de dextrosa. Dichas formas de dosificación pueden ser tamponadas adecuadamente, si se desea.

35 Dosis

40 La cantidad de composición farmacéutica administrada dependerá en primer lugar del mamífero que se trate. En los casos en que las composiciones farmacéuticas se administran a un individuo humano, la dosificación diaria normalmente será determinada por el médico que la prescribe donde la dosificación generalmente varía de acuerdo con la edad, sexo, dieta, peso, salud general y la respuesta del individuo, la gravedad de los síntomas del individuo, la indicación o afección precisa que está tratando, la gravedad de la indicación o afección que se está tratando, el tiempo de administración, la vía de administración, la disposición de la composición, la tasa de excreción, combinación de medicamentos y la discreción del médico que la prescribe. Además, la vía de administración puede variar en dependencia de la afección y su gravedad. Preferentemente, la composición farmacéutica está en forma de dosificación unitaria. En esta forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades adecuadas del componente activo, *por ejemplo*, una cantidad eficaz para alcanzar los propósitos deseados. La determinación de la dosificación adecuada para una situación particular está dentro de la experiencia del especialista en la técnica. Generalmente, el tratamiento inicia con dosificaciones menores que son menores que la dosis óptima del compuesto. Después de eso, la dosificación se aumenta en pequeñas cantidades hasta que se alcanza el efecto óptimo bajo las circunstancias. Por conveniencia, la dosis total diaria puede dividirse y administrarse en porciones durante el día si se desea. La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos descritos en la presente descripción, y si corresponde, otros agentes terapéuticos y/o terapias, se regularán de acuerdo con el juicio del clínico responsable (médico) considerando los factores descritos anteriormente. Por lo tanto, la cantidad de composición farmacéutica a administrar puede variar ampliamente. La administración puede ocurrir en una cantidad de entre aproximadamente 0.001 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día (administrado en dosis únicas o divididas), con mayor preferencia al menos aproximadamente 0.1 mg/kg de peso corporal por día. Una dosis terapéutica particular puede incluir, *por ejemplo*, de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 7000 mg de compuesto, y preferentemente incluye, *por ejemplo*, de aproximadamente 0.05 mg a aproximadamente 2500 mg. La cantidad del compuesto activo en una dosis unitaria de preparación puede variarse o ajustarse de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 1000 mg, preferentemente de aproximadamente 1 mg a 300 mg, con la mayor preferencia 10 mg a 200 mg, de acuerdo con la aplicación particular. En ciertas ocasiones, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis aún mayores sin causar ningún efecto secundario perjudicial, por ejemplo, dividiendo tales dosis más grandes en varias dosis pequeñas para administración durante todo el día. La cantidad administrada variará dependiendo del valor IC₅₀ particular del compuesto usado. En aplicaciones combinadas en las que el compuesto no es

la única terapia, puede ser posible administrar cantidades menores de compuesto y aún tener un efecto terapéutico o profiláctico.

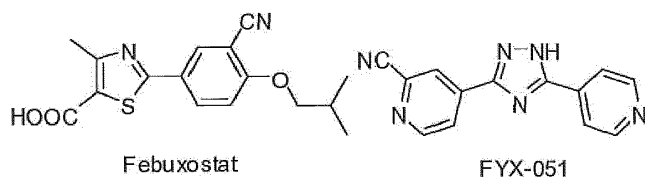
Terapias de combinación

Los compuestos descritos en la presente descripción o una sal, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de estos pueden administrarse como una terapia única. Los compuestos descritos en la presente descripción o una sal, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de estos pueden administrarse en combinación con otra terapia o terapias.

Por ejemplo, la eficacia terapéutica de uno de los compuestos descritos en la presente descripción puede mejorarse mediante la administración de un adyuvante (es decir, por sí mismo el adyuvante sólo puede tener un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, el beneficio terapéutico general para el individuo se incrementa). O, a modo de ejemplo solamente, el beneficio que experimenta un individuo puede incrementarse mediante la administración de uno de los compuestos descritos en la presente descripción junto con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también tiene un beneficio terapéutico. A modo de ejemplo solamente, en un tratamiento para la gota que implica la administración de uno de los compuestos descritos la presente descripción, el beneficio terapéutico puede aumentar al proporcionar también al individuo otro agente terapéutico para la gota. O, a modo de ejemplo solamente, si uno de los efectos secundarios experimentados por un individuo al recibir uno de los compuestos descritos es la náusea, entonces puede ser apropiado administrar un agente antiemético en combinación con el compuesto. O, la o las terapias adicionales pueden incluir, pero no se limitan a fisioterapia, psicoterapia, radioterapia, aplicación de compresas a un área enferma, descanso, dieta alterada, y similares. Independientemente de la enfermedad, trastorno o afección que se trate, 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 donde los compuestos descritos en la presente descripción se administran en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos descritos en la presente descripción no necesitan administrarse en la misma composición farmacéutica que otros agentes terapéuticos, y, debido a diferentes características físicas y químicas, puede administrarse por una ruta diferente. Por ejemplo, los compuestos/composiciones pueden administrarse por vía oral para generar y mantener buenos niveles sanguíneos de los mismos, mientras que el otro agente terapéutico puede administrarse por vía intravenosa. Así, los compuestos descritos en la presente descripción pueden administrarse concurrentemente (*por ejemplo*, simultáneamente, esencialmente de manera simultánea o dentro del mismo protocolo de tratamiento), secuencialmente o dosificarse por separado a otros agentes terapéuticos. La administración inicial puede realizarse de acuerdo con los protocolos establecidos conocidos en la técnica, y después, se puede modificar por el clínico especialista basado en los efectos observados, la dosis, maneras de administración y tiempos de administración.

La selección particular del compuesto y otro agente terapéutico dependerá del diagnóstico de los médicos tratantes y su juicio del estado del individuo y el protocolo de tratamiento apropiado. En algunas modalidades, el agente adicional es un inhibidor de URAT 1, un inhibidor de xantina oxidasa, una xantina deshidrogenasa, un inhibidor de xantina oxidorreductasa, un inhibidor de purina nucleósido fosforilasa (PNP), un inhibidor del transportador de ácido úrico, un inhibidor del transportador de glucosa (GLUT), un inhibidor de GLUT-9, una familia de portadores de soluto 2 (transportador de glucosa facilitado), inhibidor del miembro 9 (SLC2A9), un inhibidor del transportador de aniones orgánicos (OAT), un inhibidor de OAT-4, o combinaciones de estos. 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 por lactato y nicotinato. En ciertos casos, la xantina oxidasa oxida la hipoxantina a xantina, y además a ácido úrico. En ciertos casos, la xantina dehidrogenasa cataliza la conversión de xantina, NAD⁺, y H₂O a urato, NADH, y H⁺. En algunas modalidades, el agente adicional es allopurinol, febuxostat (2-(3-ciano-4-isobutoxifenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-ácido carboxílico), FYX-051 (4-(5-piridin-4-il-1H-[1,2,4]triazol-3-ilo)piridina-2-carbonitrilo), probenecid, sulfpirazona, benzbromarona, acetaminofen, esteroides, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID), hormona adrenocorticotrópica (ACTH), colchicina, un glucocorticoide, un andrógeno, un inhibidor de cox-2, un agonista de PPAR, naproxeno, sevelamer, sibutmaína, troglitazona, proglitazona, otro agente reductor de ácido úrico, losartán, ácido fibrótico, benciodarona, salisilato, anlodipina, vitamina C o combinaciones de los mismos.



Enfermedades

5 En la presente se describen compuestos de la Fórmula I o una sal, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos para uso en el tratamiento de una enfermedad en un individuo que padece dicha enfermedad.

10 En la presente descripción también se describen compuestos de la Fórmula I o una sal, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos para uso en la prevención o retraso del inicio de una enfermedad en un individuo en riesgo de desarrollar dicha enfermedad.

15 Además, en la presente descripción se describen compuestos de la Fórmula I o una sal, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos para usar en la profilaxis o tratamiento de cualquier enfermedad o trastorno en el que los niveles aberrantes de ácido úrico desempeñen un papel que incluye, sin limitación: hiperuricemia, gota, artritis gotosa, artritis inflamatoria, enfermedad renal, nefrolitiasis (cálculos renales), inflamación de las articulaciones, depósito de cristales de urato en articulaciones, urolitiasis (formación de cálculo en el tracto urinario), depósito de cristales de urato en el parénquima renal, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Kelley-Seegmiller, brote de gota, gota tofácea, insuficiencia renal, o combinaciones de estos en un ser humano u otro mamífero. Los usos descritos en la presente descripción se extienden a dicho uso y al uso de los compuestos para la fabricación de un medicamento para tratar tales enfermedades o trastornos. Además, los usos descritos en la presente descripción se extienden a la administración a un ser humano de una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento para tratar cualquier enfermedad o trastorno de este tipo.

25 Los individuos que pueden tratarse con los compuestos descritos en la presente descripción, o una sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado de dichos compuestos farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con los métodos de esta invención incluyen, por ejemplo, individuos que han sido diagnosticados con gota, artritis gotosa, artritis inflamatoria, enfermedad renal, nefrolitiasis (cálculos renales), inflamación de las articulaciones, deposición de cristales de urato en las articulaciones, urolitiasis (formación de cálculo en el tracto urinario), depósito de cristales de urato en el parénquima renal, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Kelley-Seegmiller, brote de gota, gota tofácea, insuficiencia renal, o combinaciones de estos.

30 En algunas modalidades, a un individuo que tiene niveles aberrantes de ácido úrico se le administra una cantidad de al menos un compuesto descrito en la presente descripción suficiente para modular el nivel aberrante de ácido úrico (por ejemplo, a un nivel médicamente aceptable). En algunas modalidades, un individuo tratado con los compuestos descritos en la presente descripción muestra niveles aberrantes de ácido úrico en donde los niveles de ácido úrico en la sangre exceden un intervalo médicamente aceptado (es decir, hiperuricemia). En algunas modalidades, un individuo tratado con los compuestos descritos en la presente descripción muestra niveles aberrantes de ácido úrico en donde los niveles de ácido úrico en la sangre exceden 360 $\mu\text{mol/L}$ (6 mg/dL) para un individuo femenino o 400 $\mu\text{mol/L}$ (6.8 mg/dL) para un individuo masculino. En algunas modalidades, un individuo tratado con los compuestos descritos en la presente descripción muestra niveles de ácido úrico aberrantes en donde los niveles de ácido úrico en la orina exceden un intervalo médicamente aceptado (es decir, hiperuricosuria). En algunas modalidades, un individuo tratado con los compuestos descritos en la presente descripción muestra niveles de ácido úrico aberrantes en donde los niveles de ácido úrico en la orina exceden 800 mg/día (en un individuo masculino) y mayor que 750 mg/día (en un individuo femenino).

45 En algunas modalidades, un individuo tratado con los compuestos descritos en la presente descripción (1) muestra niveles aberrantes de ácido úrico y (2) sufre de un trastorno cardiovascular. En algunas modalidades, un individuo tratado con los compuestos descritos en la presente descripción (1) muestra niveles aberrantes de ácido úrico y (2) sufre de un aneurisma; angina; aterosclerosis; un accidente cerebro vascular; enfermedad cerebrovascular; insuficiencia cardíaca congestiva; enfermedad de la arteria coronaria; y/o un infarto de miocardio. En algunas modalidades, un individuo tratado con los compuestos descritos en la presente descripción (1) muestra niveles aberrantes de ácido úrico y (2) muestra (a) niveles de proteína c-reactiva (CRP) por encima de aproximadamente 3.0 mg/L; (b) niveles de homocisteína por encima de aproximadamente 15.9 mmol/L; (c) niveles de LDL superiores a aproximadamente 160 mg/dL; (d) niveles de HDL por debajo de aproximadamente 40 mg/dL; y/o (e) niveles de creatinina sérica superiores a aproximadamente 1.5 mg/dL.

55 En algunas modalidades, un individuo tratado con los compuestos descritos en la presente descripción (1) muestra niveles aberrantes de ácido úrico y (2) sufre de diabetes. En algunas modalidades, un individuo tratado con los compuestos descritos en la presente descripción (1) muestra niveles aberrantes de ácido úrico y (2) sufre de diabetes Tipo I. En algunas modalidades, un individuo tratado con los compuestos descritos en la presente descripción (1) muestra niveles aberrantes de ácido úrico y (2) sufre de diabetes Tipo II. En algunas modalidades, un individuo tratado con los compuestos descritos en la presente descripción (1) muestra niveles aberrantes de ácido úrico y (2) sufre de una pérdida de células beta de los islotes de Langerhans en el páncreas. En algunas modalidades, un individuo tratado con los compuestos descritos en la presente descripción (1) muestra niveles aberrantes de ácido úrico y (2) sufre de resistencia a la insulina y/o sensibilidad reducida a la insulina. En algunas modalidades, un individuo tratado con los compuestos descritos en la presente descripción (1) muestra niveles aberrantes de ácido úrico y (2) muestra (a) un nivel de glucosa en plasma en ayunas ≥ 126 mg/dL; (b) un nivel de glucosa en plasma ≥ 200 mg/dL dos horas después de

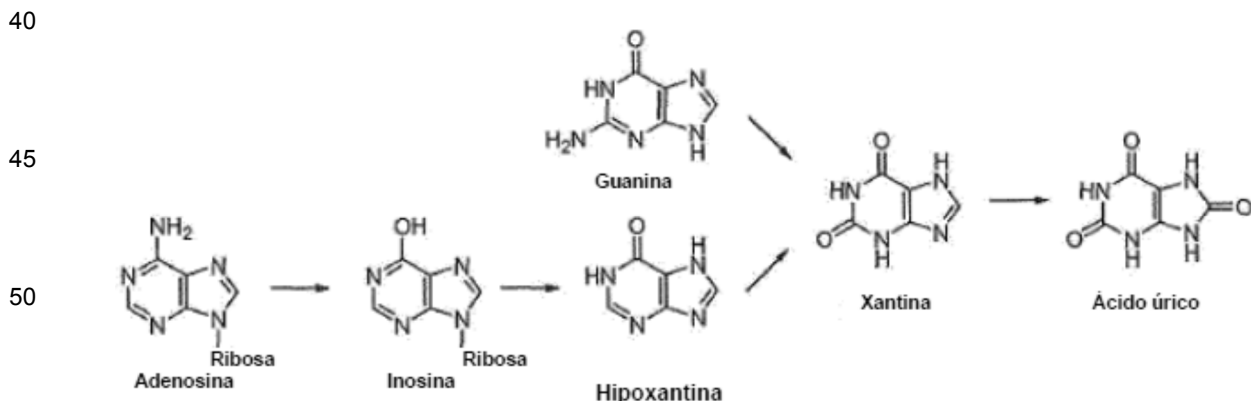
una prueba de tolerancia a la glucosa; y/o (c) síntomas de hiperglucemia y niveles de glucosa plasmáticos casuales ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/l).

5 En algunas modalidades, un individuo tratado con los compuestos descritos en la presente descripción (1) muestra niveles aberrantes de ácido úrico y (2) sufre de síndrome metabólico. En algunas modalidades, un individuo tratado con los compuestos descritos en la presente descripción (1) muestra niveles aberrantes de ácido úrico y (2) sufre de (a) diabetes mellitus, alteración de la tolerancia a la glucosa, alteración de la glucosa en ayunas y/o resistencia a la insulina, (b) al menos dos de (i) presión arterial: $\geq 140/90$ mmHg; (ii) dislipidemia: triglicéridos (TG): ≥ 1.695 mmol/L y colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) ≤ 0.9 mmol/L (hombres), ≤ 1.0 mmol/L (mujeres); (iii) obesidad central: relación cintura:cadera > 0.90 (hombres); > 0.85 (mujeres), y/o índice de masa corporal > 30 kg/m²; y (iv) microalbuminuria: relación de excreción urinaria de albúmina ≥ 20 mg/min o relación albúmina:creatinina ≥ 30 mg/g. En algunas modalidades, un individuo tratado con los compuestos descritos en la presente descripción (1) muestra niveles aberrantes de ácido úrico y (2) sufre de resistencia a la insulina (es decir, el 25% por encima de los valores de insulina en ayunas entre individuos no diabéticos) y (b) al menos dos de (i) obesidad central: circunferencia de la cintura ≥ 94 cm (hombres), ≥ 80 cm (mujeres); (ii) dislipidemia: TG ≥ 2.0 mmol/L y/o HDL-C < 1.0 mmol/L o tratado por dislipidemia; (iii) hipertensión: presión sanguínea $\geq 140/90$ mmHg o medicación antihipertensiva; y (iv) glucosa plasmática en ayunas ≥ 6.1 mmol/L. En algunas modalidades, un individuo tratado con los compuestos descritos en la presente descripción (1) muestra niveles aberrantes de ácido úrico y (2) muestra al menos tres de (a) circunferencia de cintura elevada: Hombres ≥ 40 pulgadas (hombres) y ≥ 35 pulgadas (mujeres); (b) triglicéridos elevados: ≥ 150 mg/dL; (c) HDL reducido: < 40 mg/dL (hombres) y < 50 mg/dL (mujeres); (d) presión sanguínea elevada: $\geq 130/85$ mm Hg o uso de medicación para la hipertensión; y (e) glucosa en ayunas elevada: ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L) o uso de medicación para la hiperglicemia.

En algunas modalidades, un individuo tratado con los compuestos descritos en la presente descripción (1) muestra niveles aberrantes de ácido úrico y (2) sufre de enfermedad renal o insuficiencia renal. En algunas modalidades, un individuo tratado con los compuestos descritos en la presente descripción (1) muestra niveles aberrantes de ácido úrico y (2) muestra oliguria (disminución de la producción de orina. En algunas modalidades, un individuo tratado con los compuestos descritos en la presente descripción (1) muestra niveles aberrantes de ácido úrico y (2) produce menos de 400 mL por día de orina (adultos), produce menos de 0.5 ml/kg/h de orina (niños), o produce menos de 1 ml/kg/h de orina (bebés).

Ácido úrico

En ciertos casos, las purinas (adenina, guanina), derivadas del recambio de alimentos o tejido (los nucleótidos celulares experimentan recambio continuo), se catabolizan en humanos a su producto de oxidación final, el ácido úrico. En ciertos casos, la guanina se oxida a xantina, que se oxida aún más a ácido úrico por acción de la xantina oxidasa; la adenosina se convierte en inosina, que además se oxida a hipoxantina. En ciertos casos, la xantina oxidasa oxida la hipoxantina a xantina, y después a ácido úrico. En ciertos casos, como parte del proceso inverso, la enzima hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT) recupera la guanina e hipoxantina.



55 En ciertos casos, la forma ceto del ácido úrico está en equilibrio con la forma enol que pierde un protón a pH fisiológico para formar urato. En ciertos casos, (por ejemplo, bajo condiciones séricas (pH 7.40, 37°C)), aproximadamente 98 del ácido úrico se ioniza como la sal de urato monosódico. En ciertos casos, el urato es un fuerte agente reductor y potente antioxidante. En los humanos, aproximadamente la mitad de la capacidad antioxidante del plasma proviene del ácido úrico.

65



10

En ciertos casos, la mayoría del ácido úrico se disuelve en la sangre y pasa a los riñones, donde se excreta por filtración glomerular y secreción tubular. En ciertos casos, una fracción sustancial de 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 se secreta y reabsorbe durante su paso por 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 medicamentos que inhiben el transporte de ácido úrico disminuyendo, en lugar de aumentar, la excreción de ácido úrico, con lo que se compromete su utilidad terapéutica. En ciertos casos, los niveles normales de ácido úrico en adultos humanos (5.1 +/- 0.93 mg/dL) están cerca de los límites de la solubilidad del urato (~7 mg/dL a 37 °C), lo que crea un delicado equilibrio fisiológico del urato. En ciertos casos, el intervalo normal de ácido úrico para las mujeres es aproximadamente 1 mg/dL por debajo del intervalo masculino.

Hiperuricemia

25 En ciertos casos, la hiperuricemia se caracteriza por niveles sanguíneos de ácido úrico más altos de lo normal, mantenidos durante largos períodos de tiempo. En ciertos casos, el aumento de los niveles de urato en sangre puede deberse a una mayor producción de ácido úrico (~10-20%) y/o a una reducción de la excreción renal (~80-90 %) de ácido úrico. En ciertos casos, las causas de hiperuricemia pueden incluir:

- Obesidad/ganancia de peso
- Uso excesivo de alcohol
- Consumo excesivo de purina en la dieta (alimentos como mariscos, huevas de pez, vieiras, lentejas, frijoles y carne roja, especialmente vísceras: cerebros, riñones, tripas, hígado).
- Ciertos medicamentos, incluyendo dosis bajas de aspirina, diuréticos, niacina, ciclosporina, pirazinamida, etambutol, algunos medicamentos para la presión arterial alta y algunos agentes quimioterapéuticos contra el cáncer, agentes inmunosupresores y citotóxicos
- Enfermedades específicas, particularmente aquellas asociadas con una alta tasa de recambio celular (como malignidad, leucemia, linfoma o psoriasis), y también incluyen presión arterial alta, trastornos de hemoglobina, anemia hemolítica, anemia de células falciformes, diversas nefropatías, trastornos mieloproliferativos y linfoproliferativos, hiperparatiroidismo, enfermedad renal, enfermedades asociadas con resistencia a la insulina y diabetes mellitus, y en receptores de trasplantes, y posiblemente enfermedad cardíaca
- Defectos enzimáticos hereditarios
- Función renal anormal (por ejemplo, aumento de ATP, reducción de la filtración de urato glomerular)
- Exposición al plomo (plumbismo o "gota saturnina")

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

- Gota
- Artritis Gotosa
- Cálculos de ácido úrico en el tracto urinario (urolitiasis)
- Depósitos de ácido úrico en el tejido blando (tofós)
- Depósitos de ácido úrico en los riñones (nefropatía por ácido úrico)
- Alteración de la función renal, que puede conducir a insuficiencia renal crónica y aguda

Gota

55 Prevalencia

La incidencia de la gota ha aumentado en las últimas dos décadas y, en los Estados Unidos, afecta a casi el 2,7 % de la población de 20 años o más, con un total de más de 5.1 millones de adultos estadounidenses. La gota es más común en hombres que en mujeres (3.8 % o 3.4 millones de hombres vs. 1.6 % o 1.7 millones de mujeres), típicamente afecta a hombres de entre 40 y 50 años (aunque los ataques de gota pueden ocurrir después de la pubertad cuando se observa aumento de los niveles de ácido úrico). Se observó un aumento en la prevalencia de gota de 2.9 a 5.2 por 1000 en el período de tiempo de 1990 a 1999, y la mayor parte del aumento se produjo en mayores de 65 años. Los ataques de gota son más comunes en mujeres después de la menopausia. En ciertos casos, la gota es una de las formas más comunes de artritis, que representa aproximadamente el 5 % de todos los casos de artritis. En ciertos casos, la

60

insuficiencia renal y la urolitiasis ocurren en 10-18 % de las personas con gota y son fuentes comunes de morbilidad y mortalidad por la enfermedad.

Causas principales

5 En la mayoría de los casos, la gota está asociada con hiperuricemia. En ciertos casos, las personas que padecen gota secretan aproximadamente 40 % menos de ácido úrico que las personas no gotosas para cualquier concentración plasmática de urato. En ciertos casos, los niveles de urato aumentan hasta alcanzar el punto de saturación. En ciertos casos, la precipitación de cristales de urato ocurre cuando se alcanza el punto de saturación. En ciertos casos, estos depósitos endurecidos y cristalizados (tofós) se forman en las articulaciones y la piel, causando inflamación de las articulaciones (artritis). En ciertos casos, los depósitos se realizan en el líquido articular (líquido sinovial) y/o en el revestimiento de la articulación (revestimiento sinovial). Las áreas comunes para estos depósitos son el dedo gordo del pie, los pies, los tobillos y las manos (las áreas menos comunes incluyen las orejas y los ojos). En ciertos casos, la piel alrededor de una articulación afectada se vuelve roja y brillante, y 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 no tratados causan daño permanente en las articulaciones y discapacidad. En ciertos casos, la deposición de urato en los de tejido conduce a: artritis inflamatoria aguda, artritis crónica, depósito de cristales de urato en el parénquima renal y urolitiasis. En ciertos casos, la incidencia de artritis gotosa aumenta 5 veces en individuos con niveles de urato en suero de 7 a 8.9 mg/dL y hasta 50 veces en individuos con niveles > 9 mg/dL (530µmol/L). En ciertos casos, los individuos con gota desarrollan insuficiencia renal y enfermedad renal en etapa terminal (es decir, "nefropatía gotosa"). En ciertos casos, la nefropatía gotosa se caracteriza por una nefropatía intersticial crónica, que se promueve por la deposición medular de urato monosódico.

25 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 el parénquima renal, urolitiasis (formación de cálculos en el tracto urinario) y nefrolitiasis (formación de cálculos renales). En ciertos casos, la gota secundaria ocurre en individuos con cáncer, particularmente leucemia, y aquellos con otros trastornos sanguíneos (por ejemplo, policitemia, metaplasia mieloide, etc.).

30 Síntomas

En ciertos casos, los ataques de gota se desarrollan muy rápidamente, con frecuencia el primer ataque ocurre por la noche. En ciertos casos, los síntomas incluyen dolor repentino y severo en las articulaciones y sensibilidad extrema en el área de la articulación, hinchazón de las articulaciones y piel roja o púrpura brillante alrededor de la articulación. En ciertos casos, los ataques son infrecuentes con una duración de 5-10 días, sin síntomas entre episodios. En ciertos casos, los ataques se vuelven más frecuentes y pueden durar más, especialmente si el trastorno no está controlado. En ciertos casos, los episodios dañan las articulaciones afectadas resultando en rigidez, hinchazón, movimiento limitado y/o dolor persistente de leve a moderado.

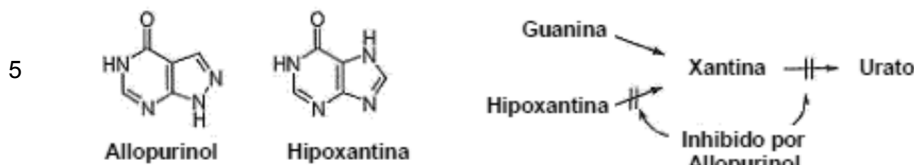
40 Tratamiento

En ciertos casos, la gota se trata mediante la reducción de la producción de ácido úrico. En ciertos casos, la gota se trata mediante el aumento de la excreción de ácido úrico. En ciertos casos, la gota se trata con URAT 1, xantina oxidasa, xantina dehidrogenasa, xantina oxidoreductasa, un inhibidor de la purina nucleósido fosforilasa (PNP), un inhibidor del transportador de ácido úrico (URAT), un inhibidor del transportador de glucosa (GLUT), un inhibidor de GLUT-9, una familia de portadores de soluto 2 (transportador de glucosa facilitado), inhibidor del miembro 9 (SLC2A9), un transportador de anión orgánico (OAT) un inhibidor de OAT-4, o combinaciones de estos. 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) prevenir futuros ataques y daños en las articulaciones. En ciertos casos, los ataques de gota se tratan con éxito mediante una combinación de tratamientos. En ciertos casos, la gota es una de las formas más tratables de artritis.

55 *i) Tratamiento del ataque de gota.* En ciertos casos, el dolor y la inflamación asociados con un ataque agudo de gota pueden abordarse con medicamentos como el acetaminofén, los esteroides, los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) o la colchicina. En ciertos casos, la medicación adecuada controla la gota dentro de las 12 a 24 horas y el tratamiento se detiene después de unos días. En ciertos casos, la medicación se usa junto con el reposo, el aumento de la ingesta de líquidos, paquetes de hielo, elevación y/o la protección de las áreas afectadas. En ciertos casos, los tratamientos mencionados anteriormente no previenen los ataques recurrentes y no afectan los trastornos subyacentes del metabolismo anormal del ácido úrico.

60 *ii) Prevenir futuros ataques.* En ciertos casos, la reducción de los niveles séricos de ácido úrico por debajo del nivel de saturación es el objetivo para prevenir futuros ataques de gota. En algunos casos, esto se logra disminuyendo la producción de ácido úrico (por ejemplo, allopurinol) o aumentando la excreción de ácido úrico con agentes uricosúricos (por ejemplo, probenecid, sulfipirazona, benzbromarona).

65 En ciertos casos, el *allopurinol* inhibe la formación de ácido úrico, lo que resulta en una reducción en los niveles de ácido úrico tanto en el suero como en la orina y se vuelve completamente efectivo después de 2 a 3 meses.



10

En ciertos casos, el allopurinol es un análogo estructural de la hipoxantina (que difiere solamente en la transposición de los átomos de carbono y nitrógeno en las posiciones 7 y 8), que inhibe la acción de la xantina oxidasa, la enzima responsable de la conversión de hipoxantina en xantina, y xantina a ácido úrico. En ciertos casos, éste se metaboliza al análogo de xantina correspondiente, aloxantina (oxipurinol), que también es un inhibidor de la xantina oxidasa. En ciertos casos, la aloxantina, aunque es más potente para inhibir la xantina oxidasa, es menos aceptable desde el punto de vista farmacéutico debido a la baja biodisponibilidad oral. En ciertos casos, se han notificado reacciones fatales debido a hipersensibilidad, supresión de la médula ósea, hepatitis y vasculitis con allopurinol. En ciertos casos, la incidencia de efectos secundarios puede sumar 20 % de todas las personas tratadas con el medicamento. El tratamiento de los trastornos del metabolismo del ácido úrico no ha evolucionado significativamente en las dos décadas siguientes desde la introducción del allopurinol.

En ciertos casos, los *agentes uricosúricos* (por ejemplo, probenecid, sulfinpirazona y benzbromarona) aumentan la excreción de ácido úrico. En ciertos casos, probenecid causa un aumento en la secreción de ácido úrico por los túbulos renales y, cuando se usa crónicamente, moviliza las reservas corporales de urato. En ciertos casos, el 25-50 % de las personas tratadas con probenecid no logran reducir los niveles séricos de ácido úrico < 6 mg/dL. En ciertos casos, la insensibilidad a probenecid es el resultado de la intolerancia a medicamentos, la ingestión concomitante de salicilato y la insuficiencia renal. En ciertos casos, un tercio de las personas desarrollan intolerancia a probenecid. En ciertos casos, la administración de agentes uricosúricos también produce cálculos urinarios, obstrucción gastrointestinal, ictericia y anemia.

Plumbismo o "Gota Saturnina"

En ciertos casos, la exposición excesiva al plomo (envenenamiento por plomo o plumbismo) produce "gota saturnina", una hiperuricemia inducida por el plomo debido a la inhibición del plomo del transporte tubular de urato que causa una disminución de la excreción renal de ácido úrico. En ciertos casos, más del 50 % de las personas que padecen nefropatía por plomo padecen gota. En ciertos casos, los ataques agudos de gota saturnina ocurren en la rodilla con más frecuencia que el dedo gordo del pie. En ciertos casos, la enfermedad renal es más frecuente y más severa en la gota saturnina que en la gota primaria. En ciertos casos, el tratamiento consiste en excluir al individuo de una mayor exposición al plomo, el uso de agentes quelantes para eliminar el plomo y el control de la artritis gotosa aguda y la hiperuricemia. En ciertos casos, la gota saturnina se caracteriza por ataques menos frecuentes que la gota primaria. En ciertos casos, la gota asociada al plomo ocurre en mujeres premenopáusicas, una ocurrencia poco común en la gota no asociada al plomo.

Síndrome de Lesch-Nyhan

En ciertos casos, el síndrome de Lesch-Nyhan (LNS o síndrome de Nyhan) afecta aproximadamente a uno de cada 100.000 nacidos vivos. En ciertos casos, el LNS es causado por una deficiencia genética de la enzima hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT). En ciertos casos, LNS es una enfermedad recesiva ligada a X. En ciertos casos, LNS está presente en el nacimiento en bebés varones. En ciertos casos, el trastorno provoca una gota grave, control muscular deficiente y retraso mental moderado, que aparece en el primer año de vida. En ciertos casos, el trastorno también resulta en comportamientos de automutilación (por ejemplo, morderse los labios y los dedos, golpearse la cabeza) a partir del segundo año de vida. En ciertos casos, el trastorno también produce hinchazón en forma de gota en las articulaciones y problemas renales graves. En ciertos casos, el trastorno que lleva a los síntomas neurológicos incluye muecas faciales, retorcimientos involuntarios y movimientos repetitivos de brazos y piernas similares a los que se observan en la enfermedad de Huntington. El pronóstico para individuos con LNS es pobre. En ciertos casos, la esperanza de vida de un individuo no tratado con LNS es inferior a aproximadamente 5 años. En ciertos casos, la esperanza de vida de un individuo tratado con LNS es mayor que aproximadamente 40 años de edad.

Hiperuricemia y otras enfermedades

En ciertos casos, la hiperuricemia se encuentra en individuos con enfermedad cardiovascular (ECV) y/o enfermedad renal. En ciertos casos, la hiperuricemia se encuentra en individuos con prehipertensión, hipertensión, aumento de la reabsorción de sodio proximal, microalbuminuria, proteinuria, enfermedad renal, obesidad, hipertrigliceridemia, colesterol de lipoproteínas de baja densidad, hiperinsulinemia, hiperleptinemia, hipoadiponectinemia, enfermedad arterial periférica, carótida y coronaria, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca congénita, apoplejía, síndrome de lisis

tumoral, disfunción endotelial, estrés oxidativo, niveles elevados de renina, niveles elevados de endotelina y/o niveles elevados de la proteína C reactiva. En ciertos casos, la hiperuricemia se encuentra en individuos con obesidad (por ejemplo, obesidad central), presión arterial alta, hiperlipidemia y/o alteración de la glucosa en ayunas. En ciertos casos, la hiperuricemia se encuentra en personas con síndrome metabólico. En ciertos casos, la artritis gotosa es indicativa de un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio. En algunas modalidades, la administración de los compuestos descritos en la presente descripción a un individuo es útil para disminuir la probabilidad de un evento clínico asociado con una enfermedad o afección relacionada con hiperuricemia, que incluye, entre otros, prehipertensión, hipertensión, reabsorción de sodio proximal aumentada, microalbuminuria, proteinuria, enfermedad renal, obesidad, hipertrigliceridemia, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, hiperinsulinemia, hiperleptinemia, hipoadiponectinemia, enfermedad arterial periférica, carótida y coronaria, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca congénita, apoplejía, síndrome de lisis tumoral, disfunción endotelial, estrés oxidativo, elevación de niveles de renina, niveles elevados de endotelina y/o niveles elevados de proteína C reactiva.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula I para usar en el tratamiento o prevención de una afección caracterizada por niveles anormales de ácido úrico en el tejido u órgano en un individuo. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula I para su usar en donde la afección es gota, un ataque recurrente de gota, artritis gotosa, hiperuricemia, hipertensión, una enfermedad cardiovascular, enfermedad coronaria, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Kelley-Seegmiller, enfermedad renal, piedras renales, insuficiencia renal, inflamación articular, artritis, urolitiasis, plomería, hiperparatiroidismo, psoriasis, sarcoidosis, deficiencia de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT) o una combinación de las mismas. Otra modalidad proporciona el método en donde la afección es gota.

Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula I para su uso que comprende además administrar un segundo agente eficaz para el tratamiento de la gota. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula I para usar en donde el segundo agente es un inhibidor de URAT 1, un inhibidor de xantina oxidasa, una xantina deshidrogenasa, un inhibidor de xantina oxidorreductasa o combinaciones de los mismos. Otra modalidad proporciona el método en donde el segundo agente es allopurinol, febuxostat, FYX-051 o combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción se administran a un individuo que padece una enfermedad o afección que requiere tratamiento con un compuesto que es un diurético. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción se administran a un individuo que padece una enfermedad o afección que requiere tratamiento con un compuesto que es un diurético, en el que el diurético provoca la retención renal de urato. En algunas modalidades, la enfermedad o afección es insuficiencia cardíaca congestiva o hipertensión esencial.

En algunas modalidades, la administración de los compuestos descritos en la presente descripción a un individuo es útil para mejorar la motilidad o mejorar la calidad de vida.

En algunas modalidades, la administración de los compuestos descritos en la presente descripción a un individuo es útil para tratar o disminuir los efectos secundarios del tratamiento del cáncer.

En algunas modalidades, la administración de los compuestos descritos en la presente descripción a un individuo es útil para disminuir la toxicidad renal del cisplatino.

45 Kits

Los compuestos, composiciones y métodos descritos en la presente descripción proporcionan kits para el tratamiento de trastornos, tales como los descritos en la presente descripción. Estos kits comprenden un compuesto, compuestos o composiciones descritos en la presente descripción en un recipiente y, opcionalmente, instrucciones que enseñan el uso del kit de acuerdo con los diversos métodos y enfoques descritos en la presente descripción. Dichos kits también pueden incluir información, tal como referencias de literatura científica, materiales de inserción de paquetes, resultados de ensayos clínicos, y/o resúmenes de estos y similares, que indican o establecen las actividades y/o ventajas de la composición, y/o que describen dosificación, administración, efectos secundarios, interacciones medicamentosas u otra información útil para el proveedor de atención médica. Tal información puede basarse en los resultados de varios estudios, por ejemplo, estudios que usan animales experimentales que involucran modelos in vivo y estudios basados en ensayos clínicos en humanos. Los estuches descritos en la presente descripción se pueden proporcionar, comercializar y/o promover a proveedores de salud, que incluyen médicos, enfermeras, farmacéuticos, funcionarios con formulario, y similares. En algunas modalidades, los kits también pueden comercializarse directamente al consumidor.

Los compuestos descritos en la presente descripción pueden usarse para diagnóstico y como reactivos de investigación. Por ejemplo, los compuestos descritos en la presente descripción, solos o en combinación con otros compuestos, pueden usarse como herramientas en análisis diferenciales y/o combinatorios para elucidar los patrones de expresión de genes expresados dentro de células y tejidos. Como un ejemplo no limitante, los patrones de expresión dentro de células o tejidos tratados con uno o más compuestos se comparan con células de control o tejidos no tratados con compuestos y los patrones producidos se analizan para niveles diferenciales de expresión génica, cuando pertenecen, por ejemplo, a asociación de la enfermedad, vía de señalización, localización celular, nivel de expresión, tamaño,

estructura o función de los genes examinados. Estos análisis pueden realizarse en células estimuladas o no estimuladas y en presencia o ausencia de otros compuestos que afectan los patrones de expresión.

Además de ser útiles para el tratamiento humano, 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 preferidos, incluyen caballos, perros y gatos.

Los ejemplos y preparaciones proporcionados a continuación ilustran y ejemplifican los compuestos de la presente invención y métodos para preparar tales compuestos. Debe entenderse que el alcance de la presente invención no se limita en modo alguno por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones. En los ejemplos siguientes, las moléculas con un único centro quiral, a menos que se indique lo contrario, existen como una mezcla racémica. Esas moléculas con dos o más centros quirales, a menos que se indique lo contrario, existen como una mezcla racémica de diastereómeros. Los enantiómeros/diastereómeros individuales se pueden obtener por métodos conocidos por los expertos en la técnica.

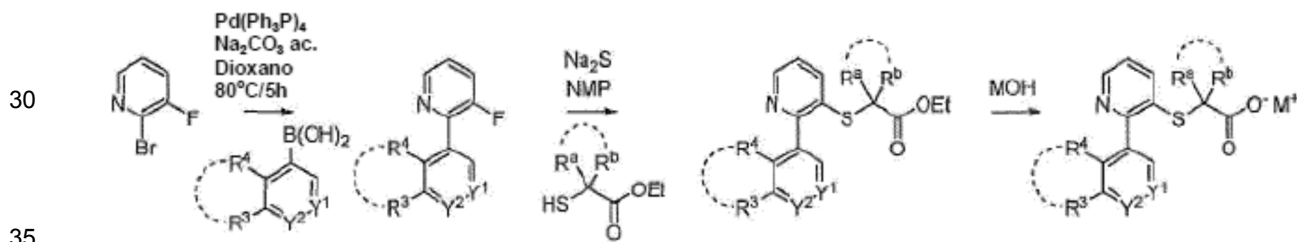
EJEMPLOS

I. Síntesis químicas

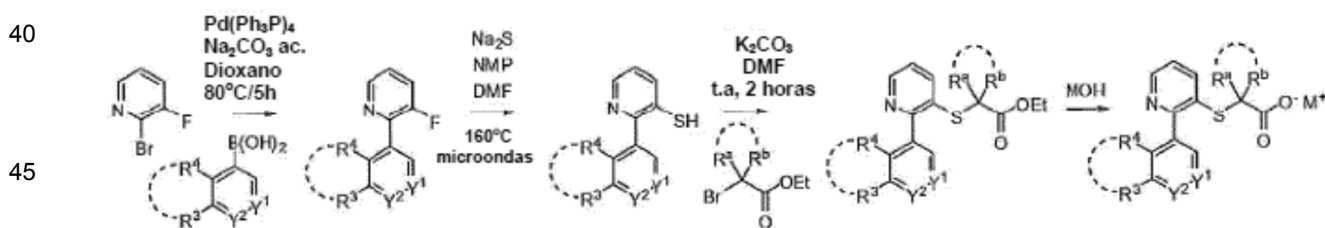
Ejemplo 1: Preparación de los compuestos de la Fórmula (I-A)

Los compuestos de la Fórmula (I-A) pueden prepararse de acuerdo con los esquemas generales que se muestran a continuación:

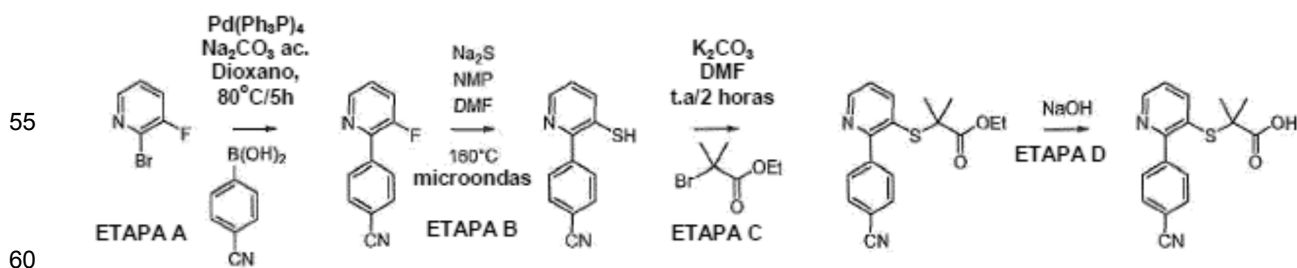
Esquema I-A-a:



Esquema I-A-b:



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



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

Una mezcla de 2-bromo-3-fluoropiridina (1.05g, 6.0mmol), ácido 4-cianofenilborónico (0.882g, 6.0 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.138g, 0.12mmol), y solución de carbonato de sodio acuosa (2M, 6mL), en dioxano (6mL) se desgasificó por 15 minutos. La mezcla se selló, se calentó a 80 °C durante 12 horas, se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró y se purificó por cromatografía para producir 4-(3-fluoropiridin-2-il) benzonitrilo (1.16 g, 89 %).

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

Una mezcla de 4-(3-fluoropiridin-2-il)benzonitrilo (0.198g, 1.0mmol), Na₂S (0.39g, 5mmol), N-metilmorfolina (0.5mL) y DMF (2mL) se calentó hasta 160°C bajo irradiación de microondas por 30 minutos. Una vez completada la reacción, la mezcla se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó por cromatografía para producir 4-(3-mercaptopiridin-2-il)benzonitrilo (0.18g, 85%).

Etapa C: Etil 2-(2-(4-cianofenil)piridin-3-iltio)-2-metilpropanoato

Una mezcla de 4-(3-mercaptopiridin-2-il)benzonitrilo (0.18g, 0.85mmol), etil 2-bromo-2-metilpropanoato (0.195g, 1mmol), y K₂CO₃ (0.138g, 1.0mmol) en DMF (2mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó por cromatografía para producir etil 2-(2-(4-cianofenil)piridin-3-iltio)-2-metilpropanoato (0.137g, 49 %).

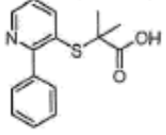
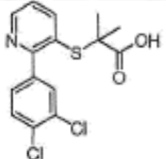
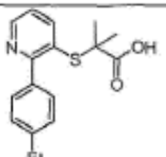
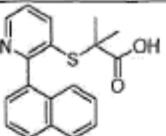
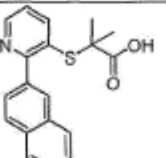
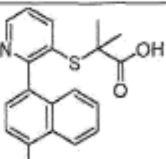
Etapa D: Ácido 2-(2-(4-cianofenil)piridin-3-iltio)-2-metilpropanoico

Una mezcla de etil 2-(2-(4-cianofenil)piridin-3-iltio)-2-metilpropanoato (0.137g, 0.42mmol), solución acuosa de hidróxido de sodio (1M, 1mL) y metanol (2mL) se agitó a 60°C por 12 horas. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el metanol, se acidificó y se filtró para obtener ácido 2-(2-(4-cianofenil)piridin-3-iltio)-2-metilpropanoico como un polvo blanco (0.121 g, 96 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) 12.72 (bs, COOH), 8.71 ((d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.04 (dd, *J* = 6.4, 3.2 Hz, 1H), 1.22 (s, 6H).
m/z (M+1) 298.99

Ejemplos 1B-1V

Los compuestos en la tabla a continuación se preparan de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1A.

Ejemplo	Estructura
1B	
1C	
1D	
1E	
1F	
1G	

1H	
1I	
1J	
1K	
1L	
1M	
1N	
1O	
1P	

1Q	
1R	
1S	
1T	
1U	
1V	
1W	

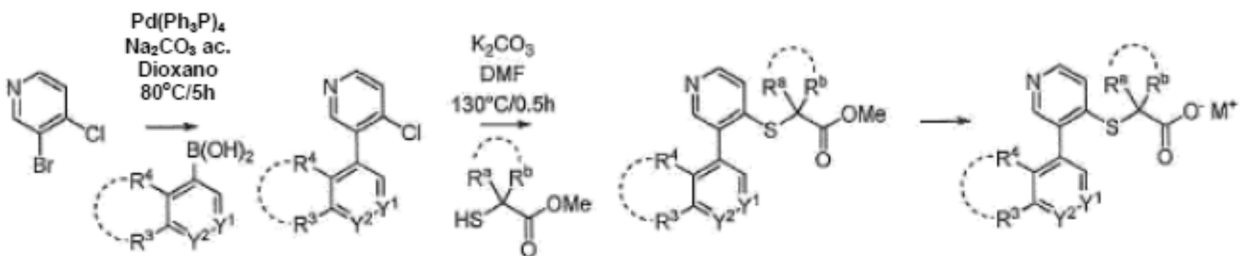
Ejemplo 2: Preparación de los compuestos de la Fórmula (I-B)

Los compuestos de la Fórmula (IB) se pueden preparar de acuerdo con los esquemas generales que se muestran a continuación:

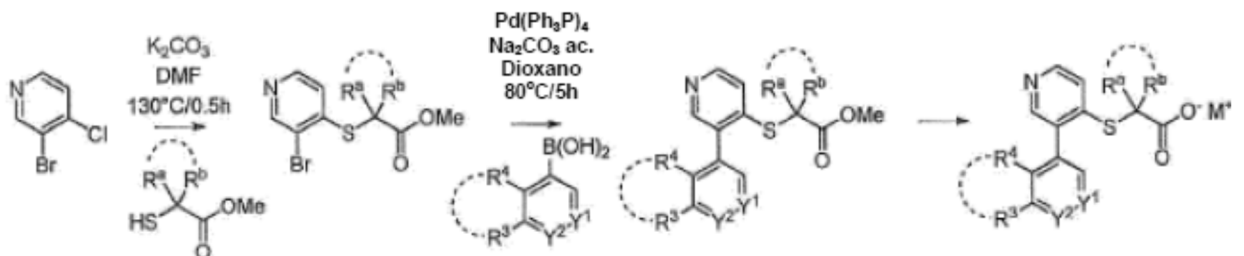
Esquema I-B-a:



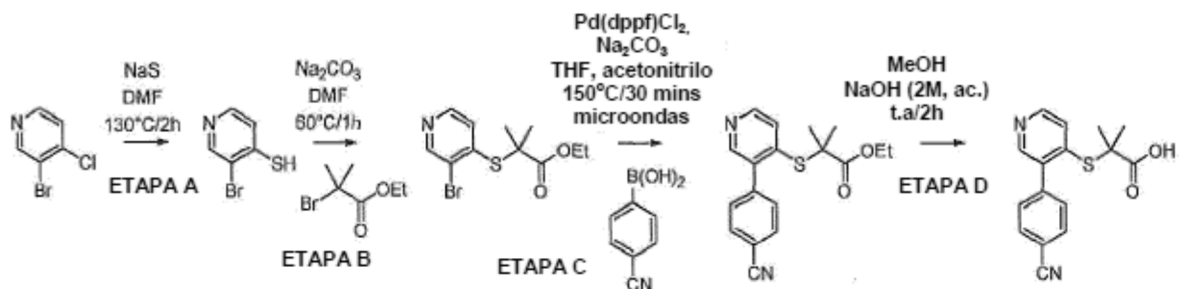
Esquema I-B-b:



Esquema I-B-c:



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



Etapa A: 3-Bromopiridina-4-tiol

Una mezcla de 3-bromo-4-cloropiridina (10.0g, 52mmol) y sulfuro de sodio (12.2g, 156mmol) en DMF (100mL) se agitó a 130°C por 2 horas. Mientras la reacción se enfriaba en un baño de agua helada, se añadió HCl acuoso (6 N, 45 ml) gota a gota con agitación rigurosa. La pasta amarilla resultante se concentró usando evaporación rotatoria en un baño de agua (80 °C) hasta sequedad. El sólido amarillo resultante se extrajo con metanol (4x50 ml) y los extractos combinados se concentraron para dar un sólido amarillo (9.5 g, 96 %).

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

Una mezcla de 3-bromopiridina-4-tiol (Etapa A, 4.75g, 25mmol), etil 2-bromoisobutirato (9.75g, 50mmol), y carbonato de sodio (7.95g, 75mmol) en DMF (50mL) se agitó a 60°C por 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2x100 ml) y cloruro de sodio saturado (100 ml). Los lavados acuosos se volvieron a extraer con acetato de etilo (2x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y se purificaron por cromatografía de fase normal (un gradiente de 0-25 % de acetato de etilo en hexano) para producir etil 2-(3-bromopiridin-4-iltio)-2-metilpropanoato como un aceite amarillo pálido (6.6 g, 88 %).

Etapa C: Etil 2-(3-(4-cianofenil)piridin-4-iltio)-2-metilpropanoato

A una mezcla de ácido 4-cianofenilborónico (49 mg, 0.33 mmol) y Pd (dppf) Cl₂ (9 mg, 5 % molar) se añadió una solución de etil 2-(3-bromopiridin-4-iltio)-2-metilpropanoato recién purificado de (Etapa B, 67 mg, 0.22 mmol) en THF (1 ml), acetonitrilo (0.5 ml) y carbonato de sodio (1 M acuoso, 0.5 ml). La mezcla resultante se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno durante 1 minuto, y luego se calentó a 150 °C durante 30 minutos bajo irradiación de microondas. La mezcla se cargó en un cartucho de carga ISCO de 5 g y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo 0-100 % en hexano en una columna ISCO de 12 g para producir etil 2-(3-(4-cianofenil)piridin-4-iltio)-2-metilpropanoato (0.049 g, 70 %).

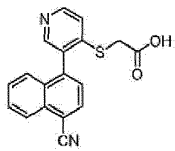
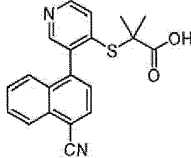
Etapa D: Ácido 2-(3-(4-cianofenil)piridin-4-iltio)-2-metilprapanoico

A etil 2-(3-(4-cianofenil)piridin-4-iltio)-2-metilpropanoato (Etapa C, 49 mg, 0.15 mmol) se añadió metanol (0.8mL), hidróxido de sodio (2 M acuoso, 0.8 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. El volumen se redujo (~0.8 ml) por evaporación rotativa. Al residuo se añadió HCl (6 N acuoso) con agitación hasta que el pH alcanzó 6, dando como resultado la formación de un precipitado blanco, que se aisló por filtración. El sólido se lavó con agua (6x1 ml), se secó al aire durante 1 hora y se secó al vacío (P₂O₅) durante la noche para dar un polvo blanco (28 mg, 64 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.46 (s, 6 H) 7.44 (d, *J*=5.39 Hz, 1 H) 7.60 - 7.70 (m, 2 H) 7.98 (d, *J*=8.29 Hz, 2 H) 8.44 (s, 1 H) 8.56 (d, *J*=5.18 Hz, 1 H) 13.14 (br. s., 1 H).
MS (m/z), M+1, 299.

Ejemplos 2B-2JJJ

Los compuestos en la tabla a continuación se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2A.

Ejemplo	Estructura	¹ H NMR δ ppm (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	MS (m/z) M+1
2B		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 25 °C) 8.77 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.68-7.80 (m, 3H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H).	321.07
2C		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 25 °C) 13.22 (bs, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.34-8.39 (m, 2H), 8.02 (dd, <i>J</i> = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.74-7.79 (m, 2H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.44-7.53 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.54 (s, 3H).	349.14

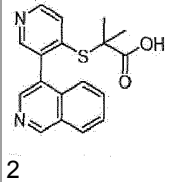
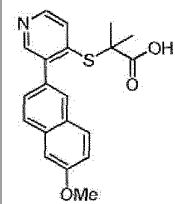


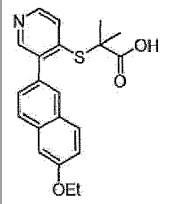
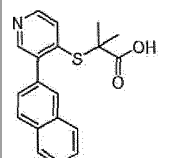

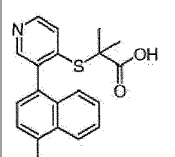
ES 2 673 426 T3

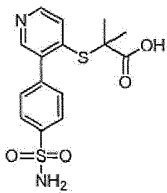
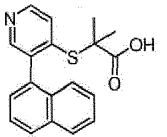
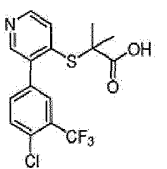
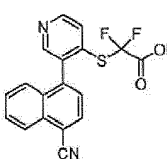
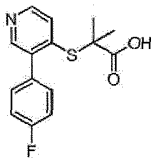
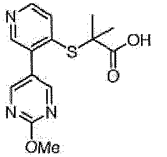
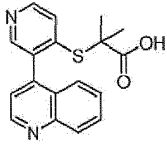
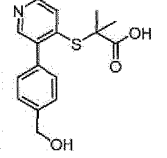
2D		0.37 - 0.49 (m, 2 H) 0.49 - 0.60 (m, 2 H) 1.50 (s, 6 H) 2.12 - 2.27 (m, 1 H) 7.50 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 7.68 (d, $J=8.09$ Hz, 2 H) 7.93 (d, $J=8.29$ Hz, 2 H) 8.08 (br. s., 1 H) 8.51 (s, 1 H) 8.60 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)	393
2E		1.58 (s, 6 H) 4.32 (s, 3 H) 6.82 - 6.87 (m, 1 H) 6.89 (d, $J=2.07$ Hz, 1 H) 6.91 - 6.96 (m, 1 H) 7.38 - 7.41 (m, 1 H) 7.41 - 7.42 (m, 1 H) 7.54 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.31 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)	318
2F		1.46 (s, 6 H) 7.51 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 7.66 - 7.77 (m, 1 H) 7.87 (ddd, $J=8.34, 6.89, 1.55$ Hz, 1 H) 8.11 (t, $J=8.60$ Hz, 2 H) 8.46 (d, $J=2.07$ Hz, 1 H) 8.55 - 8.65 (m, 2 H) 8.94 (d, $J=2.28$ Hz, 1 H) 13.16 (s, 1 H)	325
2G		1.56 (s, 6 H) 7.21 (dd, $J=8.81, 2.38$ Hz, 1 H) 7.31 (d, $J=2.49$ Hz, 1 H) 7.48 (dd, $J=8.40, 1.76$ Hz, 1 H) 7.60 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 7.85 (t, $J=8.29$ Hz, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 8.38 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)	313
2H		1.40 (d, $J=8.50$ Hz, 6 H) 7.49 - 7.55 (m, 2 H) 7.58 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 7.72 (d, $J=7.88$ Hz, 1 H) 7.88 (dd, $J=8.50, 7.26$ Hz, 1 H) 8.14 (d, $J=8.50$ Hz, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 8.58 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.97 (dd, $J=4.15, 1.66$ Hz, 1 H)	325
2I		1.58 (s, 6 H) 4.29 - 4.35 (m, 3 H) 6.81 - 6.87 (m, 1 H) 6.89 (d, $J=2.07$ Hz, 1 H) 6.91 - 6.97 (m, 1 H) 7.54 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.31 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)	332
2J		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 25 °C) 13.30 (bs, 1H), 8.74 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.71-7.77 (m, 2H), 7.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.78-2.92 (m, 2H), 2.14-2.22 (m, 2H), 1.92-2.04 (m, 2H).	360.93
2K		1.31 (t, $J=7.57$ Hz, 3 H) 1.57 (s, 6 H) 2.74 (q, $J=7.53$ Hz, 2 H) 7.28 - 7.36 (m, 4 H) 7.57 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H) 8.25 (br. s., 1 H) 8.34 (d, $J=4.35$ Hz, 1 H)	301

ES 2 673 426 T3

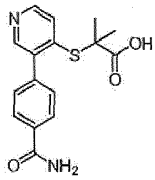
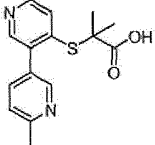
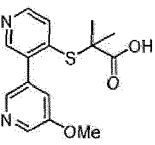
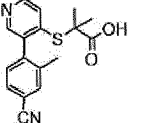
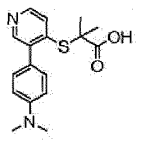
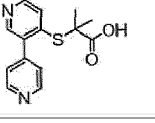
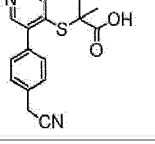
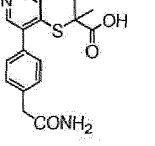
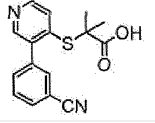
2L		1.44 - 1.56 (m, 6 H) 7.35 - 7.39 (m, 1 H) 7.73 - 7.79 (m, 2 H) 7.79 - 7.86 (m, 1 H) 8.25 (d, $J=7.05$ Hz, 2 H) 8.42 (d, $J=6.01$ Hz, 1 H) 8.45 - 8.50 (m, 1 H) 9.35 (s, 1 H)	325
2M		1.58 (s, 6 H) 7.58 (dd, $J=7.57, 5.08$ Hz, 1 H) 7.68 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) 7.98 (dt, $J=7.88, 1.87$ Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.36 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.56 - 8.65 (m, 2 H)	275
2N		1.58 (s, 6 H) 7.60 - 7.70 (m, 3 H) 7.79 (d, $J=8.09$ Hz, 2 H) 8.22 (s, 1 H) 8.35 (d, $J=5.60$ Hz, 6 H)	342
2O		1.42 (s, 6 H) 7.42 (d, $J=8.50$ Hz, 2 H) 7.54 (d, $J=8.50$ Hz, 2 H) 7.77 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.31 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)	308
2P		1.57 (s, 6 H) 7.36 - 7.44 (m, 2 H) 7.45 - 7.54 (m, 2 H) 7.60 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 8.37 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)	308
2Q		1.57 (s, 6 H) 2.56 (s, 3 H) 7.30 - 7.40 (m, 4 H) 7.59 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.33 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)	320
2R		1.56 (s, 6 H) 7.35 - 7.44 (m, 2 H) 7.44 - 7.52 (m, 3 H) 7.56 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 8.39 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H)	274
2S		1.58 (s, 6 H) 7.37 (dd, $J=8.29, 2.07$ Hz, 1 H) 7.57 - 7.67 (m, 3 H) 8.27 (s, 1 H) 8.38 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H)	342
2T		1.56 (s, 6 H) 4.00 (s, 3 H) 6.93 (dd, $J=8.50, 0.62$ Hz, 1 H) 7.58 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H) 7.77 (dd, $J=8.71, 2.49$ Hz, 1 H) 8.13 - 8.19 (m, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 8.43 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H)	305

ES 2 673 426 T3


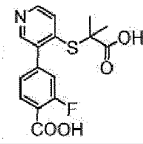
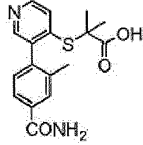
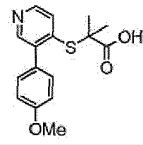
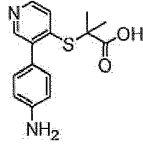
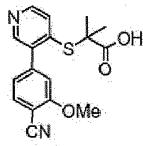
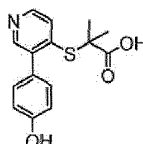

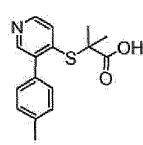
2U	 2	1.51 (d, $J=8.71$ Hz, 6 H) 7.48 (d, $J=7.67$ Hz, 1 H) 7.68 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) 7.78 - 7.83 (m, 2 H) 8.22 - 8.30 (m, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 8.57 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 9.38 (s, 1 H)	325
2V		1.57 (s, 6 H) 3.94 - 4.00 (m, 3 H) 7.20 (dd, $J=9.02, 2.59$ Hz, 1 H) 7.32 (d, $J=2.49$ Hz, 1 H) 7.51 (dd, $J=8.40, 1.76$ Hz, 1 H) 7.65 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) 7.78 - 7.91 (m, 3 H) 8.28 (s, 1 H) 8.32 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H)	354
2W		1.59 (s, 6 H) 7.24 (ddd, $J=6.27, 4.20, 1.97$ Hz, 1 H) 7.32 - 7.46 (m, 2 H) 7.62 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.32 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H)	310
2X		1.46 - 1.57 (m, 6 H) 7.31 (dd, $J=10.37, 7.88$ Hz, 1 H) 7.35 - 7.46 (m, 2 H) 7.49 - 7.58 (m, 1 H) 7.59 - 7.68 (m, 1 H) 7.74 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) 8.14 - 8.25 (m, 2 H) 8.43 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)	342
2Y		1.51 (t, $J=6.95$ Hz, 3 H) 1.56 (s, 6 H) 4.22 (q, $J=6.98$ Hz, 2 H) 7.21 (dd, $J=8.81, 2.38$ Hz, 1 H) 7.31 (d, $J=2.49$ Hz, 1 H) 7.48 (dd, $J=8.40, 1.76$ Hz, 1 H) 7.60 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 7.85 (t, $J=8.29$ Hz, 2 H) 8.34 - 8.42 (m, 2 H)	368
2Z		1.58 (s, 6 H) 7.52 - 7.61 (m, 3 H) 7.68 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) 7.88 - 7.99 (m, 4 H) 8.27 (s, 1 H) 8.32 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H)	324
2AA		1.51 (d, $J=15.76$ Hz, 6 H) 7.30 (d, $J=7.46$ Hz, 1 H) 7.40 (d, $J=8.29$ Hz, 1 H) 7.54 (td, $J=7.62, 1.14$ Hz, 1 H) 7.64 - 7.72 (m, 2 H) 7.94 (d, $J=7.67$ Hz, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 8.35 (d, $J=8.50$ Hz, 1 H) 8.50 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H)	402,404
2BB		1.50 (d, $J=17.41$ Hz, 6 H) 2.78 (s, 3 H) 7.27 (d, $J=7.26$ Hz, 1 H) 7.32 - 7.40 (m, 1 H) 7.40 - 7.48 (m, 2 H) 7.58 (t, $J=7.15$ Hz, 1 H) 7.67 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) 8.13 (d, $J=8.29$ Hz, 1 H) 8.25 (s, 1 H) 8.45 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H)	338

2CC		1.57 (s, 6 H) 7.57 - 7.67 (m, 3 H) 7.97 - 8.06 (m, 2 H) 8.28 (s, 1 H) 8.39 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)	353
2DD		1.41 - 1.52 (m, 6 H) 7.30 - 7.46 (m, 3 H) 7.45 - 7.60 (m, 2 H) 7.70 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) 7.95 (t, $J=7.57$ Hz, 2 H) 8.20 (s, 1 H) 8.40 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H)	324
2EE		1.69 (s, 6 H) 7.70 - 7.78 (m, 1 H) 7.79 - 7.87 (m, 2 H) 7.91 (d, $J=2.07$ Hz, 1 H) 8.52 (s, 1 H) 8.59 (d, $J=6.22$ Hz, 1 H)	376
2FF		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 25 °C) 8.81 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.33 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.85-7.98 (m, 2H), 7.79 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H).	356.88
2GG		1.48 (s, 6 H) 7.30 - 7.37 (m, 2 H) 7.39 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H) 7.42 - 7.49 (m, 2 H) 8.38 (s, 1 H) 8.50 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)	292
2HH		1.49 (s, 6 H) 3.18 (s, 3 H) 7.57 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.60 (s, 1 H) 8.64 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) 8.72 (s, 2 H)	306
2II		1.37 (d, $J=4.98$ Hz, 6 H) 7.38 - 7.45 (m, 2 H) 7.59 (ddd, $J=8.29, 6.9-5, 1.14$ Hz, 1 H) 7.82 (ddd, $J=8.34, 6.89, 1.35$ Hz, 1 H) 7.91 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.13 (d, $J=7.88$ Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.48 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 9.00 (d, $J=4.35$ Hz, 1 H)	325
2JJ		1.49 (s, 6 H) 4.59 (s, 2 H) 7.33 - 7.37 (m, 2 H) 7.38 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 7.40 - 7.46 (m, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 8.47 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)	304

ES 2 673 426 T3

2KK		1.54 (s, 6 H) 7.48 - 7.57 (m, 4 H) 8.02 (d, $J=8.29$ Hz, 2 H) 8.18 (br. s., 1 H) 8.50 (s, 1 H) 8.62 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H)
2LL		1.47 (s, 6 H) 7.50 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 7.55 (d, $J=7.88$ Hz, 1 H) 7.96 (d, $J=6.43$ Hz, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 8.54 - 8.61 (m, 2 H)
2MM		1.59 (s, 6 H) 3.97 (s, 3 H) 7.72 (d, $J=6.01$ Hz, 1 H) 7.84 (d, $J=1.66$ Hz, 1 H) 8.43 (d, $J=1.66$ Hz, 1 H) 8.57 (d, $J=2.70$ Hz, 1 H) 8.71 (s, 1 H) 8.77 (d, $J=6.01$ Hz, 1 H)
2NN		1.51 (d, $J=4.98$ Hz, 6 H) 2.10 (s, 3 H) 7.35 (d, $J=7.88$ Hz, 1 H) 7.43 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 7.78 (d, $J=7.88$ Hz, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 8.55 (d, $J=4.77$ Hz, 1 H)
200		1.43 (s, 6 H) 2.97 (s, 6 H) 6.80 (d, $J=8.71$ Hz, 2 H) 7.22 (d, $J=8.71$ Hz, 2 H) 7.62 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 8.25 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)
2PP		1.47 (s, 6 H) 7.43 - 7.50 (m, 3 H) 8.45 (s, 1 H) 8.57 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.70 (d, $J=5.80$ Hz, 2 H)
2RR		1.48 (s, 6 H) 4.15 (s, 2 H) 7.40 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 7.42 - 7.45 (m, 2 H) 7.45 - 7.50 (m, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.49 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)
2SS		1.50 (s, 6 H) 2.57 (s, 2 H) 6.98 (br. s., 1 H) 7.31 - 7.40 (m, 5 H) 7.59 (br. s., 1 H) 8.34 (s, 1 H) 8.47 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)
2TT		1.56 (s, 6 H) 7.61 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 7.66 - 7.72 (m, 1 H) 7.72 - 7.78 (m, 1 H) 7.80 - 7.88 (m, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 8.46 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H)

ES 2 673 426 T3

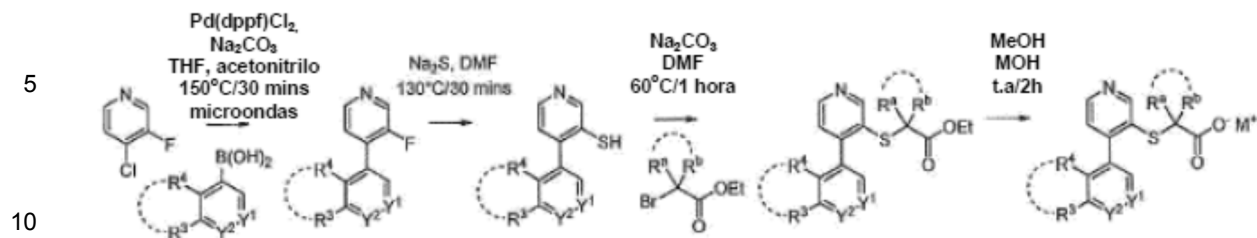
2UU		1.47 (s, 6 H) 7.37 (d, $J=8.50$ Hz, 2 H) 7.43 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 7.70 (d, $J=8.50$ Hz, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 8.49 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)	352
2VV		1.49 (s, 6 H) 7.31 (dd, $J=7.88, 1.45$ Hz, 1 H) 7.35 - 7.41 (m, 1 H) 7.43 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 7.71 - 7.79 (m, 2 H) 7.87 (br. s., 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.54 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)	335
2WW		1.51 (d, $J=5.80$ Hz, 6 H) 2.10 (s, 3 H) 7.20 (d, $J=7.88$ Hz, 1 H) 7.39 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.77 (dd, $J=7.88, 1.24$ Hz, 1 H) 7.84 (s, 1 H) 8.05 (s, 5 H) 8.25 (br. s., 1 H) 8.51 (br. s., 1 H)	331
2XX		1.47 (s, 6 H) 7.05 (d, $J=8.71$ Hz, 2 H) 7.33 (d, $J=8.71$ Hz, 2 H) 7.40 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 8.42 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)	304
2YY		1.43 (s, 6 H) 5.30 (br. s., 2 H) 6.63 (d, $J=8.50$ Hz, 2 H) 7.04 (d, $J=8.29$ Hz, 2 H) 7.67 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 8.19 (d, $J=5.39$ Hz, 6 H)	289
2ZZ		1.49 (s, 6 H) 3.99 (s, 3 H) 7.16 (dd, $J=7.88, 1.45$ Hz, 1 H) 7.30 (d, $J=1.04$ Hz, 1 H) 7.44 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 7.84 (d, $J=7.88$ Hz, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 8.56 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)	329
2AAA		1.49 (s, 6 H) 6.87 (d, $J=8.50$ Hz, 2 H) 7.21 (d, $J=8.50$ Hz, 2 H) 7.33 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 8.42 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 9.70 (s, 1 H) 13.14 (br. s., 1 H)	290
2BBB		1.45 (s, 6 H) 7.46 - 7.55 (m, 2 H) 7.69 (dd, $J=10.26, 1.14$ Hz, 1 H) 8.06 (t, $J=7.46$ Hz, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 8.56 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H)	317
2CCC		1.48 (s, 6 H) 2.39 (s, 3 H) 7.25 - 7.33 (m, 4 H) 7.36 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 8.46 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)	288

2DDD		1.43 (s, 6 H) 2.10 (s, 3 H) 7.31 (d, $J=8.50$ Hz, 2 H) 7.68 (d, $J=8.71$ Hz, 3 H) 8.19 (s, 1 H) 8.29 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 10.22 (s, 1 H)	331
2EEE		1.44 (s, 6 H) 3.33 (s, 3 H) 7.69 (d, $J=8.50$ Hz, 2 H) 7.73 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.03 (d, $J=8.29$ Hz, 2 H) 8.27 (s, 1 H) 8.40 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)	352
2FFF		1.46 (s, 6 H) 7.47 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H) 7.63 (dd, $J=7.98, 1.55$ Hz, 1 H) 7.87 (d, $J=1.45$ Hz, 1 H) 8.11 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 8.59 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H)	333
2GGG		1.48 (s, 6 H) 7.21 - 7.26 (m, 2 H) 7.35 - 7.41 (m, 2 H) 7.76 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.28 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)	306
2HHH		1.43 (s, 6 H) 7.48 - 7.54 (m, 2 H) 7.75 - 7.81 (m, 1 H) 7.88 (dd, $J=7.88, 1.24$ Hz, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 8.57 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H)	336
2III		1.42 (s, 6 H) 7.58 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 7.64 (t, $J=7.57$ Hz, 1 H) 7.85 (dd, $J=7.88, 1.24$ Hz, 1 H) 8.00 - 8.07 (m, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.57 (d, $J=4.98$ Hz, 1 H)	317
2JJJ		1.44 (s, 6 H) 7.44 - 7.53 (m, 2 H) 7.64 (s, 1 H) 7.75 - 7.86 (m, 2 H) 8.18 (br. s., 1 H) 8.44 (s, 1 H) 8.58 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)	335

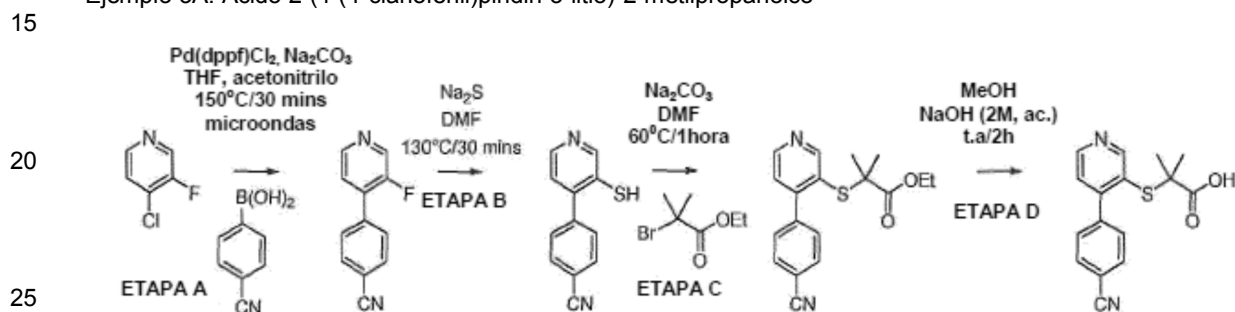
Ejemplo 3: Preparación de los compuestos de la Fórmula (I-C)

Los compuestos de la Fórmula (IC) se pueden preparar de acuerdo con el esquema general que se muestra a continuación:

Esquema I-C:



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



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

30

35

Ácido 4-cianofenilborónico (1.77 g, 12 mmol) y Pd (dppf) Cl₂(400 mg, 5 % mol) se pesaron en un vial de reacción de microondas de 20 ml. Se añadió una solución de 4-cloro-3-fluoropiridina (1.31 g, 10 mmol) en THF (6 ml), acetonitrilo (6 ml) y solución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0.8 mL). La suspensión resultante se desgasificó burbujando N₂ durante 1 min. La mezcla se calentó después a 150 °C durante 30 minutos bajo irradiación de microondas. La mezcla se cargó en un cartucho de carga ISCO de 5 g y se eluyó con un gradiente de 0-80 % de acetato de etilo en hexano en una columna de 40 g de ISCO para producir etil 2-(4-(4-cianofenil)piridin-3-iltio)-2-metilpropanoato como un polvo blanco (1.08 g, 54 %).

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

40

45

Una mezcla de 4-(3-fluoropiridin-4-il)benzonitrilo (1.08g, 5.4mmol) y sulfuro de sodio (0.84g, 10.8mmol) en DMF (20mL) se agitó a 130°C por 0.5 horas. Mientras la reacción se enfriaba en un baño de agua con hielo, se añadió HCl acuoso (6N, 2.5 mL) gota a gota con agitación rigurosa. La pasta amarilla resultante se concentró usando evaporación rotatoria en un baño de agua (80 °C) hasta sequedad. El sólido amarillo resultante se extrajo con metanol (4x20 mL). Los extractos combinados se concentraron a sequedad para dar un sólido amarillo (1.1 g, 96 %).

Etapa C: Etil 2-(4-(4-cianofenil)piridin-3-iltio)-2-metilpropanoato

50

55

Una mezcla de 4-(3-mercaptopiridin-4-il)benzonitrilo (1.1g, 5.2mmol), etil 2-bromoisobutirato (2.0g, 10.4mmol), y carbonato de sodio (1.6g, 15.5mmol) en DMF (20mL) se agitó a 60°C por 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre agua (20 mL) y acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2x20 mL) y una solución saturada de cloruro de sodio (20 mL). Los lavados acuosos se volvieron a extraer con acetato de etilo (2x20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y se purificaron por cromatografía de fase normal usando un gradiente de 0-25 % de acetato de etilo en hexano para producir etil 2-(3-bromopiridin-4-iltio)-2-metilpropanoato como un aceite amarillo pálido (0.25 g, 15 %).

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

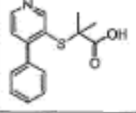
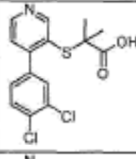
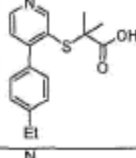
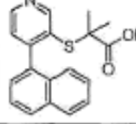
60

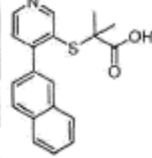
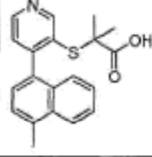
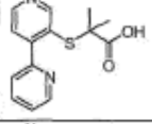
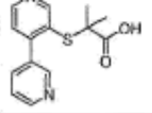
65

Metanol (1mL) y solución acuosa de hidróxido de sodio (2M, 1mL) se añadieron a etil 2-(4-(4-cianofenil)piridin-3-iltio)-2-metilpropanoato (0.25g, 0.77mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. El volumen se redujo (~1 ml) mediante evaporación rotatoria y el residuo resultante se trató con HCl acuoso (6 N) con agitación a pH 6, dando como resultado la formación de un precipitado blanco, que se aisló por filtración. El sólido se lavó con agua (6x1 ml), se secó al aire durante 1 hora y se secó al vacío sobre P₂O₅ durante la noche para dar un polvo blanco (0.072 g, 32 %).
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.17 (s, 6 H) 7.50 (d, J=4.98 Hz, 1 H) 7.67 (d, J=8.29 Hz, 2 H) 7.97 (d, J=8.29 Hz, 2 H) 8.69 (d, J=4.98 Hz, 1 H) 8.73 (s, 1 H) 12.65 (br, 1 H).
 MS (m/z), M+1, 299.

Ejemplos 3B-3Z

Los compuestos en la tabla a continuación se preparan de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3A.

Ejemplo	Estructura
3B	
3C	
3D	
3E	

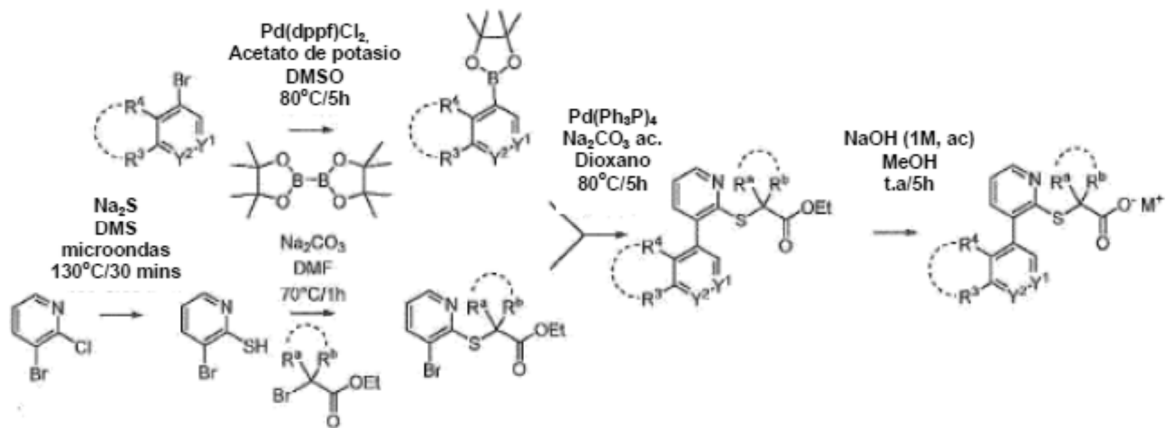
3F	
3G	
3H	
3I	

3J		3T	
3K		3U	
3L		3V	
3M		3W	
3O		3X	
3P		3Y	
3Q		3Z	
3R			
3S			

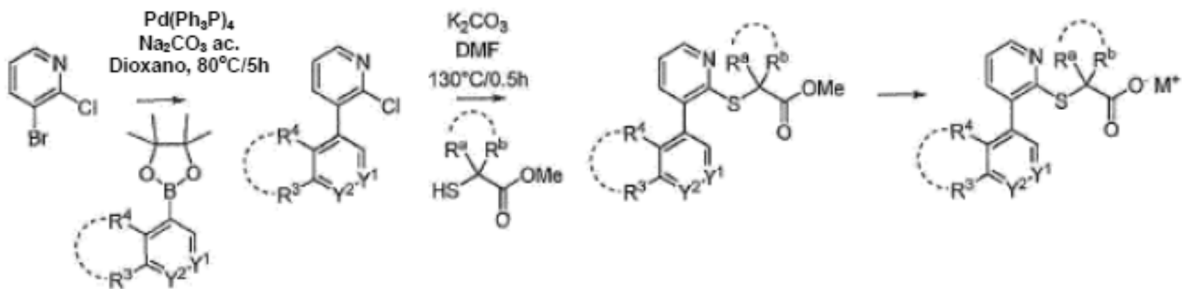
Ejemplo 4: Preparación de los compuestos de la Fórmula (I-D)

Los compuestos de la Fórmula (ID) pueden prepararse de acuerdo con los esquemas generales que se muestran a continuación:

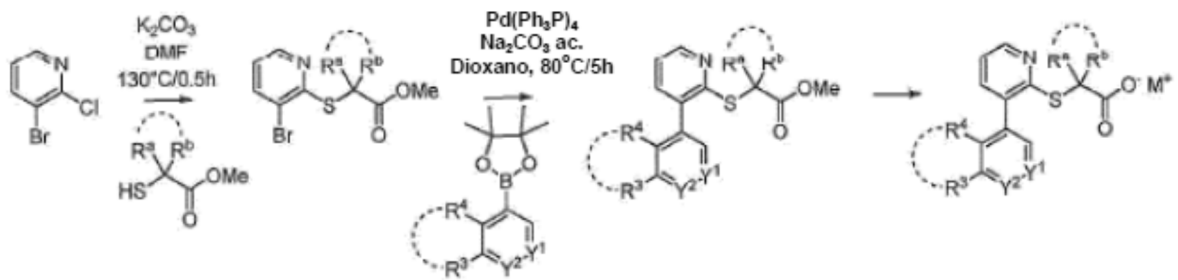
Esquema I-D-a:



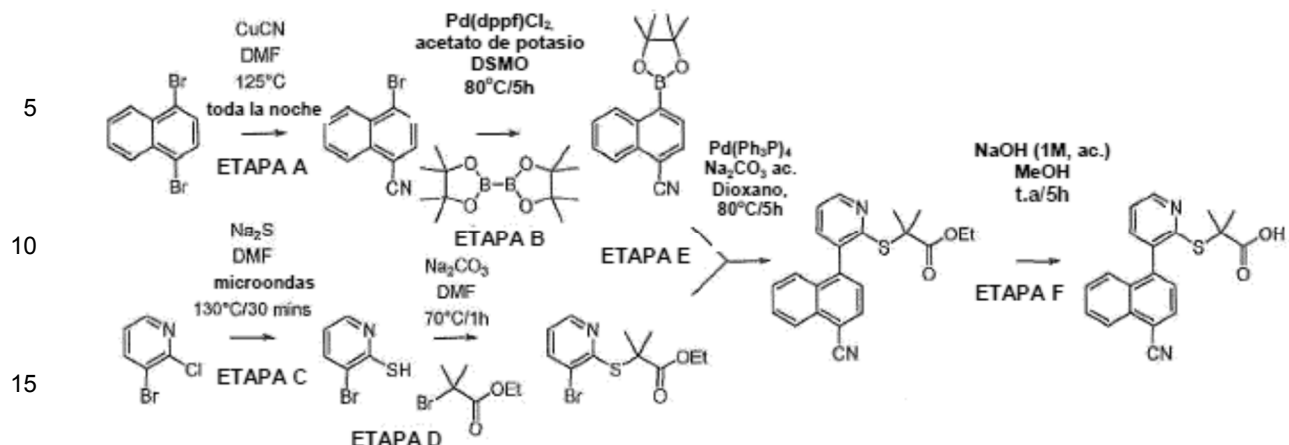
Esquema I-D-b:



Esquema I-D-c:



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



Etapa A: 4-Bromo-1-naftonitrilo

Una mezcla de 1,4-dibromonaftaleno (24.06g, 84mmol) y cianuro de cobre (6.02g, 67mmol) en DMF (85mL) se calentó hasta 125 °C durante la noche. La mezcla se concentró parcialmente para eliminar DMF y el residuo resultante se lavó con hidróxido de amonio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y purificó por cromatografía para producir 4-bromo-1-naftonitrilo (5.13 g, 26 %).

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

Una mezcla de 4-bromo-1-naftonitrilo (4.58g, 19.7mmol), bis (pinacol) diboro (5.00g, 19.7mmol), Pd (dppf) Cl₂ (0.49 g, 0.6 mmol) y acetato de potasio (5.78 g, 59.1 mmol) en DMSO se calentó a 80 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se lavó con HCl acuoso. 1M, se extrajo con acetato de etilo y se purificó por cromatografía para producir 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-naftonitrilo (2.00 g, 36 %).

Etapa C: 3-bromopiridina-2-tiol

Una mezcla de 3-bromo-2-cloropiridina (0.769g, 4mmol) y sulfuro de sodio (0.336g, 6mmol) en DMF (3mL) se calentó bajo irradiación de microondas a 130°C por 0.5 horas. Se añadieron agua (50 ml) y acetato de etilo (20 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se acidificó a pH 6 dando como resultado la formación de un precipitado, que se aisló por filtración y se secó al vacío para producir el producto como un sólido amarillo (0.42 g, 55 %).

Etapa D: Etil 2-(3-bromopiridin-2-iltio)-2-metilpropanoato

Una mezcla de 3-bromopiridina-2-tiol (189mg, 1mmol), etil-2-bromoisobutirato (390mg, 2mmol) y carbonato de sodio (159mg, 1.5mmol) en DMF (2mL) se calentó hasta 70 °C por 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl acuoso. 1M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Mg₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía para producir etil 2-(3-bromopiridin-2-iltio)-2-metilpropanoato (0.271g, 89 %).

Etapa E: Etil 2-(3-(4-ciano-1-naftil)piridin-2-iltio)-2-metilpropanoato

Una mezcla de etil 2-(3-bromopiridin-2-iltio)-2-metilpropanoato (271mg, 0.89mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-naftonitrilo (248mg, 0.89mmol), tetrakis trifenilfosfina de paladio (51mg, 0.044mmol) y solución acuosa de carbonato de sodio (2M, 1.5mL, 3mmol) en dioxano (3mL) se desgasificó y se calentó a 80 °C por 5 horas. La mezcla se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con Mg₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía para producir etil 2-(3-(4-ciano-1-naftil)piridin-2-iltio)-2-metilpropanoato (0.121 g, 36 %).

Etapa F: Ácido 2-(3-(4-ciano-1-naftil)piridin-2-iltio)-2-metilpropanoico

Etil 2-(3-(4-ciano-1-naftil)piridin-2-iltio)-2-metilpropanoato (121mg, 0.32mmol) en una mezcla de solución acuosa de hidróxido de sodio (1M, 2mL) y metanol (5mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se eliminó parcialmente el metanol y el residuo resultante se acidificó, produciendo la precipitación del producto ácido 2-(3-(4-ciano-1-naftil)piridin-2-iltio)-2-metilpropanoico. El producto sólido se aisló por filtración y se secó al vacío (0.065 g, 0.187 mmol, 60 %).

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 4.8, 7.6 Hz, 1H), 1.49 (s, 6H). MS (m/z), M+1, 349.08.

Ejemplos 4B, 4C

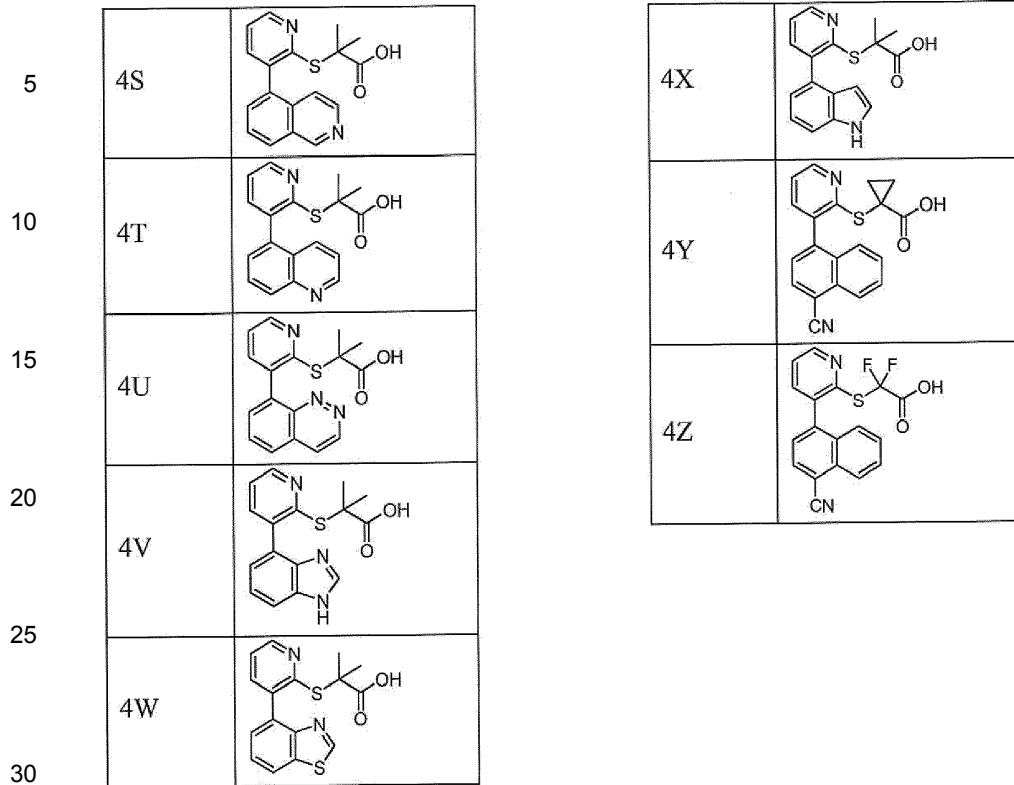
Los compuestos en la tabla a continuación se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4A.

Ejemplo	Estructura	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm	MS (m/z), M+1
4B		8.64 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.45-7.53 (m, 3H), 3.74 (d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 1H), 3.66 (d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 1H)	321.07
4C		12.80 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, <i>J</i> = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 4.8, 7.6 Hz, 1H), 2.65-2.75 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 2H), 1.90-2.01 (m, 2H)	360.93

Ejemplos 4D-4Z

Los compuestos en la tabla a continuación se preparan de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 4A.

Ejemplo	Estructura
4D	
4E	
4F	
4G	
4H	
4I	
4J	
4K	
4L	
4M	
4N	
4O	
4Q	
4R	

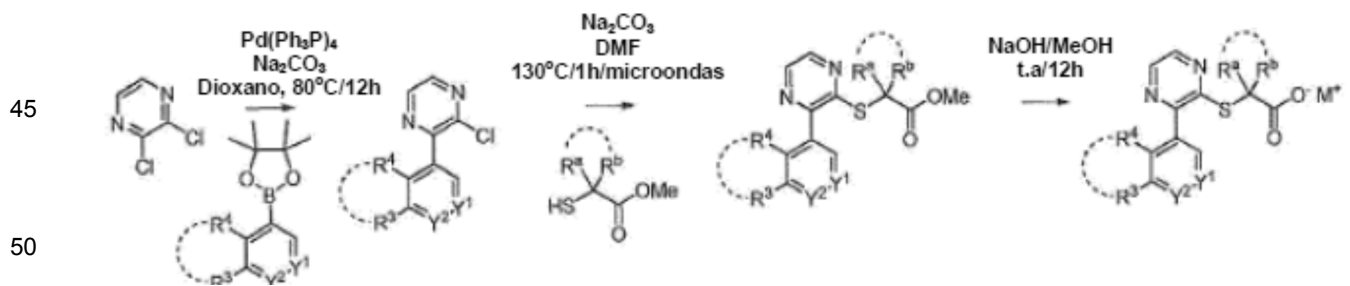


Ejemplo 5: Preparación de los compuestos de la Fórmula (I-E)

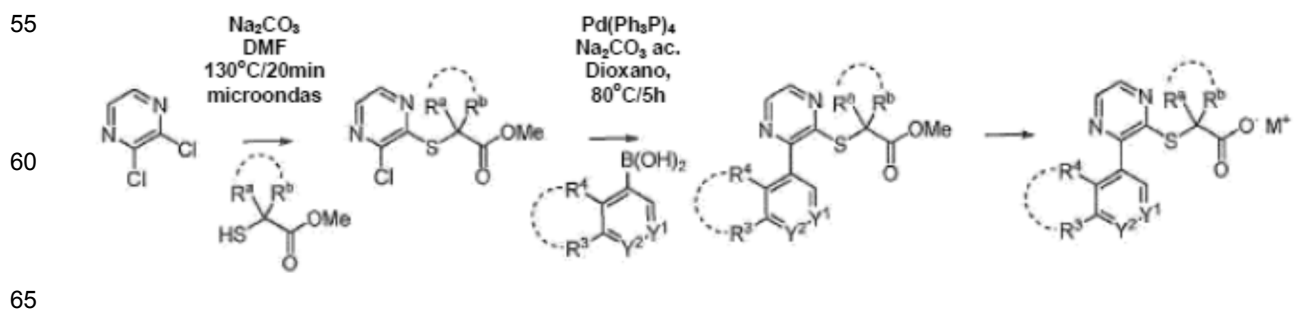
35 (ejemplo de referencia)

Los compuestos de la Fórmula (IE) se pueden preparar de acuerdo con los esquemas generales que se muestran a continuación:

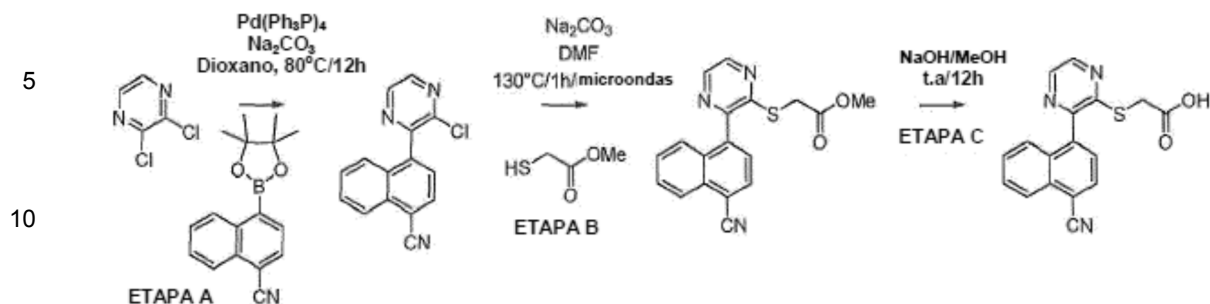
40 Esquema I-E-a:



Esquema I-E-b:



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



15

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

20

Una mezcla de 2,3-dicloropirazina (2.98 g, 2 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-naftonitrilo (0.558 mmol, 2 mmol) tetrakis trifenilfosfina de paladio (0.069 g, 0.06 mmol) y solución acuosa de carbonato de sodio (2M, 3 mL, 6 mmol) en dioxano se calentó (7 ml) a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se purificó por cromatografía para producir 4-(3-cloropirazin-2-il)-1-naftonitrilo (0.36 g, 68 %).

25

Etapa B: Metil 2-(3-(4-cianonaftalen-1-ilo)pirazin-2-iltio)acetato

30

Una mezcla de 4-(3-cloropirazin-2-il)-1-naftonitrilo (0.16g, 0.6mmol), metil tioglicolato (0.127g, 1.2mmol) y carbonato de sodio (0.082g, 0.78mmol) en DMF (1mL) se calentó bajo irradiación de microondas a 130°C por 1 hora. La mezcla se lavó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se purificó por cromatografía para producir metil 2-(3-(4-cianonaftalen-1-il)pirazin-2-iltio)acetato (0.127 g, 63 %).

35

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

40

Una mezcla de metil 2-(3-(4-cianonaftalen-1-il)pirazin-2-iltio)acetato (0.125g, 0.37mmol), solución acuosa de hidróxido de sodio (1M, 0.5mL) y metanol (1mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se eliminó el metanol y la mezcla se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a sequedad. El residuo sólido se recristalizó en acetato de etilo y hexanos para producir ácido 2-(3-(4-cianonaftalen-1-il)pirazin-2-iltio)acético (0.102 g, 86 %).

45

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25°C) 12.60 (bs, OH), 8.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H).

MS (m/z), M+1 = 322.08

Ejemplos 5B-5Z

50

(ejemplos de referencia)

Los compuestos en la tabla a continuación se preparan de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 5A.

55

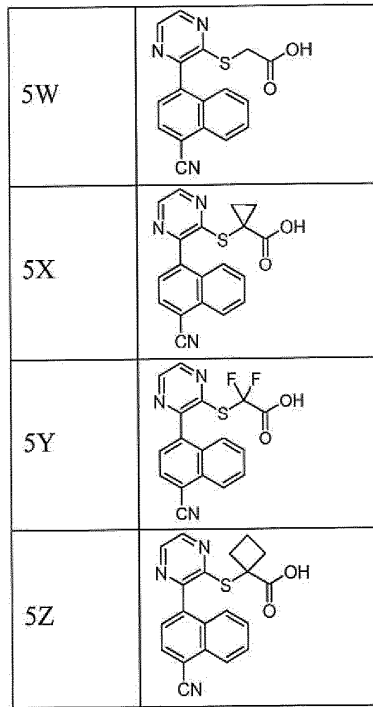
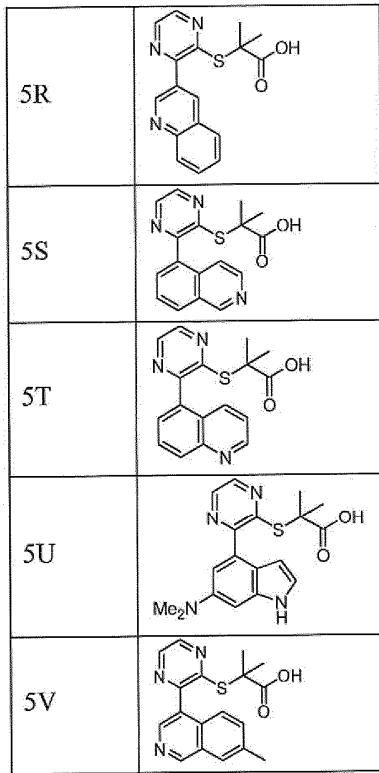
60

65

65

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

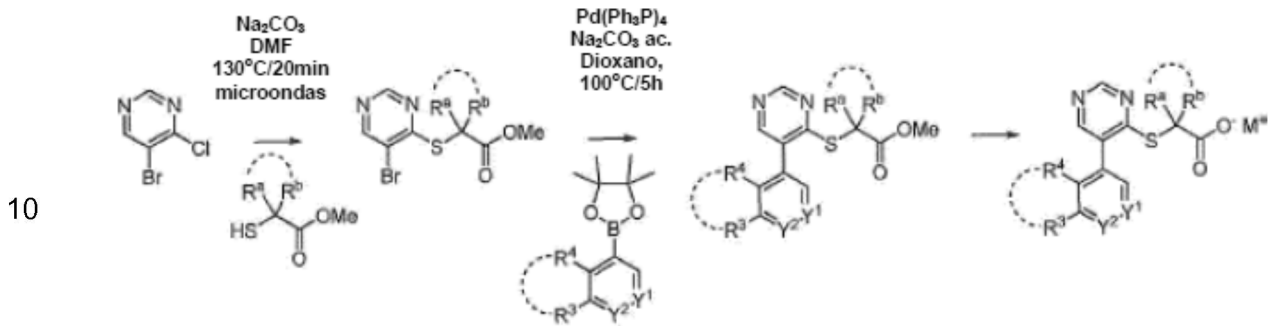
5I	
5J	
5K	
5L	
5M	
5N	
5O	
5Q	



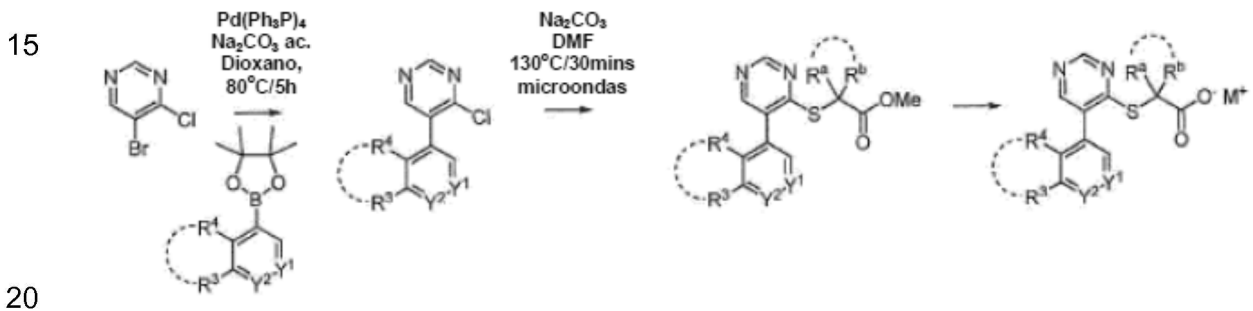
Ejemplo 6: Preparación de compuestos de la Fórmula (ejemplo de referencia)

Los compuestos de la Fórmula (I-F) se pueden preparar de acuerdo con los esquemas generales que se muestran a continuación:

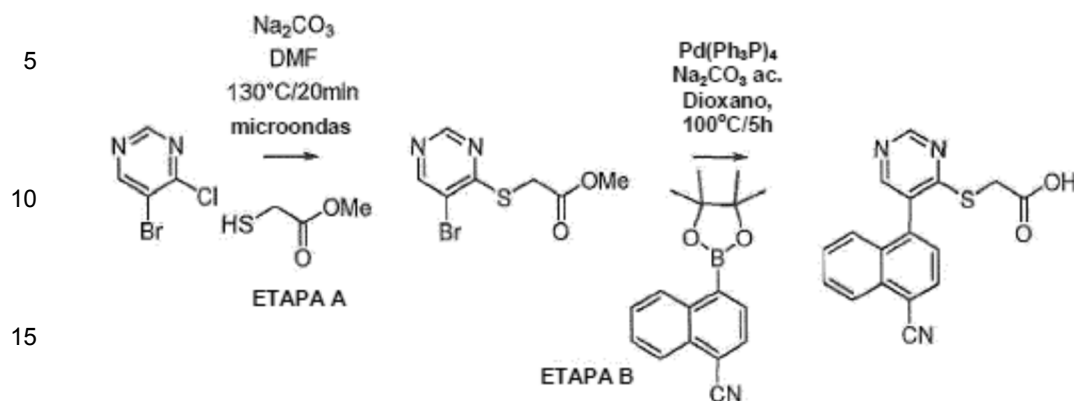
5 Esquema I-F-a:



Esquema I-F-b:



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



20 Etapa A: metil 2-(5-bromopirimidin-4-iltio)acetato

Una mezcla de 4-cloro-5-bromopirimidina (0.193 g, 1.0 mmol), 2-mercaptoacetato de metilo (0.116 g, 1.1 mmol) y carbonato de sodio (0.159 g, 1.5 mmol) en DMF (0.7 ml) se calentó bajo irradiación de microondas a 150 °C durante 20 minutos. La mezcla se lavó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se purificó por cromatografía para producir 2-(5-bromopirimidin-4-iltio) acetato de metilo (0.22 g, 84 %).

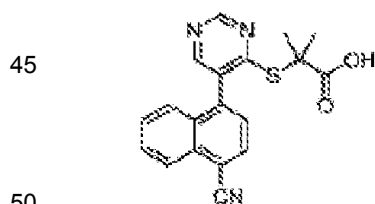
25 Etapa B: Ácido 2-(5-(4-cianonaftalen-1-il)pirimidin-4-iltio)acético

30 Una mezcla de metil 2-(5-bromopirimidin-4-iltio)acetato (220mg, 0.84mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-naftonitrilo (237mg, 0.85mmol) tetrakis trifenilfosfina de paladio (46mg, 0.04mmol) y solución acuosa de carbonato de sodio (2M, 1.5mL, 3mmol) en dioxano (3mL) se calentó hasta 100 °C por 5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (1M, 30 ml). La mezcla se lavó con acetato de etilo (2x20 ml) y la capa acuosa se acidificó a pH 4 dando como resultado la formación de un precipitado que se aisló por filtración y se secó al vacío para producir ácido 2-(5-(4-cianonaftalen-1-il)pirimidin-4-iltio)acético (143mg, 53 %).

35 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 12.80 (bs, OH), 9.15 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.6, Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H).

40 MS (m/z), M+1, 322.08

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



Ácido 2-(5-(4-cianonaftalen-1-il)pirimidin-4-iltio)-2-metilpropanoico se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el ejemplo 6A, usando metil 2-mercapto-2-metilpropanoato en lugar de metil 2-mercaptoacetato, en la Etapa A

55 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 12.70 (bs, OH), 9.07 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.6, Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H).

60 MS (m/z), M+1, 350.08.

Ejemplos 6C-6F (ejemplos de referencia)

65

Ejemplo	Estructura	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm	MS (m/z) M+1
6C		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) 8.94 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 1.75 (s, 6H).	299.94
6D		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) 11.4 (bs, COOH), 8.94 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.96-3.10 (m, 2H), 2.11-2.30 (m, 6H).	311.95
6E		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C) 12.58 (bs, COOH), 8.89 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.44-7.50 (m, 4H), 5.32 (t, J = 6.0 Hz, OH), 4.59 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.62 (s, 6H).	305.00
6F		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C) 12.7 (bs, COOH), 8.86 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.5 (s, 4H), 5.34 (t, J = 6.0 Hz, OH), 4.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.74-3.85 (m, 2H), 2.06-2.30 (m, 6H).	317.01

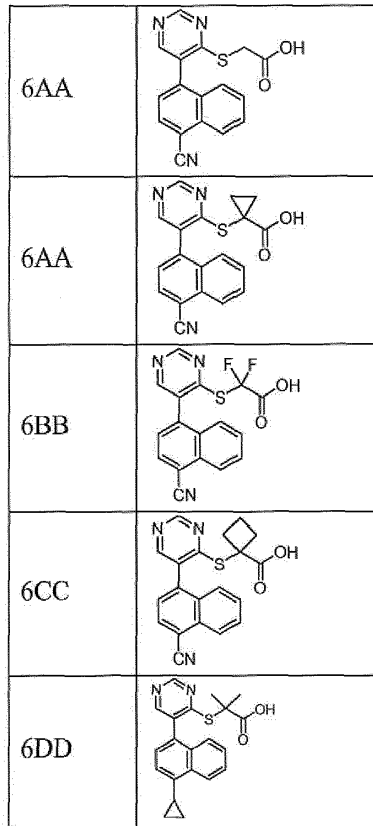
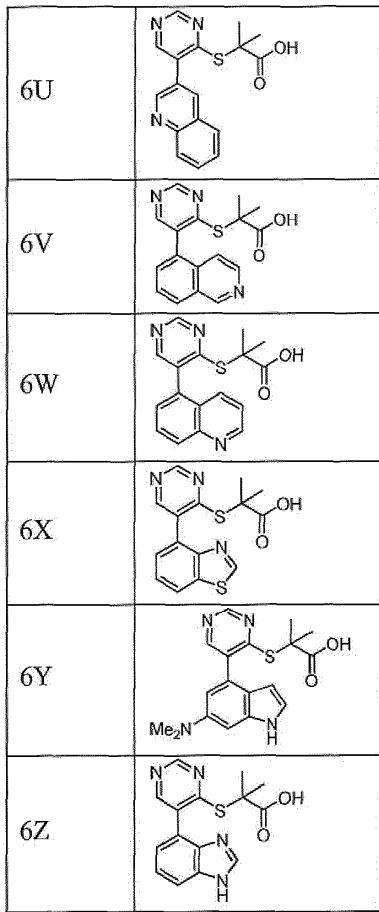
Ejemplos 6G-5Z

(ejemplos de Referencia)

Los compuestos en la tabla a continuación se preparan de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 6A.

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

6M	
6N	
6O	
6P	
6Q	
6R	
6T	

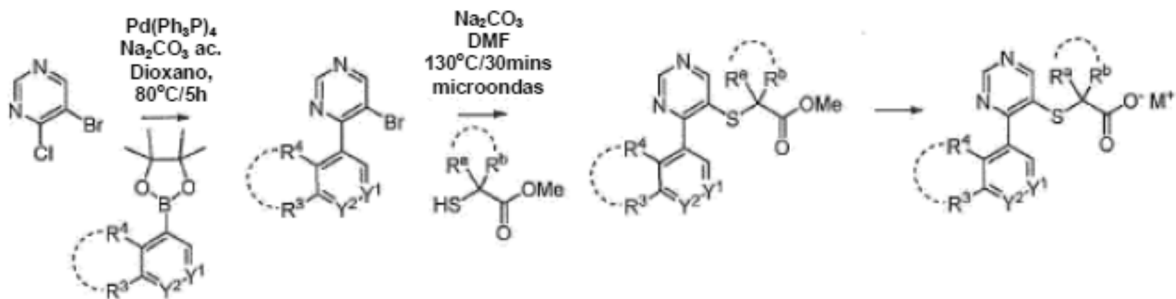


Ejemplo 7: Preparación de los compuestos de la (I-G)

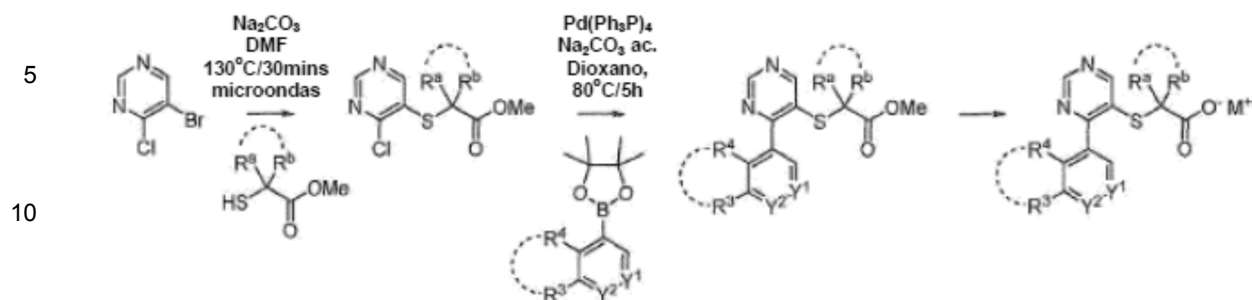
(Ejemplo de Referencia)

Los compuestos de la Fórmula (I-G) se pueden preparar de acuerdo con los esquemas generales que se muestran a continuación:

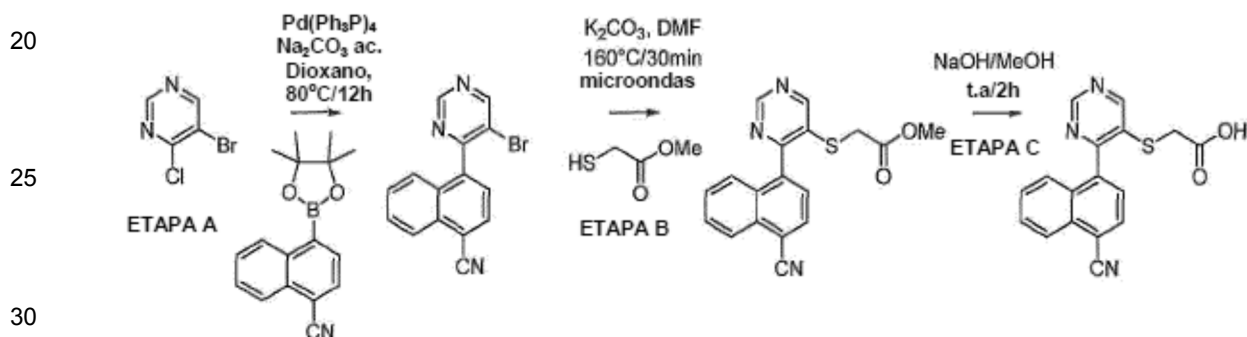
Esquema I-G-a:



Esquema I-G-b:



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



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

Una mezcla de 4-cloro-5-bromopirimidina (193mg, 1mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-naftonitrilo (279mg, 1mmol) paladio tetrakis trifenilfosfina (0.023g, 0.02mmol) y solución acuosa de carbonato de sodio (2M, 1.5mL, 3mmol) en dioxano (3mL) se calentó hasta 80°C por 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se purificó por cromatografía para producir 4-(5-bromopirimidin-4-il)-1-naftonitrilo (214 mg, 69 %).

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

Una mezcla de 4-(5-bromopirimidin-4-il)-1-naftonitrilo (45mg, 0.14mmol), metil tioglicolato (74mg, 0.7mmol) y carbonato de potasio (27mg, 0.2mmol) en DMF (0.6mL) se calentó bajo irradiación de microondas a 160 °C por 0.5 horas. La mezcla se lavó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se purificó por cromatografía para producir metil 2-(4-(4-cianonaftalen-1-il)pirimidin-5-iltio)acetato (22mg, 47 %).

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

Una mezcla de metil 2-(4-(4-cianonaftalen-1-il)pirimidin-5-iltio)acetato (22mg, 0.065mmol), solución acuosa de hidróxido de sodio (1M, 0.5mL) y metanol (1mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó el metanol y se añadieron una solución acuosa de hidróxido sódico (1M, 1 ml) y acetato de etilo (3 mL). La capa acuosa se eliminó, se acidificó y se extrajo con acetato de etilo. La segunda capa orgánica se concentró a sequedad para producir ácido 2-(4-(4-cianonaftalen-1-il)pirimidin-5-iltio)acético (19 mg, 91 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) 9.26 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.71 (bs, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.50(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.55-7.66 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H).

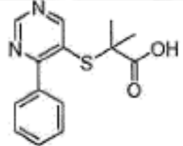
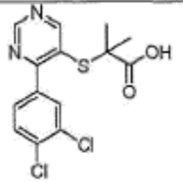
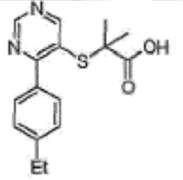
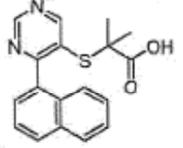
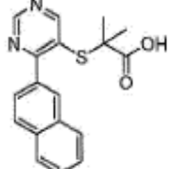
MS (m/z), M+1 = 322.08

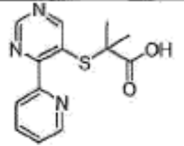
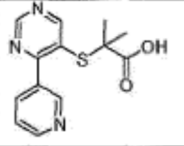
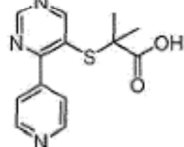
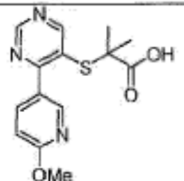
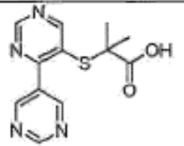
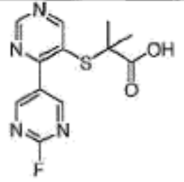
Ejemplos 7B-7Z

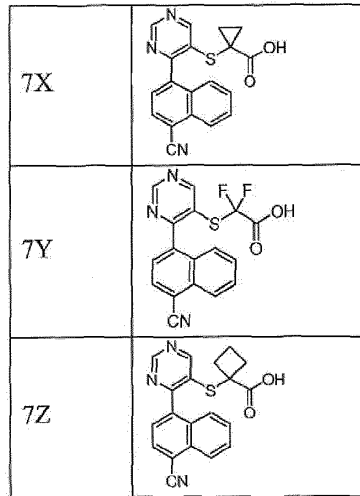
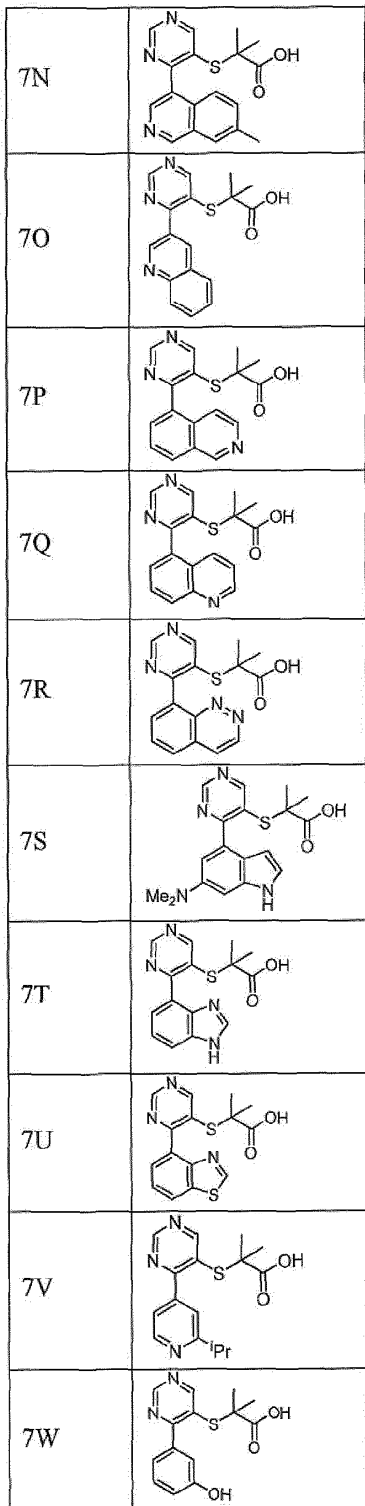
(ejemplo de referencia)

Los compuestos en la tabla a continuación se preparan de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 7A.

65

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

7G	
7H	
7I	
7J	
7K	
7L	



II. Evaluación biológica

Ejemplo 8: Evaluación con ensayo del modelo URAT1

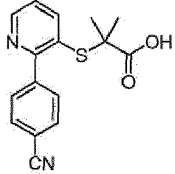
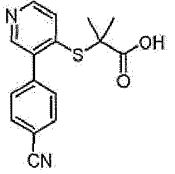
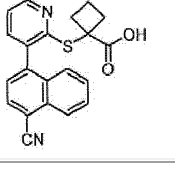
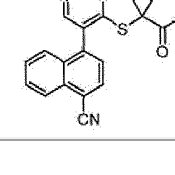
- 5 Las células HEK293 de riñón embrionario humano (ATCC # CRL-1573) se propagaron en medio de cultivo de tejidos EMEM según lo descrito por ATCC en una atmósfera de 5 % CO₂ y 95 % de aire. Las transfecciones de las células

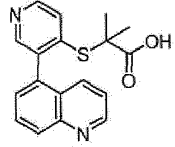
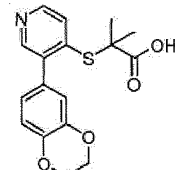
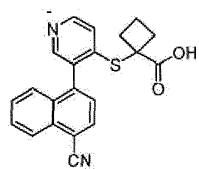
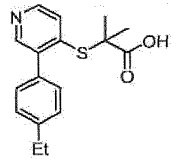
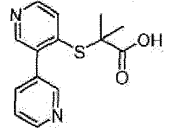
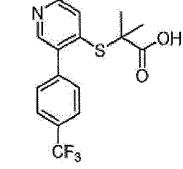
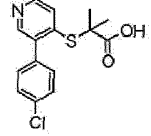
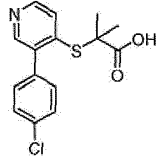
HEK293 con una construcción de modelo URAT1 se realizaron usando reactivo de transfección L2000 (Invitrogen) como se describe por el fabricante. Después de 24 h, las células transfectadas se dividieron en placas de cultivo de tejido de 10 cm y se cultivaron durante 1 día, después de lo cual el medio se reemplazó con medio de crecimiento fresco que contenía G418 (Gibco) a una concentración final de 0.5 mg/ml. Las colonias resistentes a fármacos se seleccionaron después de aproximadamente 8 días y se analizaron posteriormente para determinar la actividad de transporte de ácido ¹⁴C-úrico. Las células HEK293 del modelo URAT 1 se siembran en placas de 96 pocillos recubiertas con poli-D-lisina a una densidad de 125,000 células por pocillo.

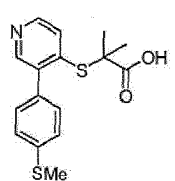
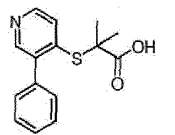
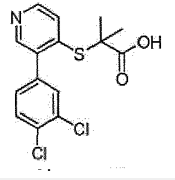
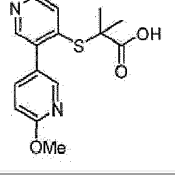
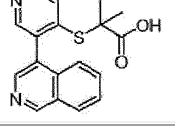
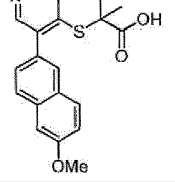
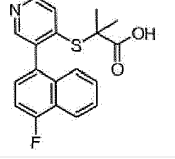
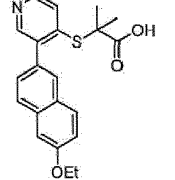
Las células se cultivaron durante la noche (20-26 horas) a 37 °C en una incubadora. Se dejó que las placas alcanzaran la temperatura ambiente y los medios se lavaron con un lavado de 250 µl de tampón de lavado (125 mM de gluconato de Na, 10 mM de Hepes pH 7.3). El compuesto o vehículo se agrega en el tampón de ensayo con ácido ¹⁴C-úrico para una concentración final de ácido úrico de 125 µM con una actividad específica de 54 mCi/mmol. El tampón de ensayo es gluconato de sodio 125 mM, gluconato de potasio 4.8 mM, fosfato de potasio 1.2 mM, monobásico, sulfato de magnesio 1.2 mM, gluconato de calcio 1.3 mM, glucosa 5.6 mM, HEPES 25 mM, pH 7.3. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 10 minutos, luego se lavaron 3 veces con 50 µl de tampón de lavado y 3 veces con 250 µl de tampón de lavado. Se añadió fluido de centelleo Microscint 20 y las placas se incubaron durante la noche a temperatura ambiente para equilibrar. Las placas se leen después en el lector de placas TopCount y se genera un valor EC50. (Ver Enomoto y otros, Nature, 2002, 417, 447-451 y Anzai y otros, J. Biol. Chem., 2004, 279, 45942-45950.)

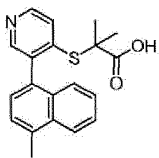
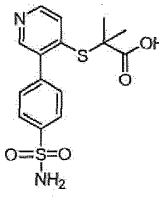
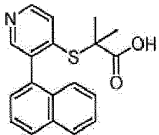
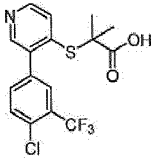
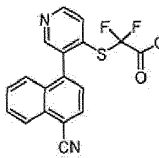
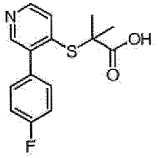
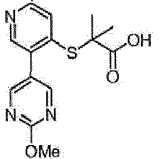
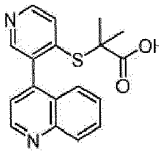
Los compuestos como se describen en la presente descripción se analizaron de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente frente al modelo URAT-1; los resultados se muestran en la tabla a continuación donde:









- A** representa un valor de EC₅₀ en el intervalo de ≤ 10 µM a > 0.5 µM;
B representa un valor de EC₅₀ en el intervalo de ≤ 0.5 µM a > 0.05 µM; y
C representa un valor de EC₅₀ en el intervalo de ≤ 0.05 µM a > 0.001 µM.

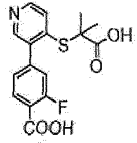
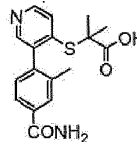
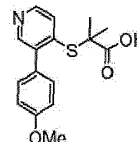
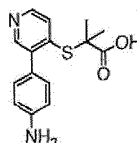
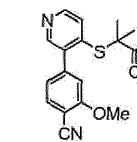
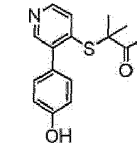

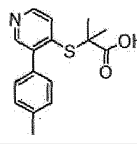

Ejemplo	Estructura	Clasificación de actividad EC50 de URAT1
1A		B
2A		C
4C		B
6B		A

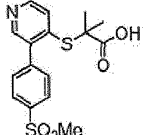
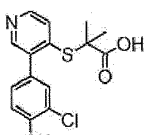
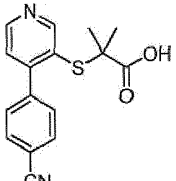
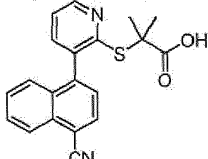
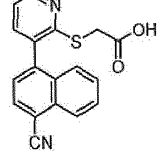
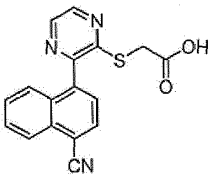
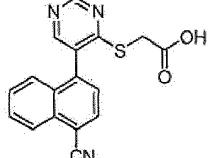
2H		B
2I		A
2J		C
2K		B
2M		A
2N		B
2O		C
2P		C

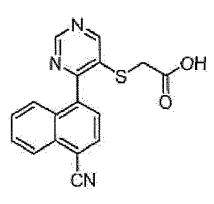
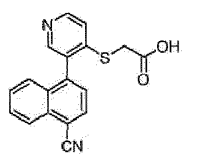
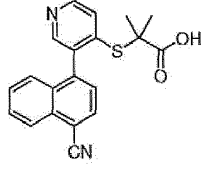
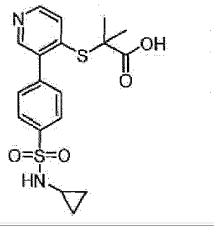
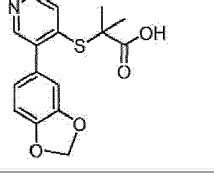
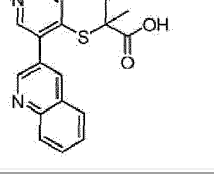
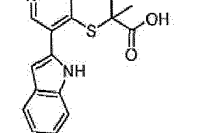
2Q		B
2R		A
2S		B
2T		B
2U		B
2V		A
2X		C
2Y		A

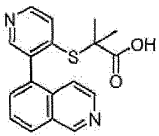
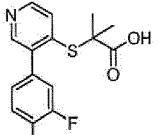
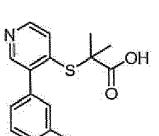
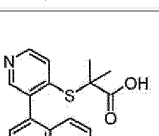
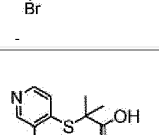
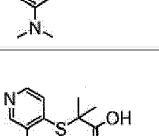
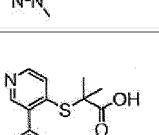
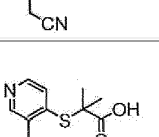
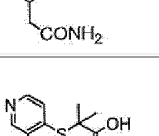
2BB		B
2CC		B
2DD		B
2EE		B
2FF		A
2GG		B
2HH		A
2II		B


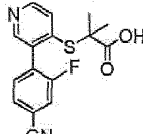

2JJ		C
2KK		B
2LL		A
2MM		B
2NN		C
2PP		C
2TT		B
2UU		C

2W		A
2WW		B
2XX		B
2YY		A
2ZZ		B
2AAA		C
2BBB		B
2CCC		B
2DDD		B

2EEE		B
2FFF		C
3A		A
4A		B
4B		A
5A		A
6A		A

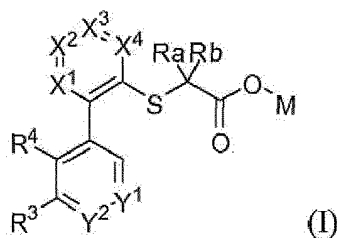
7A		A
2B		A
2C		C
2D		B
2E		A
2F		B
2G		A

2L		A
2W		B
2Z		A
2AA		B
200		A
2QQ		A
2RR		A
2SS		A
2GGG		B

2HHH		A
2III		C
2JJJ		B

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



en donde:

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

M es H, C₁₋₃ alquilo o un catión farmacéuticamente aceptable;

X¹ es N, CH, C(halógeno) o C(C₁₋₄ alquilo);

X² es N o CH;

X³ es N, CH, C(halógeno) o C(C₁₋₄ alquilo);

X⁴ es N o CH; en donde uno de X¹, X², X³ o X⁴ es N;

Y¹ es N o CR¹;

Y² es N o CR²;

R¹ es H, CF₃, CH₃, OCH₃, F o Cl;

R² es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, CF₃, OH, OCH₃, etoxi, SH, SCH₃, SCH₂CH₃, CH₂OH, C(CH₃)₂OH, Cl, F, CN, COOH, COOR^{2'}, CONH₂, CONHR^{2'} o SO₂NH₂; en donde R^{2'} es H o C₁₋₃ alquilo;

R³ es H, halógeno, -CN, C₁ a C₆ alquilo, C₁ a C₆ alcoxi; y

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

R³ y R⁴ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 5- o 6-miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N y S, en donde dicho anillo de 5- o 6- miembros es un anillo saturado, uno insaturado o uno aromático; con la condición de que el compuesto de la Fórmula (I) no sea ácido 1-(3-(4-cianofenil)piridin-4-iltio)ciclopropanocarboxílico.

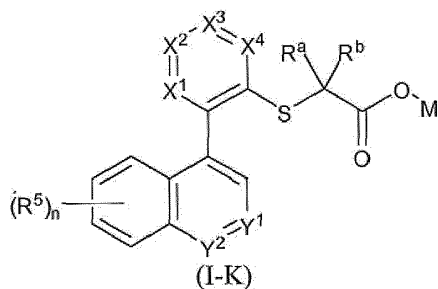
2. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde:

R³ es H, CH₃, OCH₃, CF₃, F o Cl; and

R⁴ es H, CH₃, OCH₃, CF₃, F o Cl.

3. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde R³ y R⁴ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 5- o 6-miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N y S, en donde dicho anillo de 5- o 6- miembros puede ser un anillo saturado, insaturado o aromático.

4. Un compuesto de la reivindicación 3, de la Fórmula (I-K):

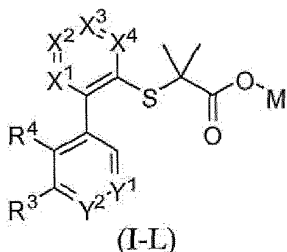


en donde n es 1, 2, 3 o 4; y

cada R⁵ se selecciona independientemente de H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, CF₃, OH, OCH₃, etoxi, SH, SCH₃, SCH₂CH₃, CH₂OH, C(CH₃)₂OH, Cl, F, CN, COOH, COOR⁵, CONCH₂, CONHR⁵ o SO₂NH₂; en donde R⁵ es H o C₁₋₃ alquilo.

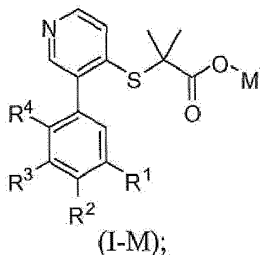
5. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde:
 R^a es H o CH_3 ; y
 R^b es H o CH_3 .

6. Un compuesto de la reivindicación 5, de la Fórmula (I-L):



en donde
 X^1 es CH;
 X^2 es N;
 X^3 es CH; y
 X^4 es CH; y opcionalmente en donde Y^1 es CR^1 y
 Y^2 es CR^2 .

7. Un compuesto de la reivindicación 6, de la Fórmula (I-M):



y opcionalmente en donde R^1 , R^3 y R^4 son todos H.

8. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde R^a y R^b juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de 3-, 4-, 5- o 6-miembros, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N y S.

9. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde M es H.

10. Un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para usar en la reducción de los niveles séricos de ácido úrico en un ser humano, tratar la hiperuricemia en un humano con gota, tratar la hiperuricemia en un ser humano, tratar la gota en un ser humano, tratar o prevenir una afección caracterizada por niveles anormales de ácido úrico en tejidos u órganos en un individuo, y opcionalmente, en donde el compuesto se usa en combinación con un segundo agente eficaz para el tratamiento de la gota.

11. El compuesto de la Fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1-9 para usar de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la afección es gota, un ataque recurrente de gota, artritis gotosa, hiperuricemia, hipertensión, una enfermedad cardiovascular, enfermedad coronaria, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Kelley-Seegmiller, enfermedad renal, cálculos renales, insuficiencia renal, inflamación de las articulaciones, artritis, urolitiasis, plumbismo, hiperparatiroidismo, soriasis, sarcoidosis, hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT) deficiencia o una combinación de los mismos.

12. El compuesto de la Fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1-9 para usar de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el segundo agente es un inhibidor URAT 1, un inhibidor de xantina oxidasa, una xantina deshidrogenasa, un inhibidor de xantina oxidorreductasa, o combinaciones de estos; o, en donde el segundo agente es allopurinol, febuxostat, FYX-051, o combinaciones de los mismos.