(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 704 233**

(51) Int. CI.:

A61K 31/44 (2006.01)
A61P 19/06 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.11.2012 PCT/US2012/063415**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **10.05.2013 WO13067425**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2012 E 12784855 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018 EP 2776028**

(54) Título: **Compuesto de piridina 3,4-di-sustituido, procedimientos de uso y composiciones que comprenden el mismo**

(30) Prioridad:

03.11.2011 US 201161555450 P
27.03.2012 US 201261616363 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.03.2019

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

YEH, LI-TAIN y
QUART, BARRY, D.

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

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

DESCRIPCIÓN

Compuesto de piridina 3,4-di-sustituido, procedimientos de uso y composiciones que comprenden el mismo

Antecedentes de la invención

El ácido úrico es el resultado de la oxidación de la xantina. Los trastornos del metabolismo del ácido úrico incluyen, pero no se limitan a, policitemia, metaplasia mieloide, gota, ataque de gota recurrente, artritis gotosa, hiperuricemia, hipertensión, enfermedad cardiovascular, cardiopatía coronaria, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Kelley-Seegmiller, enfermedad renal, cálculos renales, insuficiencia renal, inflamación articular, artritis, urolitiasis, plumbismo, hiperparatiroidismo, psoriasis o sarcoidosis.

Sumario de la invención

En una primera realización, en este documento se proporciona un compuesto para uso en la reducción de los niveles de ácido úrico en suero en un ser humano que se va a tratar de forma profiláctica o terapéutica de cualquier enfermedad o trastorno en el que los niveles aberrantes de ácido úrico desempeñan un papel, en el que el compuesto es ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y en la que se administra al ser humano menos de 50 mg por día de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y en la que la enfermedad o trastorno es hiperuricemia, gota, artritis gotosa, artritis inflamatoria, enfermedad renal, nefrolitiasis, inflamación articular, deposición de cristales de urato en las articulaciones, urolitiasis, deposición de cristales de urato en el parénquima renal, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Kelley-Seegmiller, brote de gota, gota tofácea, insuficiencia renal, ataque de gota recurrente, hipertensión, enfermedad cardiovascular, cardiopatía coronaria, cálculos renales, artritis, plumbismo, hiperparatiroidismo, psoriasis, sarcoidosis, deficiencia de hipoxantina-guanina-fosforibosiltransferasa (HPRT) una combinación de los mismos.

En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporciona un compuesto para uso en la reducción de los niveles de ácido úrico en suero en un ser humano, en el que el compuesto es ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il) tio)metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto descrito en el presente documento del compuesto para uso, se administra al ser humano menos de 100 mg por día de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, se administran al ser humano menos de 50 mg por día de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, se administran al ser humano aproximadamente 40 mg por día de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, se administran al ser humano aproximadamente 20 mg por día de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, se administran al ser humano menos de 20 mg por día de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, se administran al ser humano aproximadamente 5 mg por día de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, se administran al ser humano menos de 5 mg por día de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones, se administran al ser humano aproximadamente 2 mg por día de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, se administra al ser humano menos de 2 mg por día de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, se administra al ser humano aproximadamente 1 mg por día de ácido 2-((3- (4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico.

En ciertas realizaciones del compuesto para uso, 24 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos 0,5 mg/dL. En algunas realizaciones, 24 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il) piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, los niveles de ácido úrico en suero de reducen en al menos 0,8 mg/dL. En ciertas realizaciones, 24 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos 1 mg/dL. En algunas realizaciones, 24 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos 2 mg/dL. En ciertas realizaciones, 24 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos 3 mg/dL.

En algunas realizaciones, 48 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos 0,5 mg/dL. En ciertas realizaciones, 48 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos 1 mg/dL. En algunas realizaciones, 48 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos 3 mg/dL.

En ciertas realizaciones, 72 horas después de la administración de ácido 2 - ((3- (4-cianonaftalen-1-il) piridin-4-il) tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos 0,5 mg/dL. En algunas realizaciones, 72 horas después de la administración de ácido 2 - ((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos 1 mg/dL. En ciertas realizaciones, 72 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente 2 mg/dL.

En algunas realizaciones del compuesto para uso, 24 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 15 % desde el nivel inicial. En ciertas realizaciones, 24 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 20 % desde el nivel inicial. En algunas realizaciones, 24 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, los niveles de ácido úrico se reducen en al menos un 30 % desde el nivel inicial. En ciertas realizaciones, 24 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il) tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 40 % desde el nivel inicial. En algunas realizaciones, 24 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente un 20 % desde el nivel inicial. En ciertas realizaciones, 24 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente un 40 % desde el nivel inicial. En algunas realizaciones, 24 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente un 60 % desde el nivel inicial.

En ciertas realizaciones, 48 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il) tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente un 10 % desde el nivel inicial. En algunas realizaciones, 48 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 20 % desde el nivel inicial. En ciertas realizaciones, 48 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 30 % desde el nivel inicial. En algunas realizaciones, 48 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente un 40 % desde el nivel inicial. En ciertas realizaciones, 48 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente un 50 % desde el nivel inicial. En algunas realizaciones, 72 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 15 % desde el nivel inicial. En ciertas realizaciones, 72 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 20 % desde el nivel inicial. En algunas realizaciones, 72 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente un 20 % desde el nivel inicial. En ciertas realizaciones, 72 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente un 30 % desde el nivel inicial.

En ciertas realizaciones, el compuesto es para uso en el tratamiento o la prevención de una afección caracterizada por niveles anormales de ácido úrico en tejidos u órganos. En algunas realizaciones, la afección es gota, un ataque de gota recurrente, artritis gotosa, hiperuricemia, hipertensión, una enfermedad cardiovascular, cardiopatía coronaria, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Kelley-Seegmiller, enfermedad renal, cálculos renales, insuficiencia renal, inflamación de las articulaciones, artritis, urolitiasis, plumbismo, hiperparatiroidismo, psoriasis, sarcoidosis, deficiencia de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT) o una combinación de los mismos. En realizaciones específicas, la afección es la gota.

En ciertas realizaciones del compuesto para uso, se administra al ser humano un segundo agente eficaz para el tratamiento de la gota. En algunas realizaciones, 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. En ciertas realizaciones, el inhibidor de URAT 1 es el ácido 2-((5-bromo-4-(4-ciclopropil-1-naftalenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio)acético o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, el inhibidor de la xantina oxidasa es alopurinol o febuxostat.

En el presente documento se describe el uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para reducir los niveles de ácido úrico en suero en un ser humano, en el que el compuesto es 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il) piridin-4 il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describe el uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento, en el que se administra al ser humano menos de 100 mg por día, menos de 50 mg por día, aproximadamente 40 mg por día, aproximadamente 20 mg por día, menos de 20 mg por día, aproximadamente 5 mg por día, menos de 5 mg por día, aproximadamente 2 mg por día, menos de 2 mg por día, o aproximadamente 1 mg por día de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il) piridin-4-il) tio) -2-metilpropanoico.

También se describe el uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento, en el que 24 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos 0,5 mg/dL, al menos 0,8 mg/dL, al menos 1 mg/dL, al menos 2 mg/dL o al menos 3 mg/dL. En algunos aspectos, 48 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos 0,5 mg/dL, al menos 1 mg/dL, o al menos 3 mg/dL. En ciertos aspectos, 72 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos 0,5 mg/dL, al menos 1 mg/dL, o aproximadamente 2 mg/dL.

También se describe el uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento, en el que 24 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 15 % desde el nivel inicial, al menos un 20 % desde el nivel inicial, al menos un 30 % desde el nivel inicial, al menos un 40 % desde el nivel inicial, aproximadamente un 20 % desde el nivel inicial, aproximadamente un 40 % desde el nivel inicial, o aproximadamente un 60 % desde el nivel inicial. En ciertos aspectos, 48 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente un 10 % desde el nivel inicial, al menos un 20 % desde el nivel inicial, al menos un 30 % desde el nivel inicial, aproximadamente un 40 % desde el nivel inicial, o aproximadamente un 50 % desde el nivel inicial. En algunos aspectos, 72 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 15 % desde el nivel inicial, al menos un 20 % desde el nivel inicial, aproximadamente un 20 % desde el nivel inicial, o aproximadamente un 30 % desde el nivel inicial.

También se describe el uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento o la prevención de una afección caracterizada por niveles anormales de ácido úrico en tejidos u órganos. En algunos aspectos, la afección es gota, un ataque de gota recurrente, artritis gotosa, hiperuricemia, hipertensión, una enfermedad cardiovascular, cardiopatía coronaria, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Kelley-Seegmiller, enfermedad renal, cálculos renales, insuficiencia renal, inflamación de las articulaciones, artritis, urolitiasis, plumbismo, hiperparatiroidismo, psoriasis, sarcoidosis, deficiencia de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT) o una combinación las mismas. En realizaciones específicas, la afección es la gota.

También se describe el uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento, que se administra con un segundo agente eficaz para el tratamiento de la gota. En algunos aspectos, 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. En ciertos aspectos, el inhibidor de URAT 1 es el ácido 2-((5-bromo-4-(4-ciclopropil-1-naftalenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio)acético, o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster del mismo. En algunos aspectos, el inhibidor de xantina oxidasa es alopurinol o febuxostat.

Breve descripción de los dibujos

La FIGURA 1A muestra una representación esquemática de la programación de eventos durante el ensayo descrito en el Ejemplo 3.

La FIGURA 1B muestra una representación esquemática de la programación de eventos durante el ensayo descrito en el Ejemplo 5.

La FIGURA 2A muestra las concentraciones absolutas de ácido úrico en suero (mg/dL) medidas 0-72 horas después de la dosis para el Grupo 1 (2 mg, en ayunas). Los sujetos 1 y 2 recibieron placebo; los sujetos 3-8 recibieron activo.

La FIGURA 2B muestra el % de cambio de ácido úrico en suero desde el nivel inicial medido 0-72 horas después de la dosis para el Grupo 1 (2 mg, en ayunas). Los sujetos 1 y 2 recibieron placebo; los sujetos 3-8 recibieron activo.

La FIGURA 3A muestra las concentraciones absolutas de ácido úrico en suero (mg/dL) medidas 0-72 horas después de la dosis para el Grupo 2 (5 mg, en ayunas). Los sujetos 1 y 2 recibieron placebo; los sujetos 3-8 recibieron activo.

La FIGURA 3B muestra el % de cambio de ácido úrico en suero desde el nivel inicial medido 0-72 horas después de la dosis para los Grupos 2 y 3 (5 mg, en ayunas y alimentados respectivamente). Los sujetos 1 y 2 recibieron placebo; los sujetos 3-8 recibieron activo.

La FIGURA 4A muestra las concentraciones absolutas de ácido úrico en suero (mg/dL) medidas 0-72 horas después de la dosis para los Grupos 4 y 5 (20 mg, en ayunas y alimentados respectivamente). Los sujetos 1 y 2 recibieron placebo; los sujetos 3-8 recibieron activo.

La FIGURA 4B muestra el % de cambio de ácido úrico en suero desde el nivel inicial medido 0-72 horas después de la dosis para los Grupos 4 y 5 (20 mg, en ayunas y alimentados respectivamente). Los sujetos 1 y 2 recibieron placebo; los sujetos 3-8 recibieron activo.

La FIGURA 5A muestra las concentraciones absolutas de ácido úrico en suero (mg/dL) medidas 0-72 horas después de la dosis para el Grupo 6 (40 mg, en ayunas). Los sujetos 1 y 2 recibieron placebo; los sujetos 3-8 recibieron activo.

La FIGURA 5B muestra el % de cambio de ácido úrico en suero desde el nivel inicial medido 0-72 horas después de la dosis para el Grupo 6 (40 mg, en ayunas). Los sujetos 1 y 2 recibieron placebo; los sujetos 3-8 recibieron activo.

La FIGURA 6A muestra las concentraciones absolutas de ácido úrico en suero (mg/dL) medidas 0-72 horas después de la dosis para los Grupos 1, 2, 4 y 6 (2 mg, 5 mg, 20 mg y 40 mg respectivamente, todos en ayunas).

La FIGURA 6B muestra el % de cambio de ácido úrico en suero desde el nivel inicial medido 0-72 horas después de la dosis para los Grupos 1, 2, 4 y 6 (2 mg, 5 mg, 20 mg y 40 mg respectivamente, todos en ayunas).

La FIGURA 7A muestra las concentraciones absolutas de ácido úrico en suero (mg/d; media de los sujetos con placebo 1, 2 y 3; y media de los sujetos con activo 4-12), medidas en puntos de tiempo nominales (días 0-9: dosis una vez al día, más días 10-13, después de la dosis) para doce sujetos en el Grupo 7 (1 mg, una vez al día durante 10 días), como se describe en el ejemplo 6A.

La FIGURA 7B muestra el % de cambio de ácido úrico en suero desde el nivel inicial (media de los sujetos con placebo 1, 2 y 3; y media de los sujetos con activo 4-12), medido en puntos de tiempo nominales (días 0-9 - dosis una vez al día, más días 10- 13, después de la dosis) para doce sujetos en el Grupo 7 (1 mg, una vez al día durante 10 días), como se describe en el ejemplo 6A.

La FIGURA 8A muestra las concentraciones absolutas de ácido úrico en suero (mg/dL; media de los sujetos con placebo 1, 2 y 3; y media de los sujetos con activo 4-10), medidas en puntos de tiempo nominales (días 0-9: dosis una vez al día, más días 10-13, después de la dosis) para diez sujetos en el Grupo 8 (5 mg, una vez al día durante 10 días), como se describe en el ejemplo 6B.

La FIGURA 8B muestra el % de cambio de ácido úrico en suero desde el nivel inicial (media de los sujetos con placebo 1, 2 y 3; y media de los sujetos con activo 4-10), medido en puntos de tiempo nominales (días 0-9 - dosis una vez al día, más días 10- 13, después de la dosis) para diez sujetos en el Grupo 8 (1 mg, una vez al día durante 10 días), como se describe en el ejemplo 6B.

La FIGURA 9A muestra las concentraciones absolutas de ácido úrico en suero (mg/dL; media de los sujetos con placebo 1, 2 y 3; y media de los sujetos con activo 4-11), medidas en puntos de tiempo nominales (días 0-9: dosis una vez al día, más días 10-13, después de la dosis) para once sujetos en el Grupo 9 (10 mg, una vez al día durante 10 días), como se describe en el ejemplo 6C.

La FIGURA 9B muestra el % de cambio de ácido úrico en suero desde el nivel inicial (media de los sujetos con placebo 1, 2 y 3; y media de los sujetos con activo 4-11), medido en puntos de tiempo nominales (días 0-9 - dosis una vez al día, más días 10-13, después de la dosis) para once sujetos en el Grupo 9 (10 mg, una vez al día durante 10 días), como se describe en el ejemplo 6C.

La FIGURA 10A muestra las concentraciones absolutas medias de ácido úrico en suero (mg/dL), medidas en puntos de tiempo nominales (días 0-9 - dosis una vez al día, más días 10-13, después de la dosis) para los Grupos 7, 8 y 9 (1 mg, 5 mg y 10 mg respectivamente, una vez al día durante 10 días, grupos de placebo reunidos), como se describe en el ejemplo 6.

La FIGURA 10B muestra el % de cambio medio de ácido úrico en suero desde el nivel inicial medido en puntos de tiempo nominales (días 0-9 - dosis una vez al día, más días 10-13, después de la dosis) para los grupos 7, 8 y 9 (1 mg, 5 mg y 10 mg, respectivamente, una vez al día durante 10 días, grupos de placebo reunidos), como se describe en el Ejemplo 6.

Descripción detallada de la invención

Los encabezados de sección utilizados en el presente documento tienen únicamente fines organizativos y no deben interpretarse como limitantes de la materia descrita.

Cierta terminología farmacéutica

Los términos “paciente”, “sujeto” o “individuo” se usan indistintamente. Tal como se usan en el presente documento, se refieren a individuos que padecen un trastorno, y similares, y abarcan mamíferos y no mamíferos. Ninguno de los términos requiere que la persona esté bajo el cuidado y/o supervisión de un profesional médico. Los mamíferos son cualquier miembro de la clase de mamíferos, incluyendo, pero sin limitarse a, humanos, primates no humanos tales como los chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de granja tales como ganado vacuno, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio incluyendo 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 realizaciones de los procedimientos y composiciones proporcionadas en el presente documento, el individuo es un mamífero. En realizaciones preferidas, el individuo es un ser humano.

Los términos "tratar", "tratando" o "tratamiento", y otros equivalentes gramaticales como se usan en el presente documento, incluyen aliviar, calmar o mejorar una enfermedad o afección o uno o más síntomas de la misma, prevenir síntomas adicionales, mejorar o prevenir la causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibir la enfermedad o afección, por ejemplo, detener el desarrollo de la enfermedad o afección, atenuar la enfermedad o afección, causar la regresión de la enfermedad o afección, atenuar 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 la mejora del trastorno subyacente que se está tratando. Además, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o el alivio de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente, de manera que se observe una mejoría en el individuo, a pesar de que el individuo todavía esté aquejado del trastorno subyacente. Para el beneficio profiláctico, las composiciones se administran a un individuo con riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un individuo que informa uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, aunque no se haya hecho un diagnóstico de esta enfermedad.

El término "aproximadamente" se refiere generalmente a un intervalo de números que un experto en la materia consideraría equivalente al valor citado (por ejemplo, que tiene la misma función o resultado). En muchos casos, el término "aproximadamente" puede incluir números que se redondean a la cifra significativa más próxima. En casos preferidos, el término "aproximadamente" significa dentro del 10 % de un valor o intervalo determinado.

Los términos "administrar", "administrando", "administración" y similares, tal como se usan en el presente documento, se refieren a los procedimientos que se pueden usar para permitir la administración de compuestos o composiciones al sitio deseado de acción biológica. Estos procedimientos incluyen, pero sin limitarse a, vías orales, vías intraduodenales, inyección parenteral (incluida la administración intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intravascular o infusión), administración tópica y rectal. Los expertos en la materia están familiarizados con las técnicas de administración que pueden emplearse con los compuestos y procedimientos descritos en el presente documento. En realizaciones preferidas, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento se administran por vía oral.

Las expresiones "cantidad eficaz", "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad farmacéuticamente eficaz" tal como se usan en el presente documento, se refieren a una cantidad suficiente de al menos un agente o compuesto que se administra, que aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se ha de tratar. El resultado puede ser la reducción y/o el alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende ácido 2-((3- (4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico requerida para proporcionar una disminución clínicamente significativa de una enfermedad. Una cantidad "eficaz" apropiada puede diferir de un individuo a otro. Una cantidad "eficaz” apropiada en cualquier caso individual puede determinarse utilizando técnicas, tales como un estudio de aumento de dosis.

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

El término "farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un material, tal como un vehículo o diluyente, que no anula la actividad biológica o las propiedades del ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, y es relativamente no tóxico, es decir, el material se puede administrar 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 "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, se refiere a sales que retienen la eficacia biológica de los ácidos libres y bases del ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico y que no son biológicamente o de otra manera indeseables. El ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico puede reaccionar con bases inorgánicas u orgánicas, y con ácidos inorgánicos y

orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento final y la purificación, o haciendo reaccionar por separado el 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", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto biológicamente activo, opcionalmente mezclado con al menos un componente químico farmacéuticamente aceptable, tal como, aunque sin limitarse a, vehículos, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, excipientes y similares.

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

Las expresiones "combinación farmacéutica", "administrar una terapia adicional", "administrar un agente terapéutico adicional" y similares, tal como se usa en el presente documento, se refieren a una terapia farmacéutica que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluyen combinaciones fijas y no fijas de los ingredientes activos. La expresión "combinación fija" significa que el ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, y al menos un co-agente, se administran a un individuo simultáneamente en forma de una sola entidad o dosificación. La expresión "combinación no fija" significa que el ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, y al menos un co-agente, se administran a un individuo como entidades separadas de forma simultánea, concurrente o secuencial con límites de tiempo de intervención variables, proporcionando dicha administración niveles eficaces de los dos o más compuestos en el cuerpo del individuo. Esto también se aplica a las terapias de mezcla, por ejemplo, la administración de tres o más ingredientes activos.

El término "coadministración", la expresión “administrados en combinación con" y sus equivalentes gramaticales o similares, tal como se usan en el presente documento, pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo individuo, y pretenden incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes se administran por la misma vía de administración o vías de administración diferentes o en el mismo momento o en momentos diferentes. En algunas realizaciones, el ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico se administrará junto 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 diferentes momentos en composiciones separadas y/o la administración en una composición en la que ambos agentes están presentes. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico y el otro agente o agentes se administran en una única composición. En algunas realizaciones, el ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico y el(los) otro(s) agente(s) están mezclados en la composición.

El término "metabolito", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un derivado del ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico formado cuando el compuesto se metaboliza.

La expresión "metabolito activo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un derivado biológicamente activo del ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico formado cuando el compuesto se metaboliza.

El término "metabolizado", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la suma de los procesos (que incluyen, pero no se limitan a, reacciones de hidrólisis y reacciones catalizadas por enzimas) mediante las cuales una sustancia particular es modificada por un organismo. Por lo tanto, las enzimas pueden producir alteraciones estructurales específicas de un compuesto. Por ejemplo, el citocromo P450 cataliza una variedad de reacciones oxidativas y reductoras, mientras que las uridinas difosfato glucuroniltransferasas catalizan la transferencia de una molécula de ácido glucurónico activada a alcoholes aromáticos, alcoholes alifáticos, ácidos carboxílicos, aminas y grupos sulfhidrilo libres. Puede obtenerse más información sobre el metabolismo en The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9ª edición, McGraw-Hill (1996).

Modos de administración

En algunas realizaciones, el ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico se administra solo o en combinación con vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en una composición farmacéutica. La administración puede efectuarse mediante cualquier procedimiento que permita el suministro de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico al sitio de acción. Estos procedimientos incluyen, aunque no se limitan a, la administración por vías enterales (incluyendo sonda de alimentación oral, gástrica o duodenal, supositorio rectal y enema rectal), vías parenterales (inyección o infusión, incluyendo intraarteriales, intracardíacas, intradérmicas, intraduodenales, intramedulares, intramusculares, intraóseas, intraperitoneales, intratecales, intravasculares, intravenosas, intravítreas, epidurales y subcutáneas, inhalatorias, transdérmicas, transmucosa, sublingual, bucal y tópica (incluyendo epicutánea, dérmica, enema, colirio, gotas para los oídos, intranasal, vaginal), aunque la vía más adecuada puede depender, por ejemplo, de la afección y el trastorno del

receptor. Solo a modo de ejemplo, el ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico se puede administrar localmente en el área que necesita tratamiento, por ejemplo, infusión local durante la cirugía, aplicación tópica tal como cremas o pomadas, inyección, catéter o implante, dicho implante hecho, por ejemplo, de un material poroso, no poroso o gelatinoso, incluyendo membranas, tales como membranas sialásticas, o fibras La administración también puede ser por inyección directa en el sitio de un tejido u órgano enfermo.

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

Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen comprimidos, cápsulas duras hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Los comprimidos se pueden hacer por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre, tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con aglutinantes, diluyentes inertes o agentes lubricantes, tensioactivos o dispersantes. Los comprimidos moldeados pueden fabricarse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. En algunas realizaciones, los comprimidos están recubiertos o marcados y se formulan para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo en los mismos. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosis adecuadas para dicha administración. Las cápsulas duras pueden contener los ingredientes activos en mezcla con una carga como la lactosa, aglutinantes como almidones y/o lubricantes como el talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. En algunas realizaciones, se añaden estabilizantes. Los núcleos de grageas están provistos de recubrimientos adecuados. Para este propósito, se pueden usar soluciones concentradas de azúcar, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

En algunas realizaciones, las preparaciones farmacéuticas se formulan para administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de dosis múltiples, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitarias o de dosis múltiples, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en forma de polvo o en un estado secado por congelación (liofilizado) que requiera solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, solución salina o agua estéril sin pirógenos, inmediatamente antes de su uso. Se pueden preparar disoluciones y suspensiones para inyección extemporánea a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito anteriormente.

Las formulaciones para administración parenteral incluyen disoluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas (oleosas) de los compuestos activos que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones para inyección acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, como la carboximetilcelulosa sódica, el sorbitol o el dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores adecuados o agentes que aumentan la solubilidad del ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico para permitir la preparación de disoluciones altamente concentradas.

Las preparaciones farmacéuticas también se pueden formular como una preparación de liberación prolongada. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, el ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico puede 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 moderadamente soluble.

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

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

Preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía tópica, es decir, por administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico externamente a la epidermis o la cavidad bucal y la instilación en el oído, ojo y nariz, de tal forma que el compuesto no ingresa significativamente al torrente sanguíneo. En contraste, la administración sistémica se refiere a la administración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

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, pomadas o pastas, y gotas adecuadas para la administración en el 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 hasta un 10 % p/p, pero preferiblemente comprenderá menos de un 5 % p/p, más preferiblemente de un 0,1 % a un 1 % p/p de la formulación.

Las preparaciones farmacéuticas para administración por inhalación se administran convenientemente desde un insuflador, envases presurizados de nebulizador u otros medios convenientes para administrar un 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 proporcionando 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 de polvo seco, por ejemplo, una mezcla de polvo con una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón. La composición en polvo se puede presentar en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en cápsulas, cartuchos, gelatina o envases tipo blister a partir de los cuales se puede administrar el polvo con la ayuda de un inhalador o insuflador.

Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, el ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico puede incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellos adecuados para la administración por vía oral pueden incluir agentes aromatizantes.

Formulaciones

El ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico se puede administrar en una vesícula, tal como un liposoma. El ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico también puede administrarse en un sistema de liberación controlada, o un sistema de liberación controlada puede colocarse cerca del objetivo terapéutico. En una realización, se puede usar una bomba.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento también pueden contener el ingrediente activo en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, caramelos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se preparan opcionalmente de acuerdo con un procedimiento conocido, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, tales como celulosa microcristalina, croscamelosa sódica, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina, polivinilpirrolidona o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o revestidos 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 largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de enmascaramiento del sabor soluble en agua, tal como hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, o un material de retardo temporal tal como etilcelulosa, o acetato butirato de celulosa, según sea apropiado. Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con un vehículo soluble en agua, tal como polietilenglicol o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen el material activo en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; los

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 oxicetanol. o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietilensorbitano. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartamo.

Vehículos 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. Por lo tanto, para la administración oral, los comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como el ácido cítrico, pueden emplearse junto con varios desintegrantes tales como el almidón, el ácido algínico y ciertos silicatos complejos y con agentes aglutinantes tales como la sacarosa, la gelatina y la acacia. Además, los agentes lubricantes como el estearato de magnesio, el laurilsulfato de sodio y el talco son a menudo útiles para propósitos de formación de comprimidos. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras. Los materiales preferidos, por lo tanto, incluyen lactosa o azúcar de leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Si se desean suspensiones o elixires acuosos para administración oral, el ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico se puede combinar con varios agentes edulcorantes o aromatizantes, colorantes o tintes y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o combinaciones de los mismos.

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

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

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

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

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una disolución acuosa inyectable estéril. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, la disolución de Ringer y la disolución isotónica de cloruro de sodio. La preparación inyectable estéril también puede ser una microemulsión de aceite en agua inyectable estéril en la que el ingrediente activo se disuelve en la fase oleosa. Por ejemplo, el ingrediente activo se puede disolver primero en una mezcla de aceite de soja y lecitina. La disolución de aceite se introduce luego en una mezcla de agua y glicerol y se procesa para formar una microemulsión. Las disoluciones inyectables o microemulsiones pueden introducirse en el torrente sanguíneo de un individuo mediante una inyección por bolo local. Alternativamente, puede ser ventajoso administrar la solución o microemulsión de tal manera que se mantenga una concentración circulante constante del ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. Para mantener tal concentración constante, puede utilizarse un dispositivo de administración intravenosa continua. Un ejemplo de este tipo de dispositivo es la bomba intravenosa Deltec 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 usando aquellos agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión

inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico y parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Además, convencionalmente se emplean aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite no volátil suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico se usan en la preparación de inyectables.

Las composiciones farmacéuticas también se pueden administrar en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el ingrediente activo con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas normales 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.

Para uso tópico pueden usarse cremas, pomadas, gelatinas, disoluciones o suspensiones, etc., que contienen ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. Tal como se usa en el presente documento, la aplicación tópica puede incluir enjuagues bucales y gárgaras.

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

Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos muy conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los procedimientos incluyen la etapa de poner asociar el ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico o una sal, éster o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo ("ingrediente activo") con el vehículo que constituye uno o más ingredientes secundarios. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y luego, si es necesario, conformando el producto en la formulación deseada.

Formas de dosificación

La composición farmacéutica puede estar, por ejemplo, en una forma adecuada para administración por vía oral, como comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, disolución, suspensión, para inyección parenteral como disolución, suspensión o emulsión estéril, para administración tópica como ungüento o crema o para administración rectal como supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración única de dosificaciones precisas. La composición farmacéutica puede incluir un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico como ingrediente activo. Además, puede incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, etc.

Formas de administración parenteral ejemplares incluyen soluciones o suspensiones de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico en disoluciones acuosas estériles, por ejemplo, disoluciones acuosas de propilenglicol o dextrosa. Dichas formas de dosificación pueden tamponarse adecuadamente, si se desea.

Dosis

La cantidad de composición farmacéutica administrada dependerá, en primer lugar, del mamífero que se esté tratando. En los casos en que las composiciones farmacéuticas se administran a un individuo humano, la dosis diaria normalmente será determinada por el médico que prescribe, y la dosis generalmente varía según la edad, el sexo, la dieta, el peso, la salud general y la respuesta del individuo, la gravedad de los síntomas del individuo, la indicación o afección precisa que se trata, la gravedad de la indicación o afección que se trata, el tiempo de administración, la vía de administración, la disposición de la composición, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y el criterio del médico que prescribe. Además, la vía de administración puede variar dependiendo de la afección y su gravedad. Preferiblemente, la composición farmacéutica está en forma de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad eficaz para lograr el propósito deseado. La determinación de la dosis adecuada para una situación particular está dentro de los conocimientos de la técnica. En algunos casos, el tratamiento puede iniciarse con dosis más pequeñas que sean menores que la dosis óptima de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. Después de eso, la dosis se incrementa en pequeñas cantidades hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias. Por conveniencia, la dosis diaria total se puede dividir y administrar en porciones durante el día si se desea. La cantidad y la frecuencia de administración del ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, y si corresponde otros agentes terapéuticos y/o terapias, se regularán de acuerdo con el criterio del profesional clínico responsable (médico) considerando los factores descritos anteriormente. Por lo tanto,

la cantidad de composición farmacéutica que va a administrarse puede variar ampliamente.

La administración puede producirse en una cantidad inferior a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día (administrada en dosis únicas o divididas). Una dosis terapéutica particular puede incluir, por ejemplo, menos de aproximadamente 1000 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico y preferiblemente incluye, por ejemplo, menos de unos 250 mg. La cantidad de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico en una dosis unitaria de preparación puede variar o ajustarse desde menos de aproximadamente 500 mg, preferiblemente desde menos de aproximadamente 100 mg, más preferiblemente desde menos de aproximadamente 50 mg, o desde menos de 5 mg, según la aplicación particular. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos se pueden emplear dosis aún mayores sin causar ningún efecto secundario perjudicial, por ejemplo. al dividir las dosis más grandes en varias dosis pequeñas para la administración a lo largo del día. En aplicaciones combinadas en las que el ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico no es la única terapia, puede ser posible administrar cantidades menores y aún tener efecto terapéutico o profiláctico.

En algunas realizaciones, el ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico se administra una vez al día. En otras realizaciones, el ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico se administra dos veces al día. En algunas realizaciones, el ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico se administra con alimentos. En otras realizaciones, el ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico se administra sin alimentos.

La dosis terapéutica del ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico descrita en la sección titulada “Procedimientos de reducción de los niveles de ácido úrico en suero” y los ejemplos pueden usarse para tratar cualquiera de las enfermedades descritas en el presente documento.

Terapias de combinación

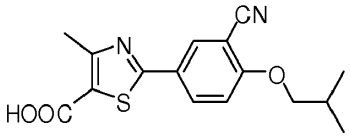
El ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico o una sal, solvato, polimorfo, éster o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse como una terapia única, o en combinación con otra terapia o terapias.

Por ejemplo, la eficacia terapéutica puede mejorarse mediante la administración de un adyuvante (es decir, el adyuvante por sí mismo puede tener un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, se mejora el beneficio terapéutico general para el individuo). O, solo a modo de ejemplo, el beneficio experimentado por un individuo puede aumentarse administrando ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también tiene un beneficio terapéutico. Solo a modo de ejemplo, en un tratamiento para la gota, se puede obtener un mayor beneficio terapéutico al proporcionar al individuo otro agente terapéutico para la gota. O, la terapia o terapias adicionales pueden incluir, entre otras, fisioterapia, psicoterapia, radioterapia, aplicación de compresas en un área enferma, reposo, dieta alterada y similares. Independientemente de la enfermedad, trastorno o afección que se esté tratando, el beneficio general que experimenta el individuo puede ser aditivo de las dos terapias o agentes terapéuticos o el individuo puede experimentar un beneficio sinérgico.

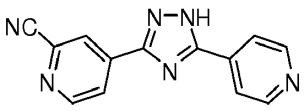
En los casos en que el ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico se administra en combinación con otros agentes terapéuticos, el ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico no necesita administrarse en la misma composición farmacéutica que otros agentes terapéuticos y, debido a las diferentes características físicas y químicas, puede administrarse por una vía diferente. Por ejemplo, el ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico puede administrarse por vía oral para generar y mantener buenos niveles en sangre del mismo, mientras que el otro agente terapéutico puede administrarse por vía intravenosa. Así, el ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico puede administrarse simultáneamente (por ejemplo, simultáneamente, esencialmente simultáneamente o dentro del mismo protocolo de tratamiento), secuencialmente o dosificarse por separado a otros agentes terapéuticos. La administración inicial se puede realizar de acuerdo con los protocolos establecidos conocidos en la técnica, y luego, en función de los efectos observados, el profesional clínico experto puede modificar la dosis, los modos de administración y los tiempos de administración.

La elección particular de otro agente terapéutico dependerá del diagnóstico de los médicos responsables y de su criterio sobre el estado del individuo y el protocolo de tratamiento apropiado. En algunas realizaciones, el agente adicional es un inhibidor de URAT 1, un inhibidor de xantina oxidasa, un inhibidor de 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, un inhibidor del miembro 9 de la familia 2 portadora de soluto (transportador de glucosa facilitado) (SLC2A9), un inhibidor del transportador de aniones orgánicos (OAT), un inhibidor de OAT-4, o combinaciones de los mismos. 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 luego a ácido úrico. En ciertos casos, la xantina deshidrogenasa cataliza la conversión de xantina, NAD^+ y H_2O en urato, NADH y H^+. En algunas realizaciones, el agente adicional es el ácido 2-((5-bromo-4-(4-ciclopropil-1-naftalenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il) tio)acético, alopurinol, febuxostat (ácido 2-(3-ciano-4-isobutoxifenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico), FYX-051 (4-(5-piridin-4-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)piridin-2-carbonitrilo), probenecid, sulfinpirazona, benzbromarona, paracetamol, esteroides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), hormona adrenocorticotrópica (ACTH), colchicina, un glucorticoide, un andrógeno, un inhibidor de la cox-2, un agonista de PPAR, naproxeno, sevelámero, sibutmaina, troglitazona, proglitazona, otro agente reductor del ácido úrico, losartán, ácido fíbrico, benziodarona, salisilato, anlodipina, vitamina C, o combinaciones de los mismos.



Febuxostat



FYX-051

Enfermedades

En el presente documento se describe el compuesto ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico o una sal, solvato, polimorfo, éster o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad en un individuo que padece dicha enfermedad, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de dicho compuesto.

En el presente documento también se describe el compuesto ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico o una sal, solvato, polimorfo, éster o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la prevención o retraso del inicio de una enfermedad en un individuo con riesgo de desarrollar dicha enfermedad, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad eficaz para prevenir o retrasar el inicio de dicha enfermedad, de una composición que comprende dicho compuesto.

En el presente documento se describe adicionalmente el ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico para uso en la profilaxis o el tratamiento de cualquier enfermedad o trastorno en el que los niveles aberrantes de ácido úrico desempeñan una función que incluye, sin limitación: hiperuricemia, gota, artritis gotosa, artritis inflamatoria, nefrolitiasis (cálculos renales), inflamación de las articulaciones, deposición de cristales de urato en las articulaciones, urolitiasis (formación de cálculos en el tracto urinario), deposición 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 los mismos en un ser humano u otro mamífero. Los usos descritos en el presente documento se extienden al uso del ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico para la fabricación de un medicamento para tratar dichas enfermedades o trastornos. Además, los usos descritos en el presente documento se extienden a la administración a un ser humano de una cantidad eficaz de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico para tratar cualquier enfermedad o trastorno de este tipo.

Individuos que pueden tratarse con ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal, éster, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con los usos de la presente invención, incluyen, por ejemplo, individuos que han sido diagnosticados con gota, artritis gotosa, artritis inflamatoria, enfermedad renal, nefrolitiasis (cálculos renales), inflamación articular, deposición de cristales de urato en las articulaciones, urolitiasis (formación de cálculos en el tracto urinario), deposición de cristales de urato en el parénquima renal, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Kelley-Seegmiller, brote de la gota, gota tofácea, insuficiencia renal o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, a un individuo que tiene un nivel aberrante de ácido úrico se le administra una cantidad de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico suficiente para modular el nivel aberrante de ácido úrico (por ejemplo, a un nivel médicamente aceptable). En algunas realizaciones, un individuo tratado con ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico presenta niveles aberrantes de ácido úrico en los que los niveles de ácido úrico en sangre superan un intervalo médicamente aceptado (es decir, hiperuricemia). En algunas realizaciones, un individuo tratado con ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico presenta niveles aberrantes de ácido úrico en los que los niveles de ácido úrico en la sangre superan los 360 µmol/L (6 mg/dL) para un individuo femenino o 400 µmol/L (6,8 mg/dL) para un individuo masculino. En algunas realizaciones, un individuo tratado con ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico muestra niveles aberrantes de ácido úrico en los que los niveles de ácido úrico en la orina superan un intervalo médicamente aceptado (es decir, hiperuricosuria). En algunas realizaciones, un individuo tratado con ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico presenta niveles aberrantes de ácido úrico en los que los niveles de ácido úrico en la orina superan los 800 mg/día (en un individuo masculino) y mayor de 750 mg/día (en un individuo femenino).

En algunas realizaciones, un individuo tratado con ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico (1) muestra niveles aberrantes de ácido úrico, y (2) sufre de un trastorno cardiovascular. En algunas realizaciones, un individuo tratado con ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico (1) muestra niveles aberrantes de ácido úrico, y (2) sufre de un aneurisma; angina; aterosclerosis; un accidente cerebrovascular; enfermedad cerebrovascular; insuficiencia cardíaca congestiva; enfermedad de las arterias coronarias; y/o un infarto de miocardio. En algunas realizaciones, un individuo tratado con ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico (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 por encima de aproximadamente 160 mg/dL; (d) niveles de HDL por debajo de aproximadamente 40 mg/dL; y/o (e) niveles de creatinina sérica por encima de aproximadamente 1,5 mg/dL.

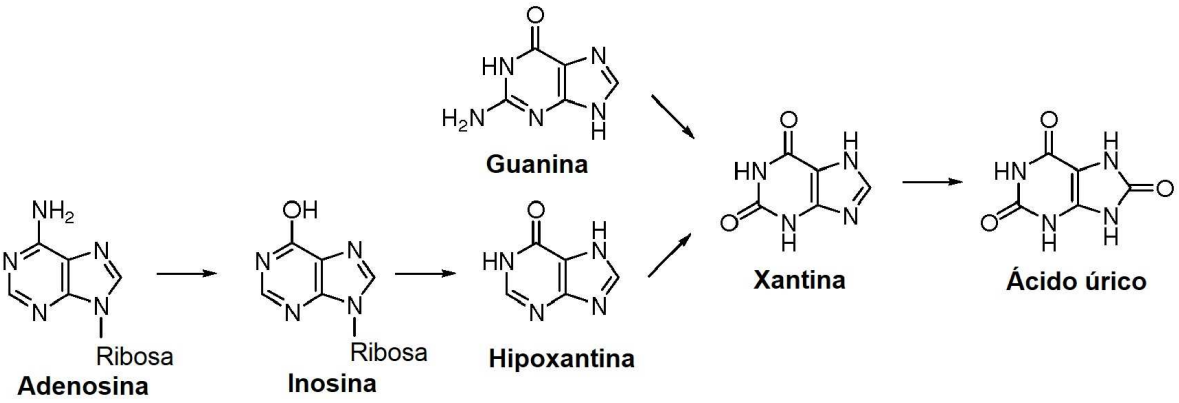
En algunas realizaciones, un individuo tratado con ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico (1) muestra niveles aberrantes de ácido úrico, y (2) padece diabetes. En algunas realizaciones, un individuo tratado con ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico (1) muestra niveles aberrantes de ácido úrico, y (2) padece diabetes tipo I. En algunas realizaciones, un individuo tratado con ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico (1) muestra niveles aberrantes de ácido úrico, y (2) padece diabetes tipo II. En algunas realizaciones, un individuo tratado con ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico (1) presenta muestra niveles aberrantes de ácido úrico, y (2) padece una pérdida de células beta de los islotes de Langerhans en el páncreas. En algunas realizaciones, un individuo tratado con ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico (1) muestra niveles aberrantes de ácido úrico y (2) padece resistencia a la insulina y/o sensibilidad reducida a la insulina. En algunas realizaciones, un individuo tratado con ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico (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 ocasionales de glucosa en plasma ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/l).

En algunas realizaciones, un individuo tratado con ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico (1) muestra niveles aberrantes de ácido úrico, y (2) padece síndrome metabólico. En algunas realizaciones, un individuo tratado con ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico (1) muestra niveles aberrantes de ácido úrico, y (2) padece (a) diabetes mellitus, tolerancia deteriorada a la glucosa, resistencia alterada a la glucosa y/o a la insulina en ayunas, (b) al menos dos de (i) tensión arterial: ≥ 140/90 mmHg; (ii) dislipidemia: triglicéridos (TG): ≥ 1,695 mmol/L y colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) ≤ 0,9 mmol/L (masculino), ≤ 1,0 mmol/L (femenino); (iii) obesidad central: relación cintura:cadera > 0,90 (masculino); > 0,85 (femenino) y/o índice de masa corporal > 30 kg/m^2, y (iv) relación de microalbuminuria:excreción de albúmina urinaria ≥ 20 mg/min o relación de albúmina:creatinina ≥ 30 mg/g. En algunas realizaciones, un individuo tratado con ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico (1) muestra niveles aberrantes de ácido úrico, y (2) padece resistencia a la insulina (es decir, el 25 % superior de los valores de insulina en ayunas entre individuos no diabéticos) y (b) al menos dos de (i) obesidad central: perímetro de la cintura ≥ 94 cm (masculino), ≥ 80 cm (mujeres); (ii) dislipidemia: TG ≥ 2,0 mmol/L y/o HDL-C < 1,0 mmol/L o tratados por dislipidemia; (iii) hipertensión: tensión arterial ≥ 140/90 mmHg o medicación antihipertensiva; y (iv) glucosa plasmática en ayunas ≥ 6.1 mmol/L. En algunas realizaciones, un individuo tratado con ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico (1) muestra niveles aberrantes de ácido úrico, y (2) muestra en al menos tres de (a) elevado perímetro de la cintura: hombres ≥ 40 pulgadas (hombres) y ≥ 35 pulgadas (mujeres); (b) triglicéridos elevados: ≥ 150 mg/dL; (c) HDL reducida: < 40 mg/dL (hombres)) y < 50 mg/dL (mujeres); (d) tensión arterial elevada: ≥ 130/85 mm de Hg o uso de medicamentos para la hipertensión, y (e) glucosa en ayunas elevada: ≥ 100 mg/dL (5,6 mmol/L) o uso de medicamentos para la hiperglucemia.

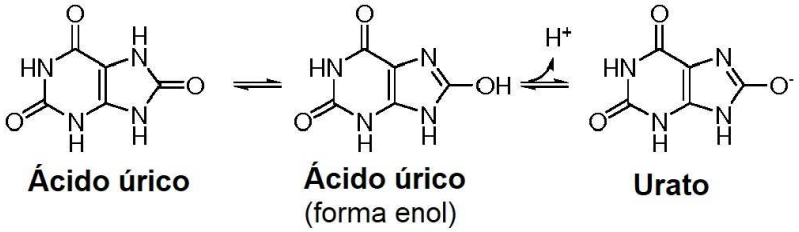
En algunas realizaciones, un individuo tratado con ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico (1) muestra niveles aberrantes de ácido úrico, y (2) padece enfermedad renal o insuficiencia renal. En algunas realizaciones, un individuo tratado con ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico (1) presenta niveles aberrantes de ácido úrico y (2) muestra oliguria (disminución de la producción de orina). En algunas realizaciones, un individuo tratado con ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico (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 (lactantes).

ÁCIDO ÚRICO

En ciertos casos, las purinas (adenina, guanina), derivadas de los alimentos o renovación de tejidos (los nucleótidos celulares experimentan renovación continua), se catabolizan en los seres humanos hasta su producto de oxidación final, el ácido úrico. En ciertos casos, la guanina se oxida a xantina, que a su vez se oxida adicionalmente a ácido úrico por la acción de la xantina oxidasa; la adenosina se convierte en inosina, que se oxida adicionalmente a hipoxantina. En ciertos casos, la xantina oxidasa oxida la hipoxantina a xantina y adicionalmente a ácido úrico. En ciertos casos, como parte del proceso inverso, la enzima hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT) rescata guanina e hipoxantina.



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 de suero (pH 7,40, 37 °C)), aproximadamente el 98 % del ácido úrico se ioniza como la sal de urato monosódico. En ciertos casos, el urato es un agente reductor fuerte y un potente antioxidante. En los seres humanos, aproximadamente la mitad de la capacidad antioxidante del plasma proviene del ácido úrico.



En ciertos casos, la mayoría del ácido úrico se disuelve en la sangre y pasa a los riñones, en los que 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 peculiares características del sistema de transporte de ácido úrico es que, aunque la actividad neta de la función tubular es la reabsorción de ácido úrico, la molécula se secreta y reabsorbe durante su paso a través de la nefrona. En ciertos casos, la reabsorción domina en los segmentos S1 y S3 del túbulo proximal y la secreción domina en el segmento S2. En ciertos casos, el transporte bidireccional produce fármacos que inhiben el transporte de ácido úrico disminuyendo, en vez de aumentando, la excreción de ácido úrico, comprometiendo su utilidad terapéutica. En ciertos casos, los niveles normales de ácido úrico en adultos humanos (5,1 +/- 0,93 mg/dL) están cerca de los límites de solubilidad del urato (~7 mg/dL a 37 °C), lo que crea un delicado equilibrio fisiológico de urato. En ciertos casos, el intervalo normal de ácido úrico para las mujeres es de aproximadamente 1 mg/dL por debajo del intervalo para los hombres.

HIPERURICEMIA

En ciertos casos, la hiperuricemia se caracteriza por niveles de ácido úrico en sangre más altos de lo normal, que se mantienen durante largos períodos de tiempo. En ciertos casos, el aumento de los niveles de urato en la 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/aumento de peso
- Consumo excesivo de alcohol.
- Ingesta excesiva de purina en la dieta (alimentos como mariscos, huevas de pescado, vieiras, guisantes, lentejas, judías y carnes rojas, especialmente vísceras - sesos, riñones, tripas, hígado)
- Ciertos medicamentos, que incluyen aspirina en dosis bajas, diuréticos, niacina, ciclosporina, pirazinamida, etambutol, algunos fármacos para la tensión arterial alta y algunos agentes quimioterapéuticos para el cáncer, agentes inmunosupresores y citotóxicos
- Estados de enfermedad específicos, particularmente aquellos asociados con una alta tasa de renovación celular (tal como tumor maligno, leucemia, linfoma o psoriasis), y que también incluyen hipertensión arterial, trastornos de hemoglobina, anemia hemolítica, anemia de células falciformes, diversas nefropatías, trastornos mieloproliferativos y linfoproliferativos, hiperparatiroidismo, enfermedad renal, afecciones 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, elevada renovación de ATP, reducción de la filtración del urato glomerular)

- Exposición al plomo (plumbismo o "gota saturnina")

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 los tejidos blandos (tofos)
- Depósitos de ácido úrico en los riñones (nefropatía por ácido úrico)
- Deterioro de la función renal, que puede conducir a insuficiencia renal crónica y aguda

GOTA

Prevalencia

La incidencia de gota ha aumentado en las últimas dos décadas y, en los Estados Unidos, afecta al 2,7 % de la población de 20 años y más, totalizando 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 frente al 1,6 % o 1,7 millones de mujeres), afectando generalmente a hombres de 40 y 50 años (aunque los ataques de gota pueden ocurrir después de la pubertad, lo que experimenta un aumento en 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 comprendido entre 1990 y 1999, y la mayor parte del aumento se produjo en las personas 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 y representa aproximadamente el 5 % de todos los casos de artritis. En ciertos casos, la insuficiencia renal y la urolitiasis ocurren en el 10-18 % de las personas con gota y son fuentes comunes de morbilidad y mortalidad de la enfermedad.

Causas principales

En la mayoría de los casos, la gota se asocia con hiperuricemia. En ciertos casos, los individuos que padecen gota excretan aproximadamente un 40 % menos de ácido úrico que los individuos no gotosos para cualquier concentración de urato en plasma dada. En ciertos casos, los niveles de urato aumentan hasta que se alcanza el punto de saturación. En ciertos casos, la precipitación de cristales de urato ocurre cuando se alcanza el punto de saturación. En ciertos casos, estos depósitos cristalizados endurecidos (tofos) se forman en las articulaciones y la piel, causando inflamación de las articulaciones (artritis). En ciertos casos, los depósitos se hacen en el líquido articular (líquido sinovial) y/o en el revestimiento articular (revestimiento sinovial). Las áreas comunes para estos depósitos son el tercer dedo 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 está sensible y dolorosa al tocarla. En ciertos casos, los ataques de gota aumentan en frecuencia. En ciertos casos, los ataques de gota aguda no tratados conducen a daño articular permanente y discapacidad. En ciertos casos, la deposición tisular del urato conduce a: artritis inflamatoria aguda, artritis crónica, deposición 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 sérico de 7 a 8,9 mg/dL y hasta 50 veces en individuos con niveles > 9 mg/dL (530 µmol/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 mediante la deposición medular de urato monosódico.

En ciertos casos, la gota incluye ataques dolorosos de artritis inflamatoria monarticular aguda, 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 se presenta en individuos con cáncer, particularmente leucemia y en aquellos con otros trastornos de la sangre (por ejemplo, policitemia, metaplasia mieloide, etc.).

Síntomas

En ciertos casos, los ataques de gota se desarrollan muy rápidamente, produciéndose con frecuencia el primer ataque durante la noche. En ciertos casos, los síntomas incluyen dolor súbito y grave de la articulación y dolor extremo en el área de la articulación, hinchazón de la articulación y piel roja o púrpura brillante alrededor de la articulación. En ciertos casos, los ataques son poco frecuentes y duran de 5 a 10 días, sin síntomas entre episodios. En ciertos casos, los ataques son más frecuentes y pueden durar más, especialmente si el trastorno no está controlado. En ciertos casos, los episodios dañan la(s) articulación(articulaciones) afectada(s), lo que produce rigidez, inflamación, movimiento limitado y/o dolor persistente de leve a moderado.

Tratamiento

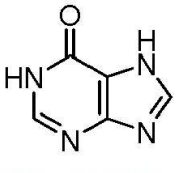
En ciertos casos, la gota se trata reduciendo la producción de ácido úrico. En ciertos casos, la gota se trata aumentando la excreción de ácido úrico. En ciertos casos, la gota se trata con URAT 1, xantina oxidasa, xantina deshidrogenasa, xantina oxidorreductasa, un inhibidor de la purina nucleósido fosforilasa (PNP), un inhibidor del transportador de ácido úrico (URAT), un inhibidor del transportador de glucosa (GLUT), un inhibidor de GLUT-9, un inhibidor del miembro 9 de la familia 2 portadora de soluto (transportador de glucosa facilitado) (SLC2A9), un inhibidor del transportador de aniones orgánicos (OAT), un inhibidor de OAT-4, o combinaciones de los mismos. 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 satisfactoriamente usando una combinación de tratamientos. En ciertos casos, la gota es una de las formas de artritis más tratables.

i) Tratamiento del ataque de gota. En ciertos casos, el dolor y la inflamación asociados con un ataque agudo de gota se pueden tratar con medicamentos tales como acetaminofeno, esteroides, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), hormona adrenocorticotrópica (ACTH) o colchicina. En ciertos casos, la medicación apropiada controla la gota dentro de las 12 a 24 horas y el tratamiento se suspende después de unos días. En ciertos casos, la medicación se usa junto con reposo, aumento de la ingesta de líquidos, compresas frías, elevación y/o protección del (de las) área(s) afectada(s). En ciertos casos, los tratamientos anteriormente mencionados no previenen los ataques recurrentes y no afectan los trastornos subyacentes del metabolismo anormal del ácido úrico.

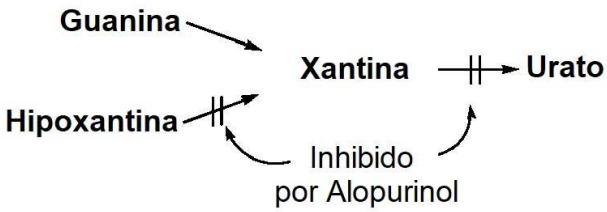
ii) Prevención de futuros ataques. En ciertos casos, reducir los niveles de ácido úrico en suero por debajo del nivel de saturación es el objetivo para prevenir futuros ataques de gota. En algunos casos, esto se logra al disminuir la producción de ácido úrico (por ejemplo, alopurinol) o al aumentar la excreción de ácido úrico con agentes uricosúricos (por ejemplo, probenecid, sulfinpirazona, benzbromarona).

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

Alopurinol



Hipoxantina



En ciertos casos, el alopurinol es un análogo estructural de la hipoxantina (que difiere solo 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 en ácido úrico. En ciertos casos, se metaboliza al correspondiente análogo de la xantina, la aloxantina (oxipurinol), que también es un inhibidor de la xantina oxidasa. En ciertos casos, la aloxantina, aunque más potente en la inhibición de la xantina oxidasa, es menos aceptable farmacéuticamente debido a la baja biodisponibilidad oral. En ciertos casos, se han notificado reacciones letales debido a la hipersensibilidad, supresión de médula ósea, hepatitis y vasculitis con alopurinol. En ciertos casos, la incidencia de efectos secundarios puede totalizar el 20 % de todos los individuos tratados con el fármaco. El tratamiento para los trastornos del metabolismo del ácido úrico no se ha desarrollado significativamente en las siguientes dos décadas desde la introducción del alopurinol.

En ciertos casos, los *agentes uricosúricos* (por ejemplo, probenecid, sulfinpirazona y benzbromarona) aumentan la excreción de ácido úrico. En ciertos casos, el 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, 25-50 % de los individuos tratados con probenecid no logran reducir los niveles de ácido úrico en suero < 6 mg/dL. En ciertos casos, la insensibilidad a probenecid resulta de la intolerancia al fármaco, la ingestión concomitante de salicilato y la insuficiencia renal. En ciertos casos, un tercio de los individuos desarrollan intolerancia al 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 plomo debido a la inhibición de plomo del transporte de urato tubular que causa una disminución de la excreción renal de ácido úrico. En ciertos casos, más del 50 % de los individuos 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. En ciertos casos, la enfermedad renal es más frecuente y más grave en la gota saturnina que en la gota primaria. En ciertos casos, el tratamiento consiste en excluir al individuo de una exposición adicional al plomo, el uso de agentes quelantes para eliminar 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 con el plomo se presenta en mujeres premenopáusicas, una manifestación poco común en la gota no asociada con el plomo.

SÍNDROME DE LESCH-NYHAN

En ciertos casos, el síndrome de Lesch-Nyhan (SLN o síndrome de Nyhan) afecta a aproximadamente uno de cada 100.000 nacidos vivos. En ciertos casos, el SLN está causado por una deficiencia genética de la enzima hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT). En ciertos casos, SLN es una enfermedad recesiva ligada a X. En ciertos casos, SLN está presente al nacer en bebés varones. En ciertos casos, el trastorno provoca gota grave, mal control muscular y retraso mental moderado, que aparecen en el primer año de vida. En ciertos casos, el trastorno también produce 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 una hinchazón parecida a la gota en las articulaciones y problemas renales graves. En ciertos casos, el trastorno provoca síntomas neurológicos que incluyen muecas faciales, retorcimientos involuntarios y movimientos repetitivos de brazos y piernas similares a los observados en la enfermedad de Huntington. El pronóstico para los individuos con SLN es malo. En ciertos casos, la esperanza de vida de una persona no tratada con SLN es inferior a aproximadamente 5 años. En ciertos casos, la esperanza de vida de una persona tratada con SLN es superior a 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, elevada reabsorción de sodio proximal, microalbuminuria, proteinuria, enfermedad renal, obesidad, hipertrigliceridemia, colesterol de lipoproteínas de alta densidad bajo, hiperinsulinemia, hiperleptinemia, hipoadiponectinemia, enfermedad de las arterias periféricas, carótidas y coronarias, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca congénita, accidente cerebrovascular, síndrome de lisis tumoral, disfunción endotelial, estrés oxidativo, niveles elevados de renina, niveles elevados de endotelina y/o niveles elevados de proteína C reactiva. En ciertos casos, la hiperuricemia se encuentra en individuos con obesidad (por ejemplo, obesidad central), hipertensión arterial, hiperlipidemia y/o alteración de la glucosa en ayunas. En ciertos casos, la hiperuricemia se encuentra en individuos con síndrome metabólico. En ciertos casos, la artritis gotosa es indicativa de un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio. En algunas realizaciones, la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico a un individuo es útil para disminuir la probabilidad de un evento clínico asociado con un enfermedad o afección relacionada con hiperuricemia, que incluye, pero no se limita a, prehipertensión, hipertensión, elevada reabsorción de sodio proximal, microalbuminuria, proteinuria, enfermedad renal, obesidad, hipertrigliceridemia, colesterol de lipoproteínas de alta densidad bajo, hiperinsulinemia, hiperleptinemia, hipoadiponectinemia, enfermedad de las arterias periféricas, carótidas y coronarias, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca congénita, accidente cerebrovascular, síndrome de lisis tumoral, disfunción endotelial, estrés oxidativo, niveles elevados de renina, niveles elevados de endotelina y/o niveles elevados de proteína C reactiva.

Una realización proporciona el compuesto 2 - ((3- (4-cianonaftalen-1-il) piridin-4-iltio) -2-metilpropanoico ácido para uso en el tratamiento o prevención de una afección caracterizada por niveles anormales de tejidos u órganos de ácido úrico en un individuo que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de dicho compuesto Otra realización proporciona ácido 2 - ((3- (4-cianonaftalen-1-il) piridin-4-iltio) -2-metilpropanoico para uso en tratar o prevenir la gota, un ataque de gota recurrente, artritis gotosa, hiperuricemia, hipertensión, una enfermedad cardiovascular, cardiopatía coronaria, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Kelley-Seegmiller, enfermedad renal, cálculos renales, insuficiencia renal, inflamación de las articulaciones, artritis, urolitiasis , plumbismo, hiperparatiroidismo, psoriasis, sarcoidosis, hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT) o una combinación de los mismos. Otra realización proporciona 2 - ((3- (4-cianonaftalen-1-il) piridin-4-año tio) -2- ácido metilpropanoico para uso en el tratamiento o prevención gota ing.

Otra realización proporciona el compuesto ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico para uso en el tratamiento o la prevención de una afección caracterizada por niveles anormales en tejidos u órganos de ácido úrico en un individuo, que además comprende administrar un segundo agente eficaz para el tratamiento de la gota. En ciertas realizaciones, 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 En otras realizaciones, el segundo agente es el ácido 2-((5-bromo-4-(4-ciclopropil-1-naftalenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio)acético, alopurinol, febuxostat, FYX-051, o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico se administra a un individuo que padece una enfermedad o afección que requiere tratamiento con un diurético. En algunas

realizaciones, el ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico se administra a un individuo que padece una enfermedad o afección que requiere tratamiento con un diurético, en las que el diurético provoca la retención renal de urato. En algunas realizaciones, la enfermedad o afección es una insuficiencia cardíaca congestiva o hipertensión esencial.

En algunas realizaciones, la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico a un individuo es útil para mejorar la motilidad o mejorar la calidad de vida .

En algunas realizaciones, la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico a un individuo es útil para tratar o disminuir los efectos secundarios del tratamiento contra el cáncer.

En algunas realizaciones, la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico a un individuo es útil para disminuir la toxicidad renal de cisplatino.

PROCEDIMIENTOS DE REDUCCIÓN DE LOS NIVELES DE ÁCIDO ÚRICO EN SUERO

En el presente documento, en algunas realizaciones, se proporcionan procedimientos para reducir los niveles de ácido úrico en suero mediante la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones, un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero en un mamífero comprende administrar ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones, el mamífero es un ser humano. En algunas realizaciones, un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero en un ser humano comprende administrar al ser humano ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunos aspectos, un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero comprende administrar menos de 100 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones, el procedimiento comprende administrar menos de 50 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones, el procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero comprende administrar menos de 150 mg, menos de 125 mg, menos de 100 mg, menos de 90 mg, menos de 80 mg, menos de 70 mg, menos de 60 mg, menos de 50 mg, menos de 45 mg menos de 40 mg, menos de 35 mg, menos de 30 mg, menos de 25 mg, menos de 20 mg, menos de 10 mg o menos de 5 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones, el procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero comprende administrar menos de 2 mg o menos de 1 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones, el procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero comprende administrar no más de 150 mg, no más de 125 mg, no más de 100 mg, no más de 90 mg, no más de 80 mg, no más de 70 mg, no más de 60 mg, no más de 50 mg, no más de 45 mg, no más de 40 mg, no más de 35 mg, no más de 30 mg, no más de 25 mg, no más de 20 mg, no más de 10 mg, o no más de 5 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones, el procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero comprende administrar no más de 2 mg o no más de 1 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico.

En ciertas realizaciones, un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero comprende administrar aproximadamente 40 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. algunas realizaciones, el procedimiento comprende administrar aproximadamente 20 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En otras realizaciones, el procedimiento comprende administrar aproximadamente 5 mg del ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones, el procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero comprende administrar aproximadamente 150 mg, aproximadamente 125 mg , aproximadamente 100 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 10 mg, o aproximadamente 5 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones, el procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero comprende administrar aproximadamente 4 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 1 mg o aproximadamente 0,5 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico.

En algunos aspectos, un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero comprende administrar menos de 100 mg por día de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones, el procedimiento comprende administrar menos de 50 mg por día de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones, el procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero comprende administrar menos de 150 mg por día, menos de 125 mg por día, menos de 100 mg por día, menos de 90 mg por día, menos de 80 mg por día, menos de 70 mg por día, menos de 60 mg por día, menos de 50 mg por día, menos de 45 mg por día, menos de 40 mg por día, menos de 35 mg por día, menos de 30 mg por día, menos de 25 mg por día, menos de 20 mg por día, menos de 10 mg por día o menos de 5 mg por día de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones, el procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero comprende s administrando menos de 2 mg por día o menos de 1 mg por día de

ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones, el procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero comprende administrar no más de 150 mg por día, no más de 125 mg por día, no más de 100 mg por día, no más de 90 mg por día, no más de 80 mg por día, no más de 70 mg por día, no más de 60 mg por día, no más de 50 mg por día, no más de 45 mg por día, no más de 40 mg por día, no más de 35 mg por día, no más de 30 mg por día, no más de 25 mg por día, no más de 20 mg por día, no más de 10 mg por día o no más de 5 mg por día de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones, el procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero comprende administrar no más de 2 mg por día o no más de 1 mg por día del ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico.

En ciertas realizaciones, un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero comprende administrar aproximadamente 40 mg por día de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico). En algunas realizaciones, el procedimiento comprende administrar aproximadamente 20 mg por día de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En otras realizaciones, el procedimiento comprende administrar aproximadamente 5 mg por día de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones, el procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero comprende administrar aproximadamente 150 mg por día, aproximadamente 125 mg por día, aproximadamente 100 mg por día, aproximadamente 90 mg por día, aproximadamente 80 mg por día, aproximadamente 70 mg por día, aproximadamente 60 mg por día, aproximadamente 50 mg por día, aproximadamente 45 mg por día, aproximadamente 40 mg por día, aproximadamente 35 mg por día, aproximadamente 30 mg por día, aproximadamente 25 mg por día, aproximadamente 20 mg por día, aproximadamente 10 mg por día o aproximadamente 5 mg por día de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones, el procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero comprende administrar aproximadamente 4 mg por día, aproximadamente 3 mg por día, aproximadamente 2 mg por día, aproximadamente 1 mg por día o aproximadamente 0,5 mg por día de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico.

En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen al menos 0,3 mg/dL 24 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen al menos 0,5 mg/dL 24 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen al menos 0,8 mg/dL 24 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, el ácido úrico en suero los niveles se reducen al menos 1 mg/dL 24 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen al menos 2 mg/dL 24 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen al menos 3 mg/dL 24 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen al menos 4 mg/dL 24 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico.

En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen al menos 0,5 mg/dL 48 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen al menos 0,8 mg/dL 48 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen al menos 1 mg/dL 48 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, el ácido úrico en suero los niveles se reducen en al menos 2 mg/dL 48 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen al menos 3 mg/dL 48 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico.

En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen al menos 0,5 mg/dL 72 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen al menos 0,8 mg/dL 72 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen al menos 1 mg/dL 72 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido

úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen al menos 2 mg/dL 72 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen al menos 3 mg/dL 72 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico.

En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen al menos 0,5 mg/dL a las 6 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas, 30 horas, 36 horas, 42 horas, 48 horas, 54 horas, 60 horas, 72 horas, 84 horas, 96 horas, 108 horas o 120 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen al menos 0,8 mg/dL a las 6 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas, 30 horas, 36 horas, 42 horas, 48 horas, 54 horas, 60 horas, 72 horas, 84 horas, 96 horas, 108 horas o 120 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen al menos 1 mg/dL a las 6 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas, 30 horas, 36 horas, 42 horas, 48 horas, 54 horas, 60 horas, 72 horas, 84 horas, 96 horas, 108 horas o 120 horas después de la administración del ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen al menos 2 mg/dL a las 6 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas, 30 horas, 36 horas, 42 horas, 48 horas, 54 horas, 60 horas, 72 horas, 84 horas, 96 horas, 108 horas o 120 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos 3 mg/dL a las 6 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas, 30 horas, 36 horas, 42 horas, 48 horas, 54 horas, 60 horas, 72 horas, 84 horas, 96 horas, 108 horas o 120 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen al menos 4 mg/dL a las 6 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas, 30 horas , 36 horas, 42 horas, 48 horas, 54 horas, 60 horas, 72 horas, 84 horas, 96 horas, 108 horas o 120 horas después de la administración del ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico.

En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente 0,5 mg/dL 24 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente 0,8 mg/dL 24 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente 1 mg/dL 24 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero son reducido en aproximadamente 2 mg/dL 24 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir el suero úrico ácido niveles, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente 3 mg/dL 24 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico.

En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente 0,5 mg/dL 48 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente 0,8 mg/dL 48 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente 1 mg/dL 48 horas después administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen por aproximadamente 2 mg/dL 48 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente 3 mg/dL 48 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico.

En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente 0,5 mg/dL 72 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente 0,8 mg/dL 72 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente 1 mg/dL 72 horas después administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-

il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen alrededor de 2 mg/dL 72 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente 3 mg/dL 72 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico.

En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente 0,5 mg/dL a las 6 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas, 30 horas, 36 horas, 42 horas 48 horas, 54 horas, 60 horas, 72 horas, 84 horas, 96 horas, 108 horas o 120 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente 0,8 mg/dL a las 6 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas, 30 horas, 36 horas 42 horas, 48 horas, 54 horas, 60 horas, 72 horas, 84 horas, 96 horas, 108 horas o 120 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente 1 mg/dL a las 6 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas, 30 horas , 36 horas, 42 horas, 48 horas, 54 horas, 60 horas, 72 horas, 84 horas, 96 horas, 108 horas o 120 horas después de la administración del ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente 2 mg/dL a las 6 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas, 30 horas, 36 horas, 42 horas, 48 horas. 54 horas, 60 horas, 72 horas, 84 horas, 96 horas, 108 horas o 120 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente 3 mg/dL a las 6 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas, 30 horas, 36 horas, 42 horas 48 horas, 54 horas, 60 horas, 72 horas, 84 horas, 96 horas, 108 horas o 120 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente 4 mg/dL a las 6 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas, 30 horas, 36 horas , 42 horas, 48 horas, 54 horas, 60 horas, 72 horas, 84 horas, 96 horas, 108 horas, o 120 horas después de la administración del ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico.

En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 10 % desde el nivel inicial 24 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 15 % desde el nivel inicial 24 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 20 % desde el nivel inicial 24 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, el ácido úrico en suero los niveles se reducen en al menos un 30 % desde el nivel inicial 24 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 40 % desde el nivel inicial 24 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 50 % desde el nivel inicial 24 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 60 % desde el nivel inicial 24 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos el 10 %, al menos el 20 % , al menos el 30 %, al menos el 40%, al menos el 50 % o al menos el 60 % desde el nivel inicial 24 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico.

En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente un 10 % desde el nivel inicial 48 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 20 % desde el nivel inicial 48 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 30 % desde el nivel inicial 48 Horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 40 % desde el nivel inicial 48 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertos casos, según los procedimientos de un procedimiento para reducir los

niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 50 % desde el nivel inicial 48 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 10 %, al menos un 20 %, al menos un 30 %, al menos un 40 %, al menos un 50 % o al menos un 60 % desde el nivel inicial 48 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico.

En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 15 % desde el nivel inicial 72 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 20 % desde el nivel inicial 72 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 30 % desde el nivel inicial 72 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, el ácido úrico en suero los niveles se reducen en al menos un 40 % desde el nivel inicial del estudio 72 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos el 10 %, al menos el 15 %, al menos el 20 %, al menos el 25 %, al menos el 30 %, al menos el 35 %, al menos el 40 %, al menos el 50 % o al menos el 60 % del valor inicial 72 horas después de la administración del ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico.

En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 10 % desde el nivel inicial a las 6 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas, 30 horas, 36 horas, 42 horas, 48 horas, 54 horas, 60 horas, 72 horas, 84 horas, 96 horas, 108 horas o 120 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 15 % desde el nivel inicial a las 6 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas, 30 horas, 36 horas, 42 horas, 48 horas, 54 horas, 60 horas, 72 horas, 84 horas, 96 horas, 108 horas o 120 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 20 % desde el nivel inicial a las 6 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas , 30 horas, 36 horas, 42 horas , 48 horas, 54 horas, 60 horas, 72 horas, 84 horas, 96 horas, 108 horas o 120 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 30 % desde el nivel inicial a las 6 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas, 30 horas, 36 horas, 42 horas, 48 horas, 54 horas, 60 horas, 72 horas, 84 horas, 96 horas, 108 horas o 120 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 40 % desde el nivel inicial a las 6 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas, 30 horas, 36 horas, 42 horas, 48 horas, 54 horas, 60 horas, 72 horas, 84 horas, 96 horas, 108 horas o 120 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 50 % desde el nivel inicial a las 6 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas, 30 horas , 36 horas, 42 horas, 48 horas, 54 horas, 60 horas, 72 horas, 84 horas, 96 horas, 108 horas o 120 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 60 % desde el nivel inicial a las 6 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas, 30 horas, 36 horas, 42 horas, 48 horas, 54 horas, 60 horas, 72 horas, 84 horas, 96 horas, 108 horas o 120 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico.

En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente un 15 % desde el nivel inicial 24 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente un 20 % desde el nivel inicial 24 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente un 30 % desde el nivel inicial 24 horas después administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente un 40 % desde el nivel inicial 24 horas después de la administración del ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente un 50 % desde el nivel inicial 24 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero,

los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente un 60 % desde el nivel inicial 24 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico.

En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente un 10 % desde el nivel inicial 48 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente un 15 % desde el nivel inicial 48 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente un 20 % desde el nivel inicial 48 horas después administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente un 30 % desde el nivel inicial 48 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente un 40 % desde el nivel inicial 48 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente un 50 % desde el nivel inicial 48 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente un 60 % desde el nivel inicial 48 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico.

En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente un 10 % desde el nivel inicial 72 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente un 15 % desde el nivel inicial 72 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente un 20 % desde el nivel inicial 72 horas después administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente un 30 % desde el nivel inicial 72 horas después de la administración del ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente un 40 % desde el nivel inicial 72 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente un 50 % desde el nivel inicial 72 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente un 60 % desde el nivel inicial 72 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico.

En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente un 10 % desde el nivel inicial a las 6 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas, 30 horas, 36 horas, 42 horas 48 horas, 54 horas, 60 horas, 72 horas, 84 horas, 96 horas, 108 horas o 120 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente un 15 % desde el nivel inicial a las 6 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas, 30 horas, 36 horas 42 horas, 48 horas, 54 horas, 60 horas, 72 horas, 84 horas, 96 horas, 108 horas o 120 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente un 20 % desde el nivel inicial a las 6 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas, 30 horas, 36 horas, 42 horas, 48 horas, 54 horas, 60 horas, 72 horas, 84 horas, 96 horas, 108 horas o 120 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente un 30 % desde el nivel inicial a las 6 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas, 30 horas, 36 horas, 42 horas, 48 horas, 54 horas, 60 horas, 72 horas, 84 horas, 96 horas, 108 horas o 120 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente un 40 % desde el nivel inicial a las 6 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas, 30 horas, 36 horas, 42 horas 48 horas, 54 horas, 60 horas, 72 horas, 84 horas, 96 horas, 108 horas o 120 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente un 50 % desde el nivel inicial a las 6 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas, 30

horas, 36 horas, 42 horas, 48 horas, 54 h nuestro, 60 horas, 72 horas, 84 horas, 96 horas, 108 horas o 120 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente un 60 % desde el nivel inicial a las 6 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas, 30 horas, 36 horas, 42 horas, 48 horas, 54 horas, 60 horas, 72 horas, 84 horas, 96 horas, 108 horas o 120 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en aproximadamente un 70 % desde el nivel inicial a las 6 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas, 30 horas, 36 horas, 42 horas 48 horas, 54 horas, 60 horas, 72 horas, 84 horas, 96 horas, 108 horas o 120 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico.

En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos 0,5 mg/dL 24 horas después de la administración de aproximadamente 1 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos 0,5 mg/dL 48 horas después de la administración de aproximadamente 1 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos 0,5 mg/dL 72 horas después de la administración de aproximadamente 1 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos 1 mg/dL 24 horas después de la administración de aproximadamente 1 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos 1 mg/dL 48 horas después de la administración de aproximadamente 1 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen al menos 1 mg/dL 72 horas después de la administración de aproximadamente 1 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico.

En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos 0,5 mg/dL 24 horas después de la administración de aproximadamente 2 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos 0,5 mg/dL 48 horas después de la administración de aproximadamente 2 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos 0,5 mg/dL 72 horas después de la administración de aproximadamente 2 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos 1 mg/dL 24 horas después de la administración de aproximadamente 2 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos 1 mg/dL 48 horas después de la administración de aproximadamente 2 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos 1 mg/dL 72 horas después de la administración de aproximadamente 2 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico.

En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos 1 mg/dL 24 horas después de la administración de aproximadamente 5 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos 1 mg/dL 48 horas después de la administración de aproximadamente 5 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos 1 mg/dL 72 horas después de la administración de aproximadamente 5 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico.

En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos 1 mg/dL 24 horas después de la administración de aproximadamente 20 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos 1 mg/dL 48 horas después de la administración de aproximadamente 20 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero son reducido al menos 1 mg/dL 72 horas después de la administración de aproximadamente 20 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico.

En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos 2 mg/dL 24 horas después de la administración de aproximadamente 40 mg

de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos 2 mg/dL 48 horas después de la administración de aproximadamente 40 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen al menos 1 mg/dL 72 horas después de la administración de aproximadamente 40 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico.

En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 5 % desde el nivel inicial 24 horas después de la administración de aproximadamente 1 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 10 % desde el nivel inicial 48 horas después de la administración de aproximadamente 1 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 15 % desde el nivel inicial 48 horas después de la administración de aproximadamente 1 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico.

En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 8% desde el nivel inicial 24 horas después de la administración de aproximadamente 2 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 10 % desde el nivel inicial 24 horas después de la administración de aproximadamente 2 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos 15 % desde el nivel inicial 24 horas después de la administración de aproximadamente 2 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 10 % desde el nivel inicial 48 horas después de la administración de aproximadamente 2 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 15 % desde el nivel inicial 48 horas después de la administración de aproximadamente 2 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 15 % desde el nivel inicial 72 horas después de la administración de aproximadamente 2 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico.

En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 20 % desde el nivel inicial del estudio 24 horas después de la administración de aproximadamente 5 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 20 % desde el nivel inicial del estudio 48 horas después de la administración de aproximadamente 5 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero son reducido en al menos un 10 % desde el nivel inicial 72 horas después de la administración de aproximadamente 5 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico.

En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 40 % desde el nivel inicial 24 horas después de la administración de aproximadamente 20 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 30 % desde el nivel inicial 48 horas después de la administración de aproximadamente 20 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero son reducido en al menos un 20 % desde el nivel inicial 72 horas después de la administración de aproximadamente 20 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico.

En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 50 % desde el nivel inicial después de la administración de aproximadamente 40 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En ciertas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 40 % desde el nivel inicial 48 horas después de la administración de aproximadamente 40 mg del ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico. En algunas realizaciones de un procedimiento para reducir los niveles de ácido úrico en suero, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos 20 % desde el nivel inicial 72 horas después de la administración de aproximadamente 40 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico.

Kits

Los compuestos, composiciones y procedimientos descritos en el presente documento proporcionan kits para el tratamiento de trastornos, tales como los descritos en el presente documento. Estos kits comprenden un compuesto, compuestos o composiciones descritos en este documento en un recipiente y, opcionalmente, instrucciones que enseñan el uso del kit de acuerdo con los diversos procedimientos y enfoques descritos en el presente documento. Tales kits también pueden incluir información, como referencias a publicaciones científicas, materiales de prospectos, 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 dosis, administración, efectos secundarios, interacciones con otros medicamentos u otra información útil para el personal sanitario. Tal información se puede basar en los resultados de varios estudios, por ejemplo, estudios que utilizan animales experimentales con modelos *in vivo* y estudios basados en ensayos clínicos en humanos. Los kits descritos en el presente documento se pueden proporcionar, comercializar y/o promoverse al personal sanitario, incluyendo médicos, enfermeras, farmacéuticos, responsables de formulación y similares. Los kits también pueden, en algunas realizaciones, comercializarse directamente al consumidor.

El ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico puede utilizarse para diagnósticos y como reactivos de investigación. Por ejemplo, el ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, solo o en combinación con otros compuestos, puede usarse como herramientas en análisis diferenciales y/o combinatorios para elucidar los patrones de expresión de genes expresados dentro de células y tejidos. Como ejemplo no limitante, los patrones de expresión dentro de las células o tejidos tratados con uno o más compuestos se comparan con las células o tejidos de control no tratados con compuestos y los patrones producidos se analizan para determinar los niveles diferenciales de expresión génica que se refieren a, por ejemplo, asociación de enfermedades, 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 útil para el tratamiento humano, el ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico y sus formulaciones, pueden ser útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores y similares. Los animales más preferidos incluyen caballos, perros y gatos.

EJEMPLOS

Los ejemplos y preparaciones proporcionados a continuación ilustran y ejemplifican adicionalmente la presente invención.

Ejemplo 1: Preparación de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico

El ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico se preparó como se describe en la solicitud de patente provisional de EE. UU. 61/355.491 y el documento PCT/US11/40585 y como se describe a continuación.

Etapa A

Una mezcla de 3-bromo-4-cloropiridina (10,0 g, 52 mmol) y sulfuro de sodio (12,2 g, 156 mmol) en DMF (100 ml) se agitó a 130 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió en un baño de agua con hielo y se añadió gota a gota HCl acuoso (6 N, 45 ml) con agitación vigorosa. 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 (4 x 50 ml) y los extractos combinados se concentraron para dar un sólido amarillo (9,5 g, 96 %).

Etapa B

Una mezcla de 3-bromopiridina-4-tiol (etapa A, 4,75 g, 25 mmol), 2-bromoisobutirato de etilo (9,75 g, 50 mmol) y carbonato de sodio (7,95 g, 75 mmol) en DMF (50 ml) se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 100 ml) y cloruro de sodio saturado (100 ml). Los lavados acuosos se volvieron a extraer con acetato de etilo (2x100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y se purificaron por cromatografía de fase normal (0-25 % de acetato de etilo en gradiente de hexano) para producir 2-(3-bromopiridin-4-iltio)-2-metilpropanoato de etilo como un aceite amarillo pálido (6,6 g, 88 %).

Etapa C

A una mezcla de ácido(4-cianonaftalen-1-il)borónico y Pd (dppf) Cl2 se le añadió una solución de 2-(3-bromopiridin-4-iltio)-2-metilpropanoato de etilo en THF, acetonitrilo, y carbonato de sodio. La mezcla resultante se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno durante 1 minuto y se calentó a 150 °C durante 30 minutos con irradiación de

microondas. La mezcla se cargó en un cartucho de carga ISCO y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % en hexano sobre una columna ISCO para producir 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoato de etilo.

Etapa D

Se añadieron metanol e hidróxido de sodio al 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoato de etilo y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El volumen se redujo por evaporación rotatoria. Al residuo se le añadió HCl (6 N acuoso) con agitación hasta pH 6, dando como resultado la formación de un precipitado blanco, que se aisló por filtración. El sólido se lavó con agua, se secó al aire y se secó a vacío (P2O5) durante la noche para producir ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,22 (bs, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,34-8,39 (m, 2H), 8,02 (dd, *J*=7,2, 7,2 Hz, 1H), 7,74-7,79 (m, 2H), 7,60 (dd, *J*=7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,44-7,53 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,54 (s, 3H).
MS (m/z), M+1, 349,14

Ejemplo 2: Evaluación con ensayo modelo URAT1

Las células de riñón embrionario humano HEK293 (ATCC n.º CRL-1573) se propagaron en medio de cultivo tisular EMEM como se describe por ATCC en una atmósfera de 5 % de CO_2 y 95 % de aire. Las transfecciones de células HEK293 con un constructo modelo URAT1 se realizaron utilizando un reactivo de transfección L2000 (Invitrogen) como se describe por el fabricante. Después de 24 horas, las células transfectadas se dividieron en placas de cultivo tisular 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 al fármaco se seleccionaron después de aproximadamente 8 días y luego se analizaron para determinar la actividad de transporte del ^{14}C-ácido úrico. Las células del modelo HEK293/URAT1 se colocan 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 (gluconato de Na 125 mM, Hepes 10 mM, pH 7,3). Se añade ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico o vehículo en el tampón de ensayo con ácido ^{14}C-ácido úrico para una concentración final de ácido úrico 125 µM con un 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 Ca 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 agregó Microscint 20 Scintillation Fluid y las placas se incubaron durante la noche a temperatura ambiente para equilibrarlas. Luego, las placas se leen en el lector de placas TopCount y se genera un valor de EC50 (véase Enomoto y col., Nature, 2002, 417, 447-451 y Anzai y col., J. Biol. Chem., 2004, 279, 45942-45950).

El ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il) piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico se probó de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente contra el modelo URAT-1. El ácido 2-((3- (4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico tiene un valor de $EC_{50} \leq 0{,}05$ µM.

Ejemplo 3: Ensayo clínico de fase I de dosis única

El ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il) piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico se investigó de acuerdo con el ensayo clínico descrito a continuación.

Estudio

Un estudio de fase 1, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la seguridad, la tolerabilidad, la farmacocinética y el efecto alimentario preliminar de dosis únicas de un inhibidor de URAT1, en voluntarios adultos sanos.

Objetivos

Para evaluar la seguridad, la tolerabilidad, la farmacocinética y los efectos uricosúricos después de la administración por vía oral como dosis únicas de una formulación de comprimido y el efecto de los alimentos sobre la biodisponibilidad.

Plan de investigación/diseño del estudio

Los sujetos reciben una dosis oral única de agente activo o placebo, en las siguientes dosis:
Grupo 1: 2mg (en ayunas);
Grupo 2: 5 mg (en ayunas);
Grupo 3: 5 mg (alimentado);
Grupo 4: 20 mg (en ayunas) [dosis centinela];
Grupo 5: 20 mg (alimentado);
Grupo 6: 40mg (en ayunas)

Detalles del estudio

Sujetos

48 sujetos en 6 grupos de dosis, 8 sujetos/grupo, se aleatorizan 3:1 para recibir activos (6/grupo) o placebo (2/grupo). Todos los procedimientos del estudio son los mismos, independientemente de si el sujeto recibe activo o placebo. La duración total de la participación del sujeto, incluyendo el período de evaluación, es de aproximadamente 2 a 4 semanas, y el volumen total de sangre extraída de cada sujeto durante todo el estudio <5 00 ml (menos de lo que normalmente se recolecta durante una donación de sangre voluntaria).

Medicación del estudio

Comprimidos de 5 mg y 20 mg, activo y placebo, envasados en frascos de HDPE de 35 unidades, almacenados a temperatura ambiente controlada (15-30 °C). Los comprimidos de placebo se diseñan para coincidir con los comprimidos de activo: tamaño, forma, sabor y color idénticos, y contienen los mismos excipientes. Se dosificaron 2 mg como disolución oral.

Criterios de participación

Criterios de inclusión:

Adultos varones sanos, de 18 a 45 años de edad, con un peso corporal > 50 kg y un IMC de 18-30 kg/m^2.

Todos los parámetros de laboratorio (química, hematología, análisis de orina) dentro de los límites normales; AUs ≥5mg/dL.

Los sujetos sin enfermedad clínicamente significativa y que tienen un examen físico normal, incluyendo tensión arterial normal (90-140/50-90 mm de Hg), la frecuencia cardíaca (50-100 lpm), la temperatura corporal (35,0-37,5 °C) y la frecuencia respiratoria (8- 20 rpm) y sin anomalías en el electrocardiograma.

Criterios de exclusión:

Cualquier enfermedad dentro de la primera semana desde la dosificación, o positivos para VIH, Hep B o Hep C.

Historial de cálculos renales, trastornos metabólicos, hematológicos, pulmonares, cardiovasculares, gastrointestinales, neurológicos, hepáticos, renales, urológicos, psiquiátricos, anomalías cardíacas o cirugía mayor en los últimos 3 meses.

Donación de sangre o plasma, o que recibieron una terapia de investigación dentro de los 3 meses anteriores.

Cualquier tratamiento farmacológico, incluidos los medicamentos recetados/de venta libre o preparaciones a base de hierbas, en los 14 días anteriores.

Antecedentes de adicción a las drogas, consumo excesivo de alcohol, consumo excesivo de cafeína, consumo de productos de tabaco en los 30 días anteriores y/o negativa a abstenerse del consumo de tabaco, alcohol y cafeína durante el estudio.

Negativa a abstenerse de hacer ejercicio intenso durante el estudio.

Sujetos con alergias o hipersensibilidad a cualquier ingrediente en los productos en investigación.

Resumen de actividades de estudio /programa de eventos

La figura 1A muestra una representación esquemática del programa de eventos. Visita de selección: Días -21 a -3.

Después de obtener el consentimiento informado por escrito, los sujetos se examinan para confirmar la elegibilidad del estudio.

Pretratamiento: día -2 a -1

Los sujetos ingresan en la CRU -48 horas antes de la dosificación y permanecen en el centro hasta que se completan todas las evaluaciones del estudio, con comidas normalizadas servidas en momentos apropiados.

Lo siguiente se realiza en el Día -1 antes de las 24 horas antes de la dosis:

Orina (captura total) recolectada en los siguientes intervalos: -24 a -18, -18 a -12, -12 a 0 horas;
Muestras de suero recogidas a las -24, -18 y -12 horas.

Periodo de tratamiento: días 1 a 4

Se realiza lo siguiente durante el período de tratamiento:

- Los sujetos se dosificaron en la mañana del día 1 con ~240 ml de agua a temperatura ambiente.

  En ayunas: los sujetos se dosifican después de ayunar durante la noche > 10 horas y permanecen en ayunas hasta > 4 horas después de la dosis.

  Alimentados: los sujetos ayunan durante la noche durante > 10 horas, luego se dosifican 30 minutos después de completar el desayuno moderado en grasa convencional (sin jarabe de maíz de alta fructosa).

- Las muestras de plasma se recogen en:

  – 0,5 (antes de la dosis);
  0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 30, 36, 48, 54, 60 y 72 horas (después de la dosis)

- Muestra de plasma adicional (20 ml) a las 4 horas posteriores a la dosis (prueba de metabolitos)
- Las muestras de orina (captura total) se recogen en los siguientes intervalos:
  0 a 6, 6 a 12, 12 a 24, 24 a 36, 36 a 48, 48 a 60 y 60 a 72 horas después de la dosis.
- Las muestras de suero se recogen en:
  0 horas (dentro de la dosis de 30 minutos), 6, 12, 24, 30, 36, 48, 54, 60 y 72 horas después de la dosis.

Las muestras de DP se congelan (-20 °C) y se almacenan; todas las muestras de un sujeto dado se analizaron en una sola prueba analítica.

Fin del estudio

Los sujetos permanecen en el sitio del estudio hasta que se recogen todas las muestras programadas a lo largo de la mañana del día 4. Una vez que se completan todos los procedimientos y evaluaciones relacionados con el estudio, los sujetos reciben el alta.

Los sujetos regresan al sitio de estudio para la visita de seguimiento en el día 8±1, para examen físico, signos vitales, ECG, pruebas de laboratorio de seguridad, AA y medicamentos concomitantes.

Acontecimientos adversos, acontecimientos adversos graves y retirada del ensayo

Un acontecimiento adverso (AA) es cualquier manifestación médica inadecuada asociada con el uso de un fármaco, tanto si se considera relacionada con el fármaco como no. Los acontecimientos adversos se monitorizan continuamente durante todo el estudio.

La gravedad de los AA debe identificarse como leve, moderada, grave o potencialmente mortal. La relación del EA con la medicación del estudio debe identificarse como No relacionada, Poco probable o Posible.

Un acontecimiento adverso grave (AAG) es cualquier AA que produce: muerte, AA potencialmente mortal, hospitalización, una discapacidad/incapacidad persistente o significativa o una alteración sustancial de la capacidad para llevar a cabo funciones de la vida normal, o una anomalía congénita/defecto de nacimiento.

Un sujeto puede ser retirado por una violación de protocolo, un AA grave, un cambio clínicamente significativo en un parámetro de laboratorio o a petición del sujeto. Los sujetos retirados después de la dosificación no se reemplazan.

Evaluación de resultados

Se evalúan la farmacocinética (PK), la farmacodinámica (PD) y los acontecimientos adversos y de seguridad. Todos los sujetos dosificados que tienen datos de PK evaluables forman la población de PK. Todos los sujetos dosificados conforman la población de seguridad. Todos los tiempos de muestreo están en relación con el inicio de la dosificación (sujeto que toma el primer comprimido).

Ejemplo 4A: Resultados de ensayos clínicos de dosis única para el Grupo 1

El ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico se investigó de acuerdo con el ensayo clínico descrito en el Ejemplo 3.

Los resultados para los ocho sujetos en el Grupo 1 (2 mg, en ayunas) se muestran a continuación. Los sujetos 1 y 2 recibieron placebo; los sujetos 3-8 recibieron activo.

Las concentraciones absolutas de AUs (mg/dL) de 0-72 horas después de la dosis se muestran en la tabla a continuación y se presentan en forma gráfica en la FIGURA 2A.

Tiempo	Concentración absoluta de AUs (mg/dL)									
	Número de sujeto								Media Placebo	Media (3-8)
	1	2	3	4	5	6	7	8		
0	8,1	6,0	7,4	7,3	6,6	6,3	6,2	5,1	7,1	6,5
6	8,5	6,2	6,6	6,6	6,0	5,9	5,1	4,7	7,4	5,8
12	8,0	5,8	6,4	6,3	5,6	5,5	4,9	4,2	6,9	5,5
24	8,0	6,2	6,8	6,4	5,9	6,2	5,7	4,7	7,1	6,0
30	7,7	5,7	6,5	6,3	5,6	5,7	5,3	4,3	6,7	5,6
36	7,2	5,5	6,3	6,1	5,2	5,3	4,8	4,0	6,4	5,3
48	7,4	5,5	6,8	6,4	5,4	5,8	5,1	4,3	6,5	5,6
54	6,7	5,0	6,5	5,9	5,1	5,2	4,8	4,0	5,9	5,3
60	6,5	4,9	6,6	5,9	5,0	4,9	4,6	3,8	5,7	5,1
72	6,9	5,3	6,5	6,1	5,3	5,8	5,0	4,2	6,1	5,5

Los % de cambio de AUs (desde el nivel inicial) de 0-72 horas después de la dosis se muestran en la siguiente tabla, y se presentan en forma gráfica en la FIGURA 2B.

Tiempo	% de cambio de AUs (desde el nivel inicial)									
	Número de sujeto								Media Placebo	Media (3-8)
	1	2	3	4	5	6	7	8		
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	6,5	2,8	-30,4	-47,5	-35,5	-37,8	-38,2	-33,3	4,1	-10,2
12	0	0	-44,6	-52,5	-48,4	-44,6	-43,4	-42,3	-2,3	-15,6
24	8,1	4,2	-41,1	-44,1	-43,5	-40,5	-43,4	-46,2	1,1	-8,1
30	3,2	-5,6	-46,4	-52,5	-43,5	-44,6	-44,7	-52,6	-5,0	-13,5
36	-8,1	-9,9	-48,2	-52,5	-45,2	-45,9	-46,1	-52,6	-9,7	-18,8
48	-6,5	-7	-32,1	-42,4	-38,7	-36,5	-35,5	-48,7	-8,5	-13,3
54	-1,6	-14,1	-33,9	-45,8	-37,1	-27	-32,9	-48,7	-17,0	-19,3
60	-8,1	-18,3	-35,7	-45,8	-35,5	-29,7	-32,9	-46,2	-19,1	-21,3
72	3,2	-11,3	-23,2	-30,5	-16,1	-14,9	-15,8	-28,2	-13,3	-15,5

Ejemplo 4B: Resultados del ensayo clínico de dosis única para el Grupo 2

El ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico se investigó de acuerdo con el ensayo clínico descrito en el Ejemplo 3.

Los resultados para los ocho sujetos en el Grupo 2 (5 mg, en ayunas) se muestran a continuación. Los sujetos 1 y 2 recibieron placebo; los sujetos 3-8 recibieron activo.

Las concentraciones absolutas de AUs (mg/dL) de 0-72 horas después de la dosis se muestran en la siguiente tabla.

Tiempo	Concentración absoluta de AUs (mg/dL)									
	Sujeto								Media Placebo	Media (3-8)
	1	2	3	4	5	6	7	8		
0	6,0	5,4	7,4	7,2	6,3	6,1	6,1	5,9	5,7	6,5
6	6,2	5,5	5,6	6,2	5,4	5,3	4,4	4,6	5,9	5,3
12	5,9	5,1	4,7	6,0	5,1	5,3	3,8	4,0	5,5	4,8
24	6,2	5,4	5,5	6,4	5,6	6,1	4,5	4,9	5,8	5,5
30	5,7	5,9	5,2	6,0	5,2	5,6	3,9	4,2	5,8	5,0
36	5,3	5,3	5,0	5,5	5,4	5,2	3,6	4,0	5,3	4,8
48	5,4	5,9	5,4	6,4	5,7	5,4	4,2	4,7	5,7	5,3
54	5,0	5,7	5,1	5,9	5,3	5,1	4,1	4,2	5,4	5,0
60	4,8	4,9	5,3	5,6	5,0	4,8	4,1	4,2	4,9	4,8
72	5,0	5,1	5,8	6,1	5,5	5,3	4,5	4,5	5,1	5,3

Los % de cambio de AUs (desde el nivel inicial) de 0-72 horas después de la dosis se muestran en la siguiente tabla.

Tiempo	% de reducción de AUs (desde el nivel inicial)									
	Sujeto								Media Placebo	Media (3-8)
	1	2	3	4	5	6	7	8		
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	3,3	1,9	-24,3	-13,9	-14,3	-13,1	-27,9	-22,0	2,6	-19,3
12	-1,7	-5,6	-36,5	-16,7	-19,0	-13,1	-37,7	-32,2	-3,7	-25,9
24	3,3	0,0	-25,7	-11,1	-11,1	0,0	-26,2	-16,9	1,7	-15,2
30	-5,0	9,3	-29,7	-16,7	-17,5	-8,2	-36,1	-28,8	2,2	-22,8
36	-11,7	-1,9	-32,4	-23,6	-14,3	-14,8	-41,0	-32,2	-6,8	-26,4
48	-10,0	9,3	-27,0	-11,1	-9,5	-11,5	-31,1	-20,3	-0,4	-18,4
54	-16,7	5,6	-31,1	-18,1	-15,9	-16,4	-32,8	-28,8	-5,6	-23,9
60	-20,0	-9,3	-28,4	-22,2	-20,6	-21,3	-32,8	-28,8	-14,7	-25,7
72	-16,7	-5,6	-21,6	-15,3	-12,7	-13,1	-26,2	-23,7	-11,2	-18,8

Ejemplo 4C: Resultados de ensayos clínicos de dosis única para el Grupo 3

El ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico se investigó de acuerdo con el ensayo clínico descrito en el Ejemplo 3.

Los resultados para los ocho sujetos en el Grupo 3 (5 mg, alimentados) se muestran a continuación. Los sujetos 1 y 2 recibieron placebo; los sujetos 3-8 recibieron activo.

Las concentraciones absolutas de AUs (mg/dL) de 0-72 horas después de la dosis se muestran en la tabla a continuación.

Tiempo	Concentración absoluta de AUs (mg/dL)									
	Sujeto								Media Placebo	Media (3-8)
	1	2	3	4	5	6	7	8		
0	6,2	6,0	6,9	6,6	6,5	6,0	5,7	4,0	6,1	6,0
6	5,9	5,4	4,4	4,5		4,5	4,4	2,8	5,7	4,1
12	5,4	5,1	4,1	4,1	4,6	4,5	4,4	2,5	5,3	4,0
24	6,2	5,8	5,0	5,1	5,2	5,5	5,3	3,3	6,0	4,9
30	5,6	5,3	4,6	4,6	4,7	5,1	4,7	2,8	5,5	4,4
36	5,3	5,0	4,3	4,4	4,6	4,9	4,5	2,6	5,2	4,2
48	5,6	4,6	4,7	4,6	5,0	4,6	4,9	2,9	5,1	4,5
54	5,0	5,0	4,3	3,5	4,7	3,7	4,5	2,7	5,0	3,9
60	4,9	4,6	5,0	4,7	4,5	4,8	4,3	2,6	4,8	4,3
72	5,4	4,8	5,9	5,4	5,2	5,3	4,8	3,0	5,1	4,9

Los % de cambio de AUs (desde el nivel inicial) de 0-72 horas después de la dosis se muestran en la siguiente tabla.

Tiempo	% de reducción de AUs (desde el nivel inicial)									
	Sujeto								Media Placebo	Media (3-8)
	1	2	3	4	5	6	7	8		
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	-4,8	-10,0	-36,2	-31,8		-25,0	-22,8	-30,0	-7,4	-29,2
12	-12,9	-15,0	-40,6	-37,9	-29,2	-25,0	-22,8	-37,5	-14,0	-32,2
24	0,0	-3,3	-27,5	-22,7	-20,0	-8,3	-7,0	-17,5	-1,7	-17,2
30	-9,7	-11,7	-33,3	-30,3	-27,7	-15,0	-17,5	-30,0	-10,7	-25,6
36	-14,5	-16,7	-37,7	-33,3	-29,2	-18,3	-21,1	-35,0	-15,6	-29,1
48	-9,7	-23,3	-31,9	-30,3	-23,1	-23,3	-14,0	-27,5	-16,5	-25,0
54	-19,4	-16,7	-37,7	-47,0	-27,7	-38,3	-21,1	-32,5	-18,1	-34,1
60	-21,0	-23,3	-27,5	-28,8	-30,8	-20,0	-24,6	-35,0	-22,2	-27,8
72	-12,9	-20,0	-14,5	-18,2	-20,0	-11,7	-15,8	-25,0	-16,5	-17,5

El AUs absoluto (mg/dL) y los % de cambio de AUs de 0-72 horas después de la dosis para los Grupos 2 y 3, se presentan en forma gráfica en las FIGURAS 3A y 3B, respectivamente.

Ejemplo 4D: Resultados de ensayos clínicos de dosis única para el Grupo 4

El ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico se investigó de acuerdo con el ensayo clínico descrito en el Ejemplo 3.

Los resultados para los ocho sujetos en el Grupo 4 (20 mg, en ayunas) se muestran a continuación. Los sujetos 1 y 2 recibieron placebo; los sujetos 3-8 recibieron activo.

Las concentraciones absolutas de AUs (mg/dL) de 0-72 horas después de la dosis se muestran en la siguiente tabla.

Tiempo	Concentración absoluta de AUs (mg/dL)									
	Sujeto								Media Placebo	Media (3-8)
	1	2	3	4	5	6	7	8		
0	7,1	6,2	7,8	7,6	7,4	6,2	5,9	5,6	6,7	6,8
6	7,3	6,6	5,2	4,7	4,6	4,0	3,1	3,9	7,0	4,3
12	7,1	4,1	4,5	4,3	6,2	3,2	2,8	3,1	5,6	4,0
24	7,4	6,7	4,2	4,3	4,4	3,5	3,3	3,3	7,1	3,8
30	6,7	6,4	3,7	4,2	4,1	3,5	2,8	3,0	6,6	3,6
36	6,4	5,7	3,7	4,1	4,0	3,4	2,8	2,9	6,1	3,5
48	6,6	5,8	4,0	4,9	4,7	3,8	3,4	3,8	6,2	4,1
54	6,1	6,1	4,0	5,1	5,4	3,9	3,2	3,7	6,1	4,2
60	5,8	5,7	4,2	5,1	5,2	4,0	3,2	3,6	5,8	4,2
72	6,3	6,4	5,6	6,4	6,3	5,2	4,1	4,3	6,4	5,3

Los % de cambio de AUs (desde el nivel inicial) de 0-72 horas después de la dosis se muestran en la siguiente tabla.

Tiempo	% de reducción de AUs (desde el nivel inicial)									
	Sujeto								Media Placebo	Media (3-8)
	1	2	3	4	5	6	7	8		
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	2,8	6,5	-33,3	-38,2	-37,8	-35,5	-47,5	-30,4	4,7	-37,1
12	0,0	-33,9	-42,3	-43,4	-16,2	-48,4	-52,5	-44,6	-17,0	-41,2
24	4,2	8,1	-46,2	-43,4	-40,5	-43,5	-44,1	-41,1	6,2	-43,1
30	-5,6	3,2	-52,6	-44,7	-44,6	-43,5	-52,5	-46,4	-1,2	-47,4
36	-9,9	-8,1	-52,6	-46,1	-45,9	-45,2	-52,5	-48,2	-9,0	-48,4
48	-7,0	-6,5	-48,7	-35,5	-36,5	-38,7	-42,4	-32,1	-6,8	-39,0
54	-14,1	-1,6	-48,7	-32,9	-27,0	-37,1	-45,8	-33,9	-7,9	-37,6
60	-18,3	-8,1	-46,2	-32,9	-29,7	-35,5	-45,8	-35,7	-13,2	-37,6
72	-11,3	3,2	-28,2	-15,8	-14,9	-16,1	-30,5	-23,2	-4,1	-21,5

Ejemplo 4E: Resultados de ensayos clínicos de dosis única para el Grupo 5

El ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico se investigó de acuerdo con el ensayo clínico descrito en el Ejemplo 3.

Los resultados para los ocho sujetos en el Grupo 5 (20 mg, alimentados) se muestran a continuación. Los sujetos 1 y 2 recibieron placebo; los sujetos 3-8 recibieron activo.

Las concentraciones absolutas de AUs (mg/dL) de 0-72 horas después de la dosis se muestran en la siguiente tabla.

Tiempo	Concentración absoluta de AUs (mg/dL)									
	Sujeto								Media Placebo	Media (3-8)
	1	2	3	4	5	6	7	8		
0	6,7	5,6	8,1	7,8	7,6	6,4	6,3	6,1	6,2	7,1
6	6,4	5,4	5,0	4,2	3,5	3,6	3,6	3,5	5,9	3,9
12	6,0	5,1	4,0	3,7	2,4	2,5	3,0	2,8	5,6	3,1
24	7,0	5,6	4,5	4,6	3,1	3,2	3,5	3,8	6,3	3,8
30	6,3	5,1	4,3	4,2	3,3	3,0	3,2	3,9	5,7	3,7
36	6,0	4,8	4,1	4,0	3,3	3,0	3,0	3,7	5,4	3,5
48	6,5	5,1	4,8	4,8	4,7	3,7	3,6	4,7	5,8	4,4
54	6,1	4,8	4,6	4,8	4,7	3,7	3,6	4,4	5,5	4,3
60	5,6	4,5	4,5	4,7	4,7	3,5	3,5	4,3	5,1	4,2
72	6,0	4,9	5,3	5,5	5,6	4,5	4,2	5,0	5,5	5,0

Los % de cambio de AUs (desde el nivel inicial) de 0-72 horas después de la dosis se muestran en la siguiente tabla.

Tiempo	% de reducción de AUs (desde el nivel inicial)									
	Sujeto								Media Placebo	Media (3-8)
	1	2	3	4	5	6	7	8		
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	-4,5	-3,6	-38,3	-46,2	-53,9	-43,8	-42,9	-42,6	-4,05	-44,6
12	-10,4	-8,9	-50,6	-52,6	-68,4	-60,9	-52,4	-54,1	-9,65	-56,5
24	4,5	0,0	-44,4	-41,0	-59,2	-50,0	-44,4	-37,7	2,25	-46,1
30	-6,0	-8,9	-46,9	-46,2	-56,6	-53,1	-49,2	-36,1	-7,45	-48
36	-10,4	-14,3	-49,4	-48,7	-56,6	-53,1	-52,4	-39,3	-12,4	-49,9
48	-3,0	-8,9	-40,7	-38,5	-38,2	-42,2	-42,9	-23,0	-5,95	-37,6
54	-9,0	-14,3	-43,2	-38,5	-38,2	-42,2	-42,9	-27,9	-11,7	-38,8
60	-16,4	-19,6	-44,4	-39,7	-38,2	-45,3	-44,4	-29,5	-18	-40,3
72	-10,4	-12,5	-34,6	-29,5	-26,3	-29,7	-33,3	-18,0	-11,5	-28,6

El AUs absoluto (mg/dL) y los % de cambio de AUs de 0-72 horas después de la dosis para los Grupos 4 y 5, se presentan en forma gráfica en las FIGURAS 4A y 4B, respectivamente.

Ejemplo 4F: Resultados de ensayos clínicos de dosis única para el Grupo 6

El ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico se investigó de acuerdo con el ensayo clínico descrito en el Ejemplo 3.

Los resultados para los ocho sujetos en el Grupo 6 (40 mg, en ayunas) se muestran a continuación. Los sujetos 1 y 2 recibieron placebo; los sujetos 3-8 recibieron activo.

Las concentraciones absolutas de AUs (mg/dL) de 0-72 horas después de la dosis se muestran en la tabla a continuación y se presentan en forma gráfica en la FIGURA 5A.

Tiempo	Concentración absoluta de AUs (mg/dL)									
	Número de sujeto								Media Placebo	Media (3-8)
	1	2	3	4	5	6	7	8		
0	6,9	6,0	7,6	7,4	6,8	6,1	5,9	5,7	6,5	6,6
6	7,2	6,1	5,8	3,6	4,2	2,8	3,0	3,3	6,7	3,8
12	6,7	5,7	4,5	2,3	3,2	2,2	1,8	2,3	6,2	2,7
24	7,4	6,4	4,0	2,7	3,3	2,7	1,7	2,5	6,9	2,8
30	6,7	5,8	3,5	2,5	2,8	2,7	1,5	2,6	6,3	2,6
36	5,9	5,4	3,1	2,5	2,7	2,7	1,5	2,7	5,7	2,5
48	5,9	5,7	3,5	3,7	3,5	3,8	2,6	3,1	5,8	3,4
54	5,8	5,3	3,3	3,9	3,4	3,7	2,7	3,4	5,6	3,4
60	5,5	4,9	3,3	3,7	3,5	3,7	2,8	3,6	5,2	3,4
72	6,5	5,3	4,5	5,1	4,5	4,9	4,1	4,6	5,9	4,6

Los % de cambio de AUs (desde el nivel inicial) de 0-72 horas después de la dosis se muestran en la siguiente tabla, y se presentan en forma gráfica en la FIGURA 5B.

Tiempo	% de cambio de AUs (desde el nivel inicial)									
	Número de sujeto								Media Placebo	Media (3-8)
	1	2	3	4	5	6	7	8		
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	4,3	1,7	-23.7	-51,4	-38.2	-54.1	-49.2	-42,1	3,0	-43,1
12	-2,9	-5,0	-40.8	-68,9	-52.9	-63.9	-69.5	-59,6	-4,0	-59,3
24	7,2	6,7	-47.4	-63,5	-51.5	-55.7	-71.2	-56,1	7,0	-57,6
30	-2,9	-3,3	-53.9	-66,2	-58.8	-55.7	-74.6	-54,4	-3,1	-60,6
36	-14,5	-10,0	-59.2	-66,2	-60.3	-55.7	-74.6	-52,6	-12,3	-61,4
48	-14,5	-5,0	-53.9	-50,0	-48.5	-37.7	-55.9	-45,6	-9,8	-48,6
54	-15,9	-11,7	-56.6	-47,3	-50.0	-39.3	-54.2	-40,4	-13,8	-48,0
60	-20,3	-18,3	-56.6	-50,0	-48.5	-39.3	-52.5	-36,8	-19,3	-47,3
72	-5,8	-11,7	-40.8	-31,1	-33.8	-19.7	-30.5	-19,3	-8,8	-29,2

El AUs absoluto y los % de cambio de AUs de 0-72 horas después de la dosis para los Grupos 1, 2, 4 y 6 (2 mg, 5 mg, 20 mg y 40 mg, todos en ayunas) se presentan en forma gráfica en las FIGURAS 6A y 6B, respectivamente.

Ejemplo 5: Ensayo clínico de fase I de dosis múltiples

El ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico se investigó de acuerdo con el ensayo clínico descrito a continuación.

Estudio

Un estudio controlado por placebo, de doble ciego, aleatorizado, de fase 1 para evaluar la seguridad, la tolerabilidad, la farmacocinética y el efecto de alimento preliminar de múltiples dosis crecientes de un inhibidor de URAT1, en voluntarios masculinos adultos sanos.

Plan de investigación/diseño del estudio

Los sujetos en ayunas reciben dosis orales de activo o placebo, una vez al día, durante 10 días, en las siguientes dosis:

Grupo 7: 1mg
Grupo 8: 5mg
Grupo 9: 10mg

Detalles del estudio

Sujetos

36 sujetos en 3 grupos de dosis, 12 sujetos/grupo, fueron aleatorizados 4:1 para recibir activo (9/grupo) o placebo (2/grupo). Todos los procedimientos del estudio son los mismos, independientemente de si el sujeto recibe activo o placebo. La duración total de la participación de los sujetos, incluyendo el período de selección, es de

aproximadamente 2-4 semanas, y el volumen total de sangre extraída de cada sujeto durante todo el estudio <500 ml (menos de lo que generalmente se recoge durante una donación de sangre voluntaria).

Medicación del estudio

Comprimidos de 5 mg, activo y placebo, envasados en 35 frascos de HDPE contados, almacenados a temperatura ambiente controlada (15-30 °C). Los comprimidos de placebo se diseñan para coincidir con los comprimidos de activo: tamaño, forma, sabor y color idénticos, y contienen los mismos excipientes. Se administraron dosis de 1 mg como disoluciones orales.

Criterios de participación

Criterios de inclusión:

Adultos varones sanos, de 18 a 45 años de edad, con peso corporal > 50 kg e IMC de 18-30 kg/m^2.

Todos los parámetros de laboratorio (química, hematología, análisis de orina) dentro de los límites normales; AUs> 5mg/dL.

Sujetos sin enfermedad clínicamente significativa y que tienen un examen físico normal, incluyendo presión arterial normal (90-140/50-90 mmHg), frecuencia cardíaca (50-100 lpm), temperatura corporal (35,0-37,5 °C) y frecuencia respiratoria (8- 20 rpm), y no hay anomalías en el electrocardiograma.

Criterios de exclusión:

Cualquier enfermedad dentro de la primera semana desde la dosis, o positivos para VIH, Hep B o Hep C.

Historial de cálculos renales, trastornos metabólicos, hematológicos, pulmonares, cardiovasculares, gastrointestinales, neurológicos, hepáticos, renales, urológicos, psiquiátricos, anomalías cardíacas o cirugía mayor en los últimos 3 meses.

Donación de sangre o plasma, o recibieron una terapia en investigación dentro de los 3 meses anteriores.

Cualquier tratamiento farmacológico, incluyendo medicamentos recetados/de venta libre o preparaciones a base de hierbas, en los 14 días anteriores.

Historial de adicción a las drogas, consumo excesivo de alcohol, gran bebedor de cafeína, consumo de productos de tabaco en los 30 días anteriores y/o negativa a abstenerse del consumo de tabaco, alcohol y cafeína durante el estudio.

Negativa a abstenerse de ejercicio vigoroso durante el estudio.

Sujetos con alergias o hipersensibilidad a cualquier ingrediente de los productos en investigación.

Resumen de actividades de estudio/programa de eventos

La Figura 1B muestra una representación esquemática de la programación de eventos.

Visita de selección: días -21 a -3

Después de obtener el consentimiento informado por escrito, los sujetos se seleccionaron para confirmar la elegibilidad del estudio.

Pretratamiento: día -2 a -1

Los sujetos ingresan en CRU ~48 horas antes de la dosificación y permanecen en el centro hasta que se completan todas las evaluaciones del estudio, con comidas estandarizadas servidas en momentos apropiados.

Las muestras de orina, suero y plasma se recogen en el día -1 antes de las 24 horas previas a la dosis.

Periodo de tratamiento: días 1 a 13

Lo siguiente se realizó durante el período de tratamiento:

Los sujetos se dosificaron por la mañana de los días 1-10 con ~240 ml de agua a temperatura ambiente.

- Recolección periódica de muestras de orina, suero y plasma.

Las muestras de PD congeladas (-20 °C) y almacenadas; todas las muestras de un sujeto dado se analizaron en una sola prueba analítica.

Fin de estudio

Los sujetos permanecen en el sitio de estudio hasta que se recogen todas las muestras programadas a lo largo de la mañana del día 13. Una vez que se completan todos los procedimientos y evaluaciones relacionados con el estudio, los sujetos reciben el alta.

Los sujetos regresan al sitio de estudio para la visita de seguimiento en el día 17±1, para examen físico, signos vitales, ECG, pruebas de laboratorio de seguridad, AA y medicamentos concomitantes.

Acontecimientos adversos, acontecimientos adversos graves y retirada del ensayo

Un acontecimiento adverso (AA) es cualquier manifestación médica inadecuada asociada con el uso de un fármaco, tanto si se considera relacionada con el fármaco o no. Los acontecimientos adversos se monitorizan continuamente durante todo el estudio.

La gravedad de los AA debe identificarse como leve, moderada, grave o potencialmente mortal. La relación del AA con la medicación del estudio debe identificarse como No relacionada, Poco probable o Posible.

Un acontecimiento adverso grave (AAG) es cualquier AA que produce: muerte, AA potencialmente mortal, hospitalización, una discapacidad/incapacidad persistente o significativa o una alteración sustancial de la capacidad para llevar a cabo funciones de la vida normal, o una anomalía congénita/defecto de nacimiento.

Un sujeto puede ser retirado por una violación de protocolo, un AA grave, un cambio clínicamente significativo en un parámetro de laboratorio o a petición del sujeto. Los sujetos retirados después de la dosificación no se reemplazan.

Evaluación de resultados

Se evalúan la farmacocinética (PK), la farmacodinámica (PD) y los acontecimientos adversos y de seguridad. Todos los sujetos dosificados que tienen datos de PK evaluables forman la población de PK. Todos los sujetos dosificados conforman la población de seguridad. Todos los tiempos de muestreo están en relación con el inicio de la dosificación (sujeto que toma el primer comprimido).

Ejemplo 6A: Resultados de ensayos clínicos de dosis múltiples para el Grupo 7

El ácido 2 ((3-4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico se evaluó de acuerdo con el ensayo clínico descrito anteriormente en el Ejemplo 5.

Los resultados de doce sujetos en el Grupo 7, que recibieron 1 mg de activo o placebo, una vez al día durante 10 días, se muestran a continuación. Los sujetos 1, 2 y 3 recibieron placebo; los sujetos 4-12 recibieron activo.

Las concentraciones absolutas de AUs (mg/dL) por momento de tiempo nominal (es decir, días 0-9, dosis una vez al día, más los días 10-13, después de la dosis) se muestran en la siguiente tabla y se presentan en forma gráfica en la FIGURA 7A.

Tiempo	Concentración absoluta de AUs (mg/dL)													
	Número de sujeto												Media	Media
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	placebo	(4-12)
0	7,3	6,6	6,2	7,0	6,9	6,7	6,2	6,0	5,9	5,8	5,6	5,4	6,7	6,2
6	7,3	6,5	6,4	6,9	6,8	6,7	6,2	5,3	5,8	5,5	5,5	5,2	6,7	6,0
12	7,1	6,1	6,1	6,6	6,4	6,1	6,1	5,0	5,3	5,1	5,0	4,9	6,4	5,6
24	7,4	6,9	6,1	7,1	6,6	6,8	6,7	5,8	6,0	5,8	5,9	5,5	6,8	6,2

Tiempo	Concentración absoluta de AUs (mg/dL)													
	Número de sujeto												Media placebo	Media (4-12)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
48	7,0	5,8	4,4	6,0	5,8	5,4	5,5	4,7	4,9	5,1	3,6	4,8	5,7	5,1
72	7,9	6,8	6,5	7,0	6,6	6,2	6,2	5,5	5,9	5,3	5,6	5,3	7,1	6,0
96	7,9	6,5	6,2	6,7	6,7	6,1	6,0	5,0	5,5	5,0	5,1	5,1	6,9	5,7
102	7,7	6,3	6,2	6,2	6,2	5,9	5,7	4,6	5,4	4,4	4,9	4,9	6,7	5,4
108	7,3	5,9	5,5	6,1	5,9	5,4	5,6	4,3	5,0	4,1	4,4	4,8	6,2	5,1
120	7,7	6,2	6,1	6,6	6,2	6,2	5,8	5,0	5,6	4,6	5,0	4,9	6,7	5,5
144	7,6	6,3	5,9	6,5	6,2	6,1	5,8	5,0	5,5	4,6	5,0	4,8	6,6	5,5
168	8,0	6,6	6,6	7,2	6,8	6,3	6,5	5,4	6,2	5,2	5,8	5,6	7,1	6,1
192	7,4	6,1	6,0	6,5	6,1	5,9	5,6	5,1	5,5	4,6	5,0	4,9	6,5	5,5
216	7,5	6,0	5,6	6,1	5,8	5,3	5,6	4,9	5,9	4,7	4,9	4,7	6,4	5,3
222	7,7	6,3	6,1	6,3	5,9	5,8	5,4	5,0	5,5	4,7	5,2	4,9	6,7	5,4
228	7,4	6,1	5,7	6,2	5,6	5,5	5,3	4,8	5,4	4,3	4,8	4,9	6,4	5,2
240	7,8	6,7	5,9	6,9	6,2	6,2	5,9	5,2	6,0	4,8	5,5	5,3	6,8	5,8
246	7,3	6,1	5,4	6,4	5,8	5,6	5,7	5,1	5,5	4,4	4,8	4,9	6,3	5,4
252	7,3	5,8	5,6	6,9	6,1	5,9	5,9	5,0	5,4	4,5	5,0	5,0	6,2	5,5
264	7,5	5,8	5,6	6,4	6,2	6,0	5,7	5,1	5,7	4,5	5,1	5,1	6,3	5,5
270	6,9	5,1	5,1	6,0	5,9	5,4	5,3	4,7	5,1	4,1	4,6	4,8	5,7	5,1
288	6,6	4,9	5,0	6,0	5,8	5,4	5,2	4,4	4,9	3,9	4,5	4,5	5,5	5,0
312	6,9	5,4	5,4	6,2	6,1	5,6	5,4	4,9	5,4	4,4	4,7	4,6	5,9	5,3

Momentos de tiempo en negrita = momentos de tiempo de dosificación
Gris = después de la dosis

Los % de cambio de AUs (desde el nivel inicial) por el momento de tiempo nominal (es decir, días 0-9, dosis una vez al día, más los días 10-13, después de la dosis) se muestra en la siguiente tabla, y se presentan en forma gráfica en la FIGURA 7B.

Tiempo	% de cambio de AUs (desde el nivel inicial)													
	Número de sujeto												Media Placebo	Media (4-12)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0,0	-1,5	3,2	-1,4	-1,4	0,0	0,0	-11,7	-1,7	-5,2	-1,8	-3,7	0,6	-3,0
12	-2,7	-7,6	-1,6	-5,7	-7,2	-9,0	-1,6	-16,7	-10,2	-12,1	-10,7	-9,3	-4,0	-9,2
24	1,4	4,5	-1,6	1,4	-4,3	1,5	8,1	-3,3	1,7	0,0	5,4	1,9	1,4	1,4
48	-4,1	-12,1	-29,0	-14,3	-15,9	-19,4	-11,3	-21,7	-16,9	-12,1	-35,7	-11,1	-15,1	-17,6
72	8,2	3,0	4,8	0,0	-4,3	-7,5	0,0	-8,3	0,0	-8,6	0,0	-1,9	5,3	-3,4
96	8,2	-1,5	0,0	-4,3	-2,9	-9,0	-3,2	-16,7	-6,8	-13,8	-8,9	-5,6	2,2	-7,9
102	5,5	-4,5	0,0	-11,4	-10,1	-11,9	-8,1	-23,3	-8,5	-24,1	-12,5	-9,3	0,3	-13,2
108	0,0	-10,6	-11,3	-12,9	-14,5	-19,4	-9,7	-28,3	-15,3	-29,3	-21,4	-11,1	-7,3	-18,0
120	5,5	-6,1	-1,6	-5,7	-10,1	-7,5	-6,5	-16,7	-5,1	-20,7	-10,7	-9,3	-0,7	-10,3
144	4,1	-4,5	-4,8	-7,1	-10,1	-9,0	-6,5	-16,7	-6,8	-20,7	-10,7	-11,1	-1,7	-11,0
168	9,6	0,0	6,5	2,9	-1,4	-6,0	4,8	-10,0	5,1	-10,3	3,6	3,7	5,4	-0,8
192	1,4	-7,6	-3,2	-7,1	-11,6	-11,9	-9,7	-15,0	-6,8	-20,7	-10,7	-9,3	-3,1	-11,4
216	2,7	-9,1	-9,7	-12,9	-15,9	-20,9	-9,7	-18,3	0,0	-19,0	-12,5	-13,0	-5,4	-13,6
222	5,5	-4,5	-1,6	-10,0	-14,5	-13,4	-12,9	-16,7	-6,8	-19,0	-7,1	-9,3	-0,2	-12,2
228	1,4	-7,6	-8,1	-11,4	-18,8	-17,9	-14,5	-20,0	-8,5	-25,9	-14,3	-9,3	-4,8	-15,6
240	6,8	1,5	-4,8	-1,4	-10,1	-7,5	-4,8	-13,3	1,7	-17,2	-1,8	-1,9	1,2	-6,3
246	0,0	-7,6	-12,9	-8,6	-15,9	-16,4	-8,1	-15,0	-6,8	-24,1	-14,3	-9,3	-6,8	-13,2
252	0,0	-12,1	-9,7	-1,4	-11,6	-11,9	-4,8	-16,7	-8,5	-22,4	-10,7	-7,4	-7,3	-10,6
264	2,7	-12,1	-9,7	-8,6	-10,1	-10,4	-8,1	-15,0	-3,4	-22,4	-8,9	-5,6	-6,4	-10,3
270	-5,5	-22,7	-17,7	-14,3	-14,5	-19,4	-14,5	-21,7	-13,6	-29,3	-17,9	-11,1	-15,3	-17,4
288	-9,6	-25,8	-19,4	-14,3	-15,9	-19,4	-16,1	-26,7	-16,9	-32,8	-19,6	-16,7	-18,3	-19,8
312	-5,5	-18,2	-12,9	-11,4	-11,6	-16,4	-12,9	-18,3	-8,5	-24,1	-16,1	-14,8	-12,2	-14,9

Momentos de tiempo en negrita = momentos de tiempo de dosificación
Gris = después de la dosis

Ejemplo 6B: Resultados de ensayos clínicos de dosis múltiples para el Grupo 8

El ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico se evaluó de acuerdo con el ensayo clínico

descrito anteriormente en el Ejemplo 5.

Los resultados para diez sujetos en el Grupo 8, que recibieron 5 mg de activo o placebo, una vez al día durante 10 días, se muestran a continuación. Los sujetos 1, 2 y 3 recibieron placebo; los sujetos 4-10 recibieron activo.

Las concentraciones absolutas de AUs (mg/dL) por momento de tiempo nominal (es decir, días 0-9, dosis una vez al día, más los días 10-13, después de la dosis) se muestran en la siguiente tabla, y se presentan en forma gráfica en la FIGURA 8A.

Tiempo	Concentración absoluta de AUs (mg/dL)											
	Número de sujeto										Media Placebo	Media (4-10)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
0	6,5	6,3	5,4	6,5	6,5	6,0	5,8	5,6	5,5	5,3	6,1	5,9
6	6,9	6,6	5,8	5,3	5,3	4,8	4,8	4,3	3,8	4,5	6,4	4,7
12	6,7	6,2	5,4	5,2	5,3	4,5	4,6	3,9	3,3	4,0	6,1	4,4
24	6,7	6,3	5,2	5,3	5,6	5,0	5,4	4,2	3,4	3,8	6,1	4,7
48	7,4	6,5	5,6	5,2	4,1	4,4	5,1	3,7	3,1	3,0	6,5	4,1
72	7,1	5,9	5,3	4,5	4,2	4,3	4,7	3,5	3,0	3,2	6,1	3,9
96	8,0	6,3	5,7	4,6	4,3	4,2	4,8	3,7	3,5	3,6	6,7	4,1
102	8,0	6,8	6,0	4,1	3,7	3,8	4,2	3,1	3,0	3,7	6,9	3,7
108	7,2	6,2	5,5	4,4	3,8	3,4	4,0	2,9	2,8	3,4	6,3	3,5
120	7,4	6,6	5,6	4,9	4,4	4,3	4,6	3,9	3,1	3,7	6,5	4,1
144	8,0	6,3	6,1	4,4	4,0	3,7	4,4	3,6	3,3	3,3	6,8	3,8
168	6,8	5,9	5,5	4,1	3,6	3,7	4,4	3,5	3,3	2,9	6,1	3,6
192	7,3	6,0	5,5	4,4	3,8	3,6	4,8	3,6	3,1	3,2	6,3	3,8
216	7,5	6,1	6,6	4,4	4,4	3,9	4,4	3,3	4,1	3,0	6,7	3,9
222	7,6	6,7	6,8	4,0	3,9	3,7	3,9	3,1	3,2	3,1	7,0	3,6
228	7,1	6,2	6,3	4,1	3,9	3,4	3,7	3,1	3,2	2,8	6,5	3,5
240	6,9	6,4	6,4	4,7	4,5	4,0	4,3	4,1	3,6	3,2	6,6	4,1
246	6,3	5,7	5,9	4,4	4,0	3,8	4,1	3,9	3,3	3,0	6,0	3,8
252	5,8	5,3	5,4	4,2	3,7	3,3	4,0	3,8	3,2	2,9	5,5	3,6
264	5,7	5,3	5,7	4,4	4,0	4,0	4,2	4,1	4,0	3,3	5,6	4,0
270	5,6	5,3	5,5	5,0	4,4	4,5	5,0	4,7	4,0	4,1	5,5	4,5
288	5,7	5,4	5,5	4,9	4,3	4,1	4,8	4,8	4,2	3,8	5,5	4,4
312	5,6	6,1	5,8	5,6	4,7	4,9	5,5	5,2	4,9	4,6	5,8	5,1

Momentos de tiempo en negrita = momentos de tiempo de dosificación
Gris = después de la dosis

Los % de cambio de AUs (desde el nivel inicial) por el de tiempo nominal (es decir, los días 0-9, dosis una vez al día, más los días 10-13, después de la dosis) se muestra en la siguiente tabla, y se presenta en forma gráfica en la FIGURA 8B.

Tiempo	% de cambio de AUs (desde el nivel inicial)											
	Número de sujeto										Media Placebo	Media (4-12)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	6,2	4,8	7,4	-18,5	-18,5	-20,0	-17,2	-23,2	-30,9	-15,1	6,1	-20,5
12	3,1	-1,6	0,0	-20,0	-18,5	-25,0	-20,7	-30,4	-40,0	-24,5	0,5	-25,6
24	3,1	0,0	-3,7	-18,5	-13,8	-16,7	-6,9	-25,0	-38,2	-28,3	-0,2	-21,1
48	13,8	3,2	3,7	-20,0	-36,9	-26,7	-12,1	-33,9	-43,6	-43,4	6,9	-30,9
72	9,2	-6,3	-1,9	-30,8	-35,4	-28,3	-19,0	-37,5	-45,5	-39,6	0,3	-33,7
96	23,1	0,0	5,6	-29,2	-33,8	-30,0	-17,2	-33,9	-36,4	-32,1	9,6	-30,4
102	23,1	7,9	11,1	-36,9	-43,1	-36,7	-27,6	-44,6	-45,5	-30,2	14,0	-37,8
108	10,8	-1,6	1,9	-32,3	-41,5	-43,3	-31,0	-48,2	-49,1	-35,8	3,7	-40,2
120	13,8	4,8	3,7	-24,6	-32,3	-28,3	-20,7	-30,4	-43,6	-30,2	7,4	-30
144	23,1	0,0	13,0	-32,3	-38,5	-38,3	-24,1	-35,7	-40,0	-37,7	12,0	-35,2

Tiempo	% de cambio de AUs (desde el nivel inicial)											
	Número de sujeto										Media	Media
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Placebo	(4-12)
168	4,6	-6,3	1,9	-36,9	-44,6	-38,3	-24,1	-37,5	-40,0	-45,3	0,1	-38,1
192	12,3	-4,8	1,9	-32,3	-41,5	-40,0	-17,2	-35,7	-43,6	-39,6	3,1	-35,7
216	15,4	-3,2	22,2	-32,3	-32,3	-35,0	-24,1	-41,1	-25,5	-43,4	11,5	-33,4
222	16,9	6,3	25,9	-38,5	-40,0	-38,3	-32,8	-44,6	-41,8	-41,5	16,4	-39,6
228	9,2	-1,6	16,7	-36,9	-40,0	-43,3	-36,2	-44,6	-41,8	-47,2	8,1	-41,4
240	6,2	1,6	18,5	-27,7	-30,8	-33,3	-25,9	-26,8	-34,5	-39,6	8,8	-31,2
246	-3,1	-9,5	9,3	-32,3	-38,5	-36,7	-29,3	-30,4	-40,0	-43,4	-1,1	-35,8
252	-10,8	-15,9	0,0	-35,4	-43,1	-45,0	-31,0	-32,1	-41,8	-45,3	-8,9	-39,1
264	-12,3	-15,9	5,6	-32,3	-38,5	-33,3	-27,6	-26,8	-27,3	-37,7	-7,5	-31,9
270	-13,8	-15,9	1,9	-23,1	-32,3	-25,0	-13,8	-16,1	-27,3	-22,6	-9,3	-22,9
288	-12,3	-14,3	1,9	-24,6	-33,8	-31,7	-17,2	-14,3	-23,6	-28,3	-8,2	-24,8
312	-13,8	-3,2	7,4	-13,8	-27,7	-18,3	-5,2	-7,1	-10,9	-13,2	-3,2	-13,7

Momentos de tiempo en negrita = momentos de tiempo de dosificación
Gris = después de la dosis

Ejemplo 6C: Resultados de ensayos clínicos de dosis múltiples para el Grupo 9

El ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico se evaluó de acuerdo con el ensayo clínico descrito anteriormente en el Ejemplo 5.

Los resultados para once sujetos en el Grupo 9, que recibieron 10 mg de activo o placebo, una vez al día durante 10 días, se muestran a continuación. Los sujetos 1 y 2 recibieron placebo; los sujetos 3-11 recibieron activo.

Las concentraciones absolutas de AUs (mg/dL) por momento de tiempo nominal (es decir, los días 0-9, dosis una vez al día, más los días 10-13, después de la dosis) se muestran en la siguiente tabla y se presentan en forma gráfica en la FIGURA 9A.

Tiempo	% de cambio de AUs (desde el nivel inicial)												
	Número de sujeto											Media	Media
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Placebo	(4-12)
0	7,8	5,8	8,0	7,3	6,8	6,6	6,4	6,2	5,6	5,4	5,2	6,8	6,4
6	8,0	6,0	6,2	5,2	4,4	4,5	4,1	4,2	4,1	4,0	3,5	7,0	4,5
12	7,5	5,8	6,5	4,7	4,1	3,2	3,5	4,2	3,6	3,8	3,0	6,7	4,1
24	7,8	6,1	6,8	5,2	4,0	3,3	4,2	4,2	4,8	3,6	3,2	7,0	4,4
48	8,3	6,8	5,5	5,1	3,3	3,6	4,4	4,0	4,7	2,4	3,3	7,6	4,1
72	7,3	6,0	4,4	4,0	2,7	3,0	3,6	3,0	3,5	2,6	2,2	6,7	3,2
96	6,7	5,6	3,9	3,7	2,3	2,9	3,1	2,8	3,2	2,5	2,2	6,2	3,0
102	7,0	6,2	3,9	3,1	2,4	3,0	3,4	2,7	2,8	2,7	1,8	6,6	2,9
108	6,6	5,9	3,9	3,0	2,1	2,3	3,1	2,8	2,8	2,7	1,9	6,3	2,7
120	7,3	6,2	4,6	3,8	2,7	2,9	3,8	3,6	3,6	2,9	2,5	6,8	3,4
144	7,6	6,0	4,8	3,5	2,8	3,1	3,8	4,7	3,6	3,0	2,6	6,8	3,5
168	7,2	5,9	4,9	3,2	2,4	2,9	3,3	4,1	3,3	2,5	2,4	6,6	3,2
192	6,8	5,5	4,2	3,0	2,0	2,3	3,2	3,1	3,1	2,3	2,2	6,2	2,8
216	7,3	6,0	4,5	3,2	2,4	2,9	NA	3,2	3,5	2,6	2,5	6,7	3,1
222	7,6	6,1	3,9	2,6	2,1	2,6	NA	2,7	3,4	2,6	2,3	6,9	2,8
228	7,4	6,1	3,7	2,4	2,1	2,3	2,9	2,5	3,1	2,7	2,3	6,8	2,7
240	7,8	6,2	4,9	3,6	2,7	2,5	4,1	3,1	3,6	2,4	2,7	7,0	3,3
246	7,6	6,1	5,4	3,6	3,2	3,2	4,3	3,6	4,0	2,5	3,1	6,9	3,7
252	7,3	6,0	5,3	3,3	3,1	3,1	4,4	3,9	3,7	2,7	2,9	6,7	3,6
264	7,1	6,0	5,7	3,6	3,4	3,7	4,9	4,2	3,8	2,7	3,2	6,6	3,9
270	6,7	5,8	5,7	3,8	3,5	4,2	5,1	4,6	4,0	2,7	3,2	6,3	4,1
288	6,4	5,4	5,7	4,0	3,7	4,4	4,8	4,8	3,9	2,8	3,3	5,9	4,2
312	6,8	5,7	6,5	4,8	4,3	5,0	5,5	5,2	4,3	3,3	3,8	6,3	4,7

Momentos de tiempo en negrita = momentos de tiempo de dosificación
Gris = después de la dosis

Los % de cambio de AUs (desde el nivel inicial) por el momento de tiempo nominal (es decir, los días 0-9, dosis una vez al día, más los días 10-13, después de la dosis) se muestra en la siguiente tabla y se presenta en forma gráfica en la FIGURA 9B.

Tiempo	% de cambio de AUs (desde el nivel inicial)												
	Número de sujeto											Media Placebo	Media (3-11)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	2,6	3,4	-22,5	-28,8	-35,3	-31,8	-35,9	-32,3	-26,8	-25,9	-32,7	3,0	-30,2
12	-3,8	0,0	-18,8	-35,6	-39,7	-51,5	-45,3	-32,3	-35,7	-29,6	-42,3	-1,9	-36,8
24	0,0	5,2	-15,0	-28,8	-41,2	-50,0	-34,4	-32,3	-14,3	-33,3	-38,5	2,6	-32,0
48	6,4	17,2	-31,3	-30,1	-51,5	-45,5	-31,3	-35,5	-16,1	-37,0	-36,5	11,8	-35,0
72	-6,4	3,4	-45,0	-45,2	-60,3	-54,5	-43,8	-51,6	-37,5	-51,9	-57,7	-1,5	-49,7
96	-14,1	-3,4	-51,3	-49,3	-66,2	-56,1	-51,6	-54,8	-42,9	-53,7	-57,7	-8,8	-53,7
102	-10,3	6,9	-51,3	-57,5	-64,7	-54,5	-46,9	-56,5	-50,0	-50,0	-65,4	-1,7	-55,2
108	-15,4	1,7	-51,3	-58,9	-69,1	-65,2	-51,6	-54,8	-50,0	-50,0	-63,5	-6,9	-57,2
120	-6,4	6,9	-42,5	-47,9	-60,3	-56,1	-40,6	-41,9	-35,7	-46,3	-51,9	0,3	-47,0
144	-2,6	3,4	-40,0	-52,1	-58,8	-53,0	-40,6	-24,2	-35,7	-44,4	-50,0	0,4	-44,3
168	-7,7	1,7	-38,7	-56,2	-64,7	-56,1	-48,4	-33,9	-41,1	-53,7	-53,8	-3,0	-49,6
192	-12,8	-5,2	-47,5	-58,9	-70,6	-65,2	-50,0	-50,0	-44,6	-57,4	-57,7	-9,0	-55,8
216	-6,4	3,4	-43,8	-56,2	-64,7	-56,1	NA	-48,4	-37,5	-51,9	-51,9	-1,5	-51,3
222	-2,6	5,2	-51,3	-64,4	-69.1	-60,6	NA	-56,5	-39,3	-51,9	-55,8	1,3	-56,1
228	-5,1	5,2	-53,8	-67,1	-69.1	-65,2	-54,7	-59,7	-44,6	-50,0	-55,8	0,1	-57,8
240	0,0	6,9	-38,7	-50,7	-60,3	-62,1	-35,9	-50,0	-35,7	-55,6	-48,1	3,5	-48,6
246	-2,6	5,2	-32,5	-50,7	-52,9	-51,5	-32,8	-41,9	-28,6	-53,7	-40,4	1,3	-42,8
252	-6,4	3,4	-33,8	-54,8	-54,4	-53,0	-31,3	-37,1	-33,9	-50,0	-44,2	-1,5	-43,6
264	-9,0	3,4	-28,8	-50,7	-50,0	-43,9	-23,4	-32,3	-32,1	-50,0	-38,5	-2,8	-38,9
270	-14,1	0,0	-28,8	-47,9	-48,5	-36,4	-20,3	-25,8	-28,6	-50,0	-38,5	-7,1	-36,1
288	-17,9	-6,9	-28,8	-45,2	-45,6	-33,3	-25,0	-22,6	-30,4	-48,1	-36,5	-12,4	-35,1
312	-12,8	-1,7	-18,8	-34,2	-36,8	-24,2	-14,1	-16,1	-23,2	-38,9	-26,9	-7,3	-25,9

Momentos de tiempo en negrita = momentos de tiempo de dosificación
Gris = después de la dosis

El AUs absoluto y los % de cambio de AUs por el momento de tiempo nominal (es decir, días 0-9: dosis una vez al día, más los días 10-13, después de la dosis) para los Grupos 7, 8 y 9 (1 mg, 5 mg y 10 mg, todos en ayunas; grupos de placebo agrupados) se presentan en forma gráfica en las FIGURAS 10A y 10B respectivamente.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto para su uso en la reducción de los niveles de ácido úrico en suero en un ser humano que va a ser tratado de forma profiláctica o terapéutica de cualquier enfermedad o trastorno en el que los niveles aberrantes de ácido úrico desempeñan un papel, siendo tal compuesto ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y en el que se administra al ser humano menos de 50 mg por día de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y en el que la enfermedad o trastorno es hiperuricemia, gota, artritis gotosa, artritis inflamatoria, enfermedad renal, nefrolitiasis, inflamación articular, deposición de cristales de urato en las articulaciones, urolitiasis, deposición de cristales de urato en el parénquima renal, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Kelley-Seegmiller, brote de gota, gota tofácea, insuficiencia renal, ataque de gota recurrente, hipertensión, enfermedad cardiovascular, cardiopatía coronaria, cálculos renales, artritis, plumbismo, hiperparatiroidismo, psoriasis, sarcoidosis, deficiencia de hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa (HPRT) una combinación de los mismos.

2. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en el que la enfermedad o trastorno es hiperuricemia, gota, artritis gotosa, artritis inflamatoria, enfermedad renal, nefrolitiasis, inflamación articular, deposición de cristales de urato en las articulaciones, urolitiasis, deposición de cristales de urato en el parénquima renal, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Kelley-Seegmiller, brote de gota, gota tofácea, insuficiencia renal o una combinación de los mismos.

3. El compuesto para el uso de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que aproximadamente 20 mg, aproximadamente 10 mg, o aproximadamente 5 mg por día de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al ser humano.

4. El compuesto para el uso de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que menos de 20 mg por día de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al ser humano.

5. El compuesto para el uso de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que menos de 10 mg por día de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al ser humano.

6. El compuesto para el uso de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que menos de 5 mg por día de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico se administra al ser humano.

7. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las anteriores reivindicaciones, en el que 24 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos 1 mg/dL.

8. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que 24 horas después de la administración de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, los niveles de ácido úrico en suero se reducen en al menos un 20 % desde el nivel inicial.

9. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las anteriores reivindicaciones, en el que el compuesto es para uso en el tratamiento o la prevención de una afección **caracterizada por** niveles anormales de ácido úrico en tejidos u órganos.

10. El compuesto para el uso de la reivindicación 9, en el que la afección es gota, ataque de gota recurrente, artritis gotosa, hiperuricemia, hipertensión, enfermedad cardiovascular, cardiopatía coronaria, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Kelley-Seegmiller, enfermedad renal, cálculos, insuficiencia renal, inflamación de las articulaciones, artritis, urolitiasis, plumbismo, hiperparatiroidismo, psoriasis, sarcoidosis, deficiencia de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT) o una combinación de las mismas.

11. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las anteriores reivindicaciones, en el que se administra al ser humano un segundo agente eficaz para el tratamiento de la gota.

12. El compuesto para uso de la reivindicación 11, en el que 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.

13. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las anteriores reivindicaciones, en el que el compuesto es ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico.

14. Una composición farmacéutica que comprende menos de 50 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-

il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, que comprende aproximadamente 20 mg, aproximadamente 10 mg o aproximadamente 5 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable.

16. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, que comprende menos de 20 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable.

17. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, que comprende menos de 10 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable.

18. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, que comprende menos de 5 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable.

19. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, que comprende menos de 50 mg, menos de 20 mg o menos de 5 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico.

20. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, que comprende aproximadamente 20 mg, aproximadamente 10 mg o aproximadamente 5 mg de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico.

21. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 14-20 en forma de cápsula o comprimido.

FIGURA 1A

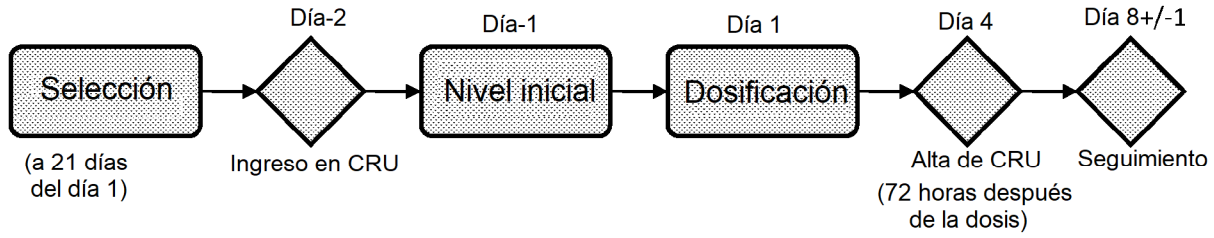


FIGURA 1B

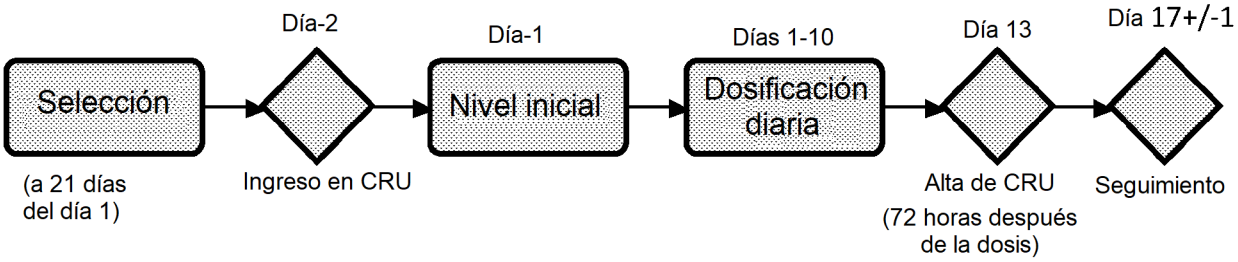


FIGURA 2A

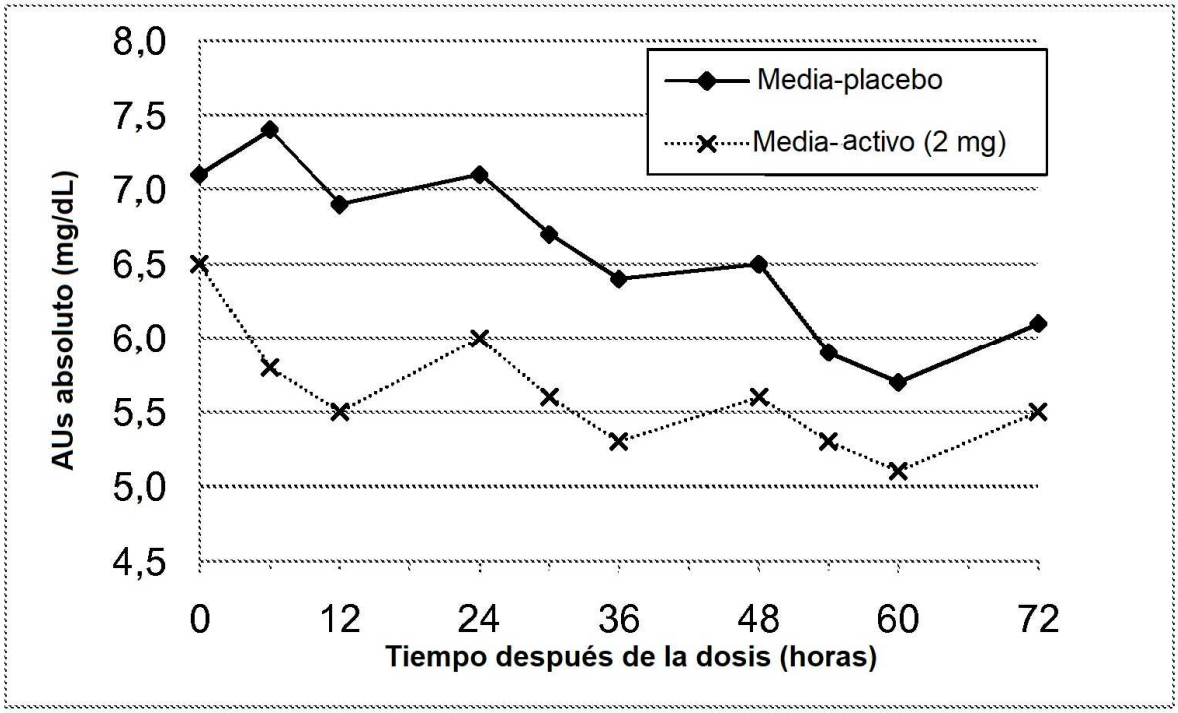


FIGURA 2B

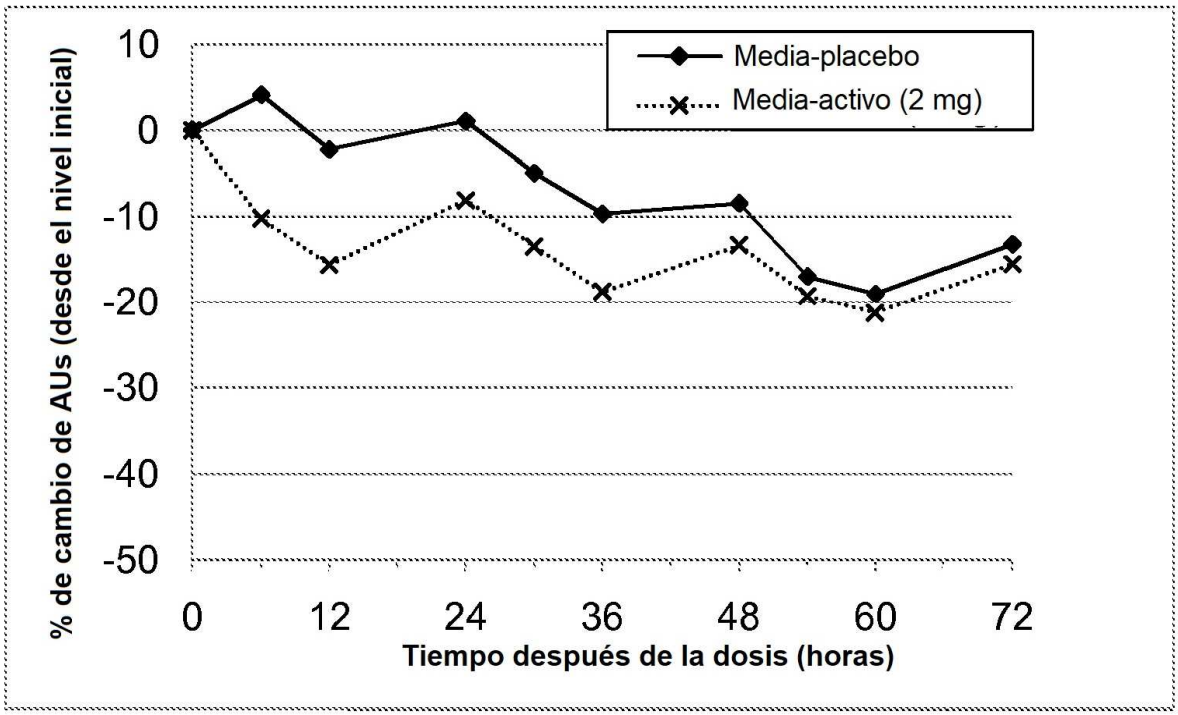


FIGURA 3A

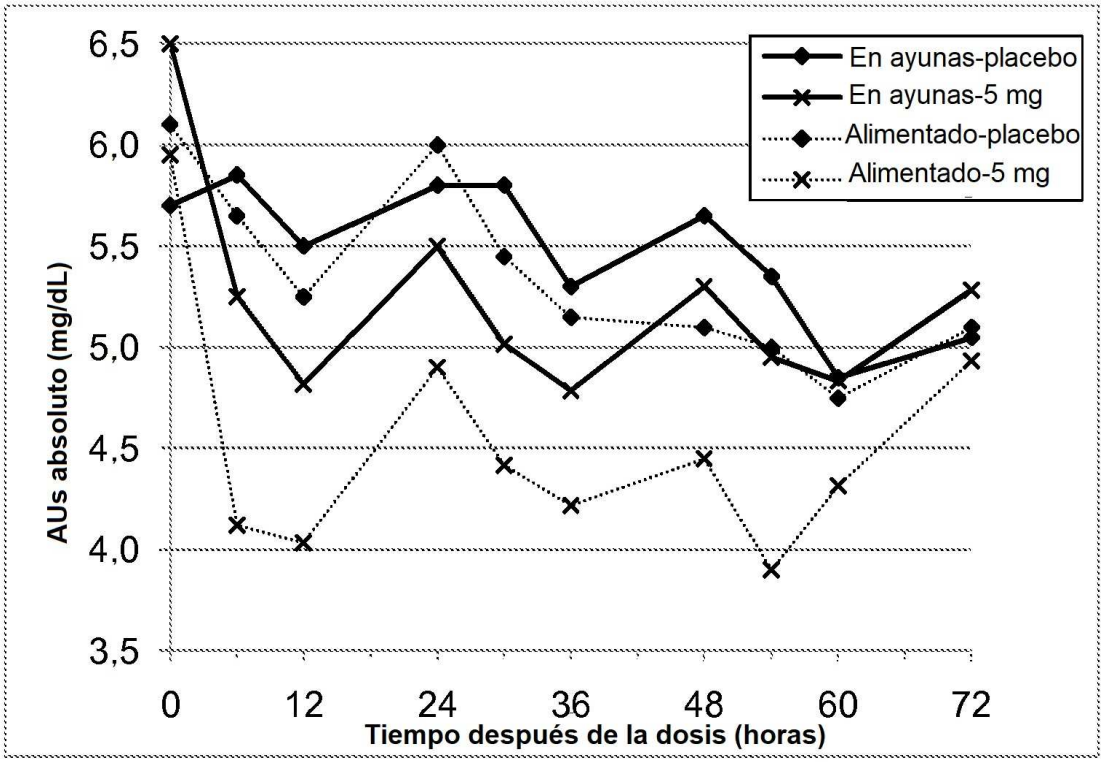


FIGURA 3B

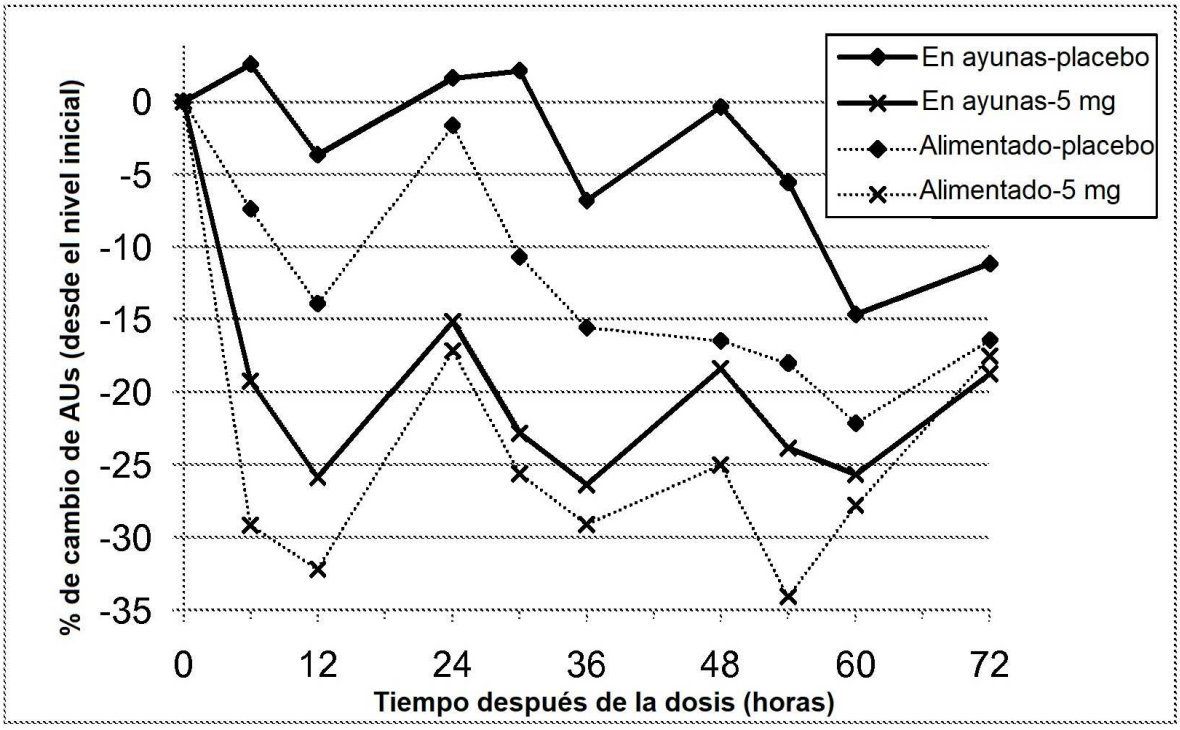


FIGURA 4A

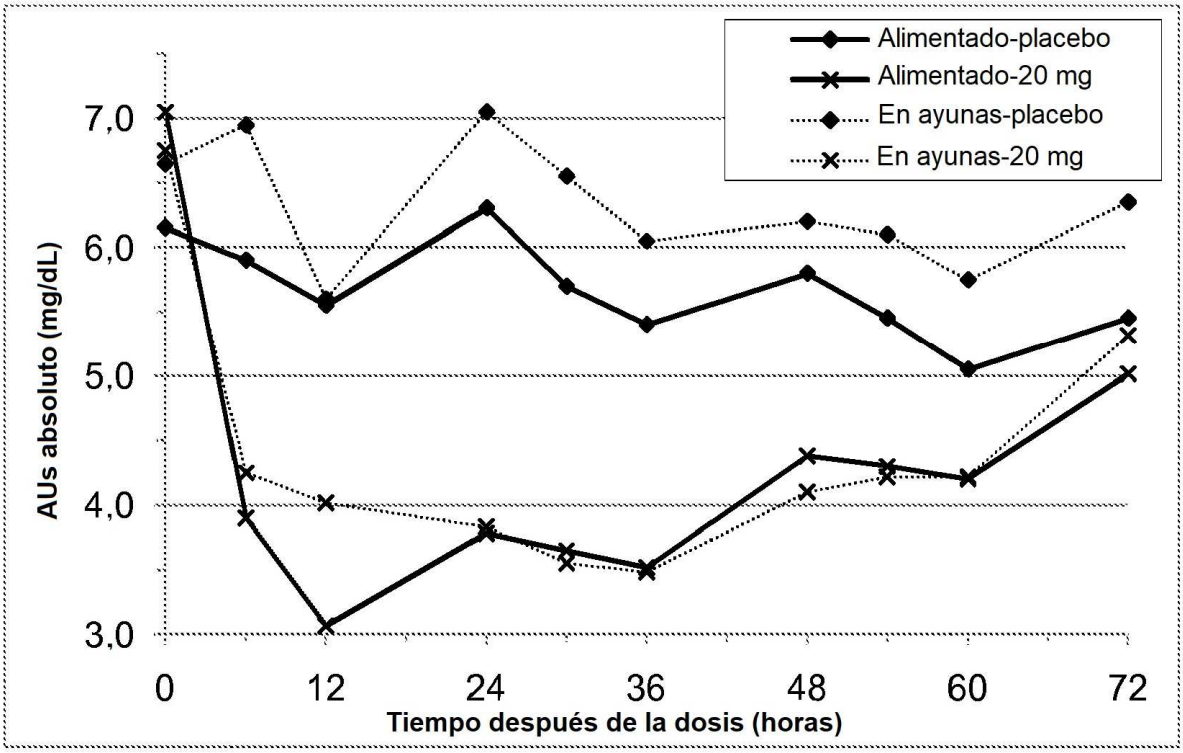


FIGURA 4B

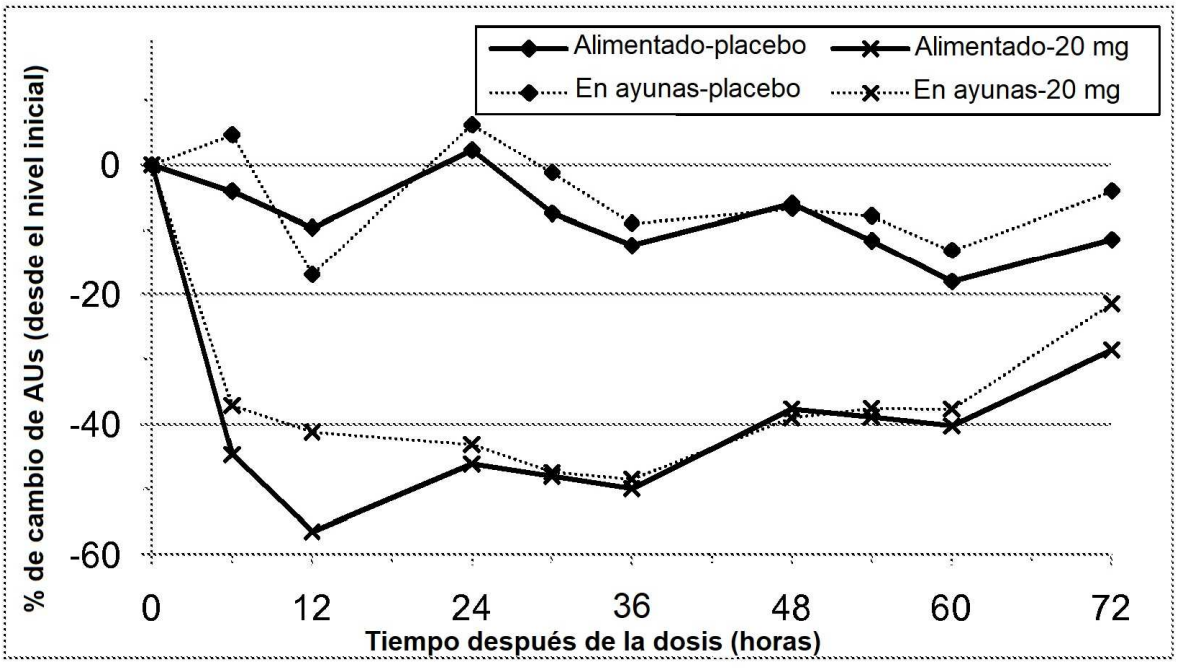


FIGURA 5A

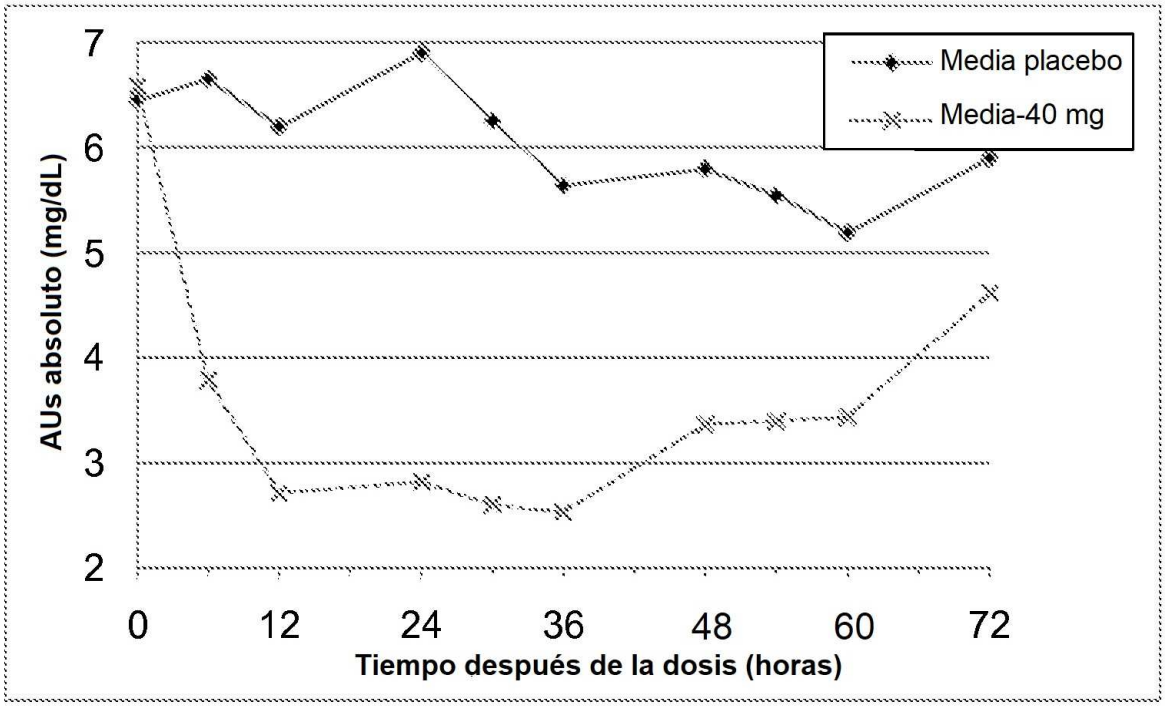


FIGURA 5B

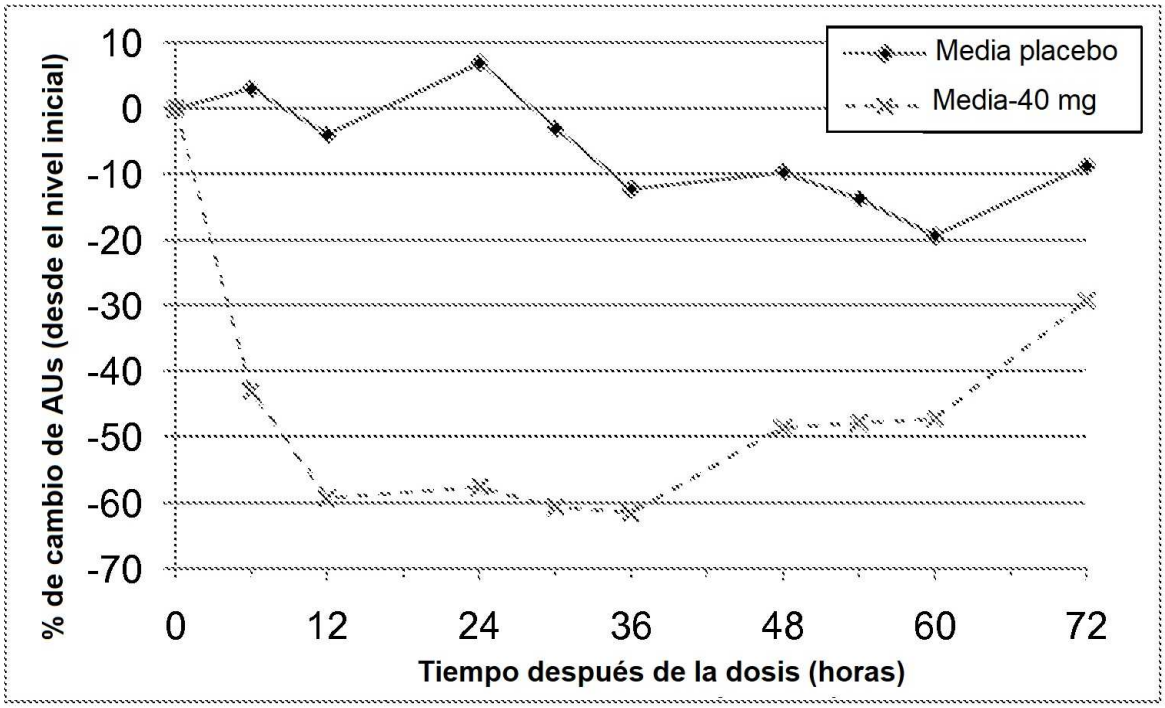


FIGURA 6A

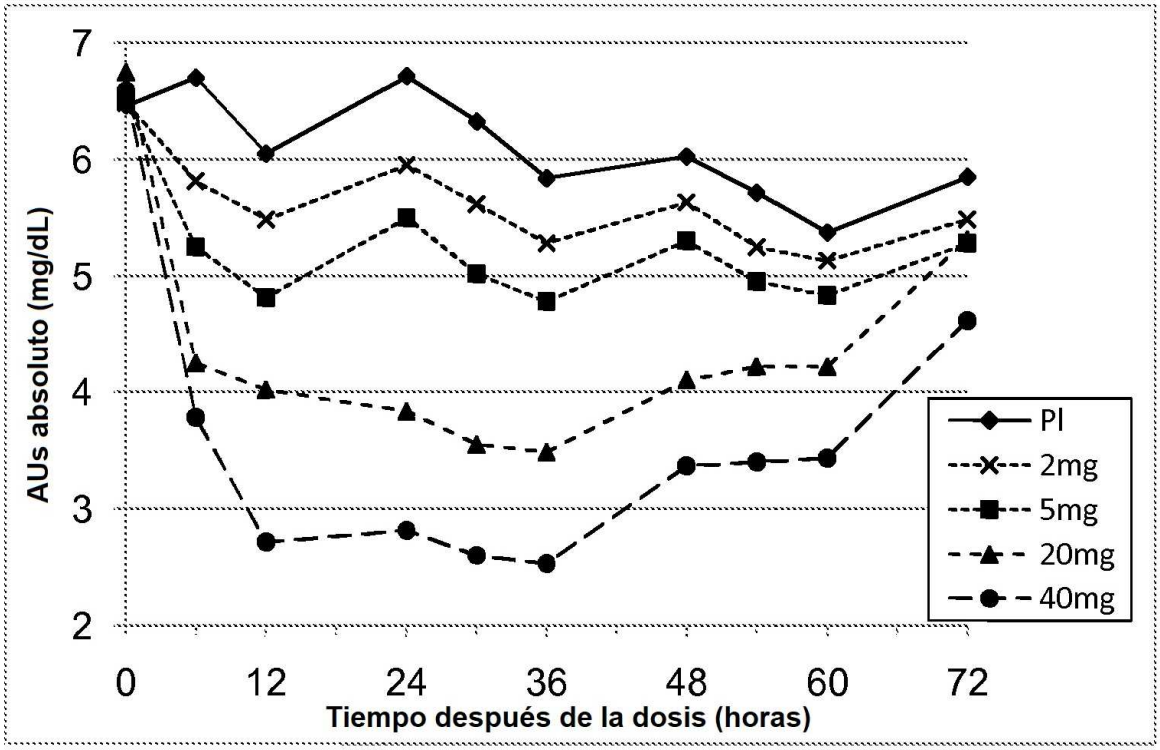


FIGURA 6B

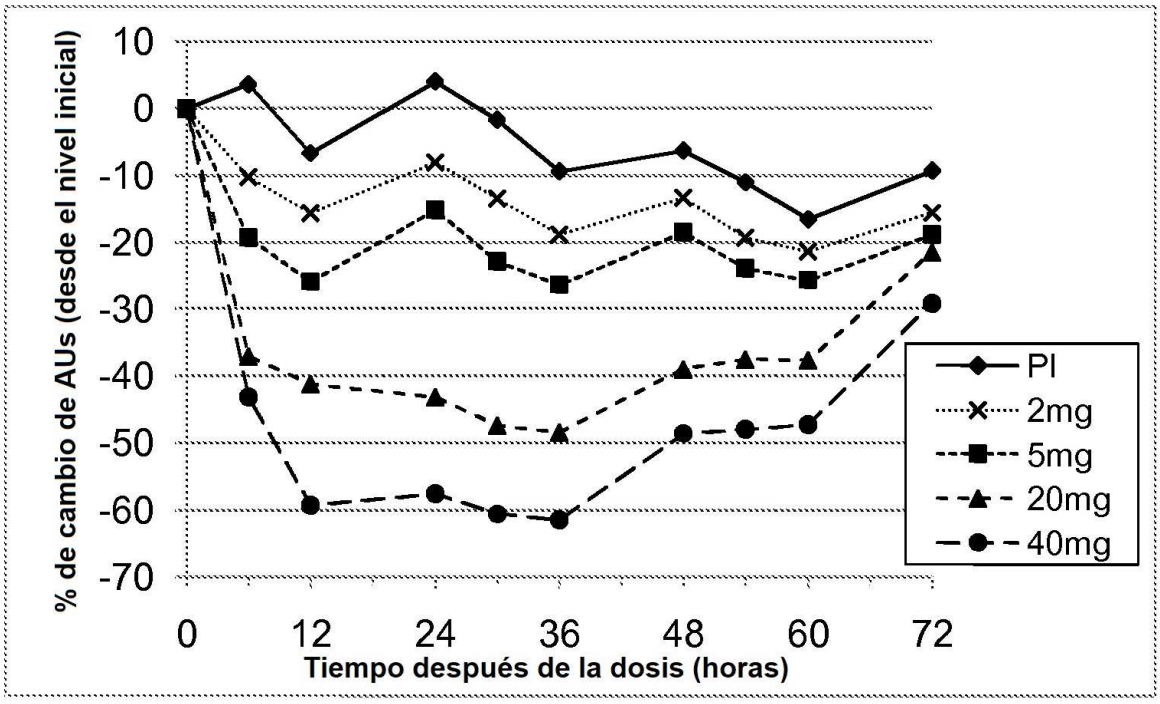


FIGURA 7A

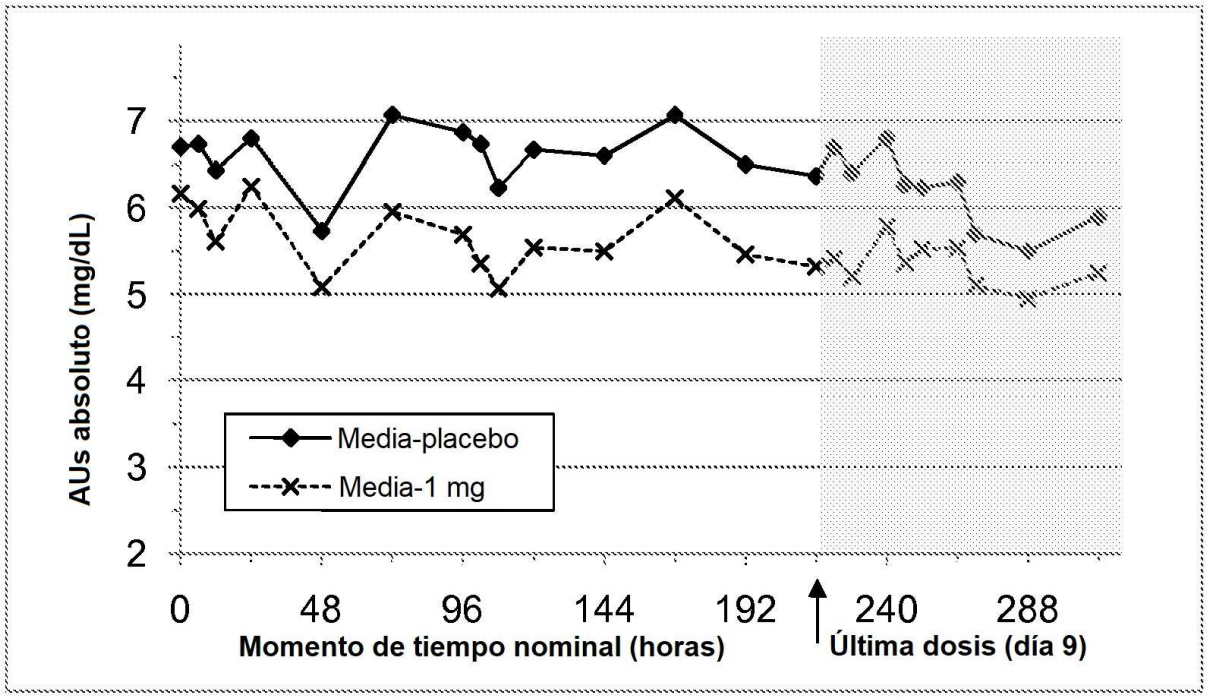


FIGURA 7B

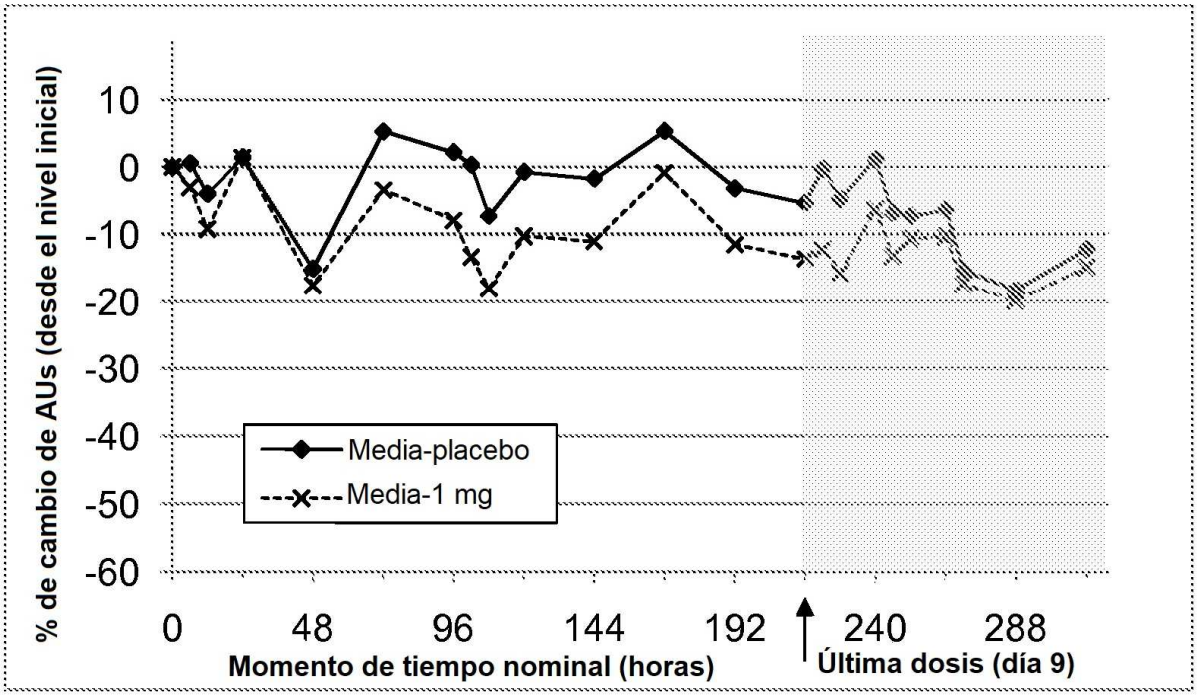


FIGURA 8A

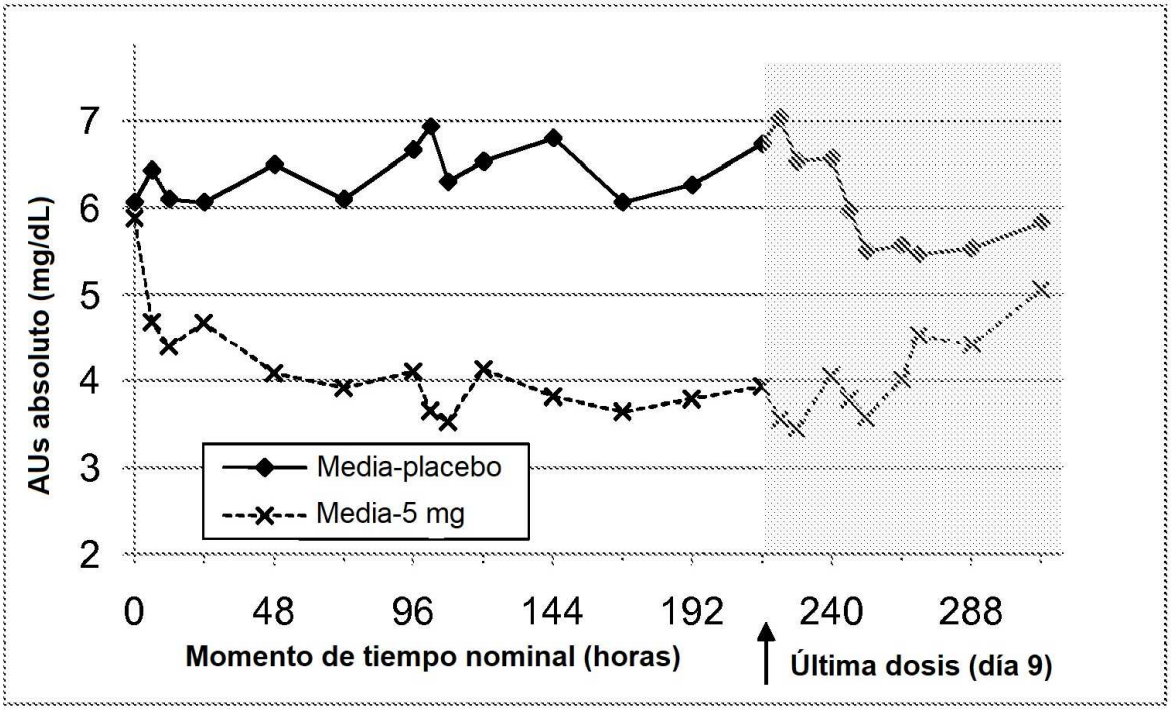


FIGURA 8B

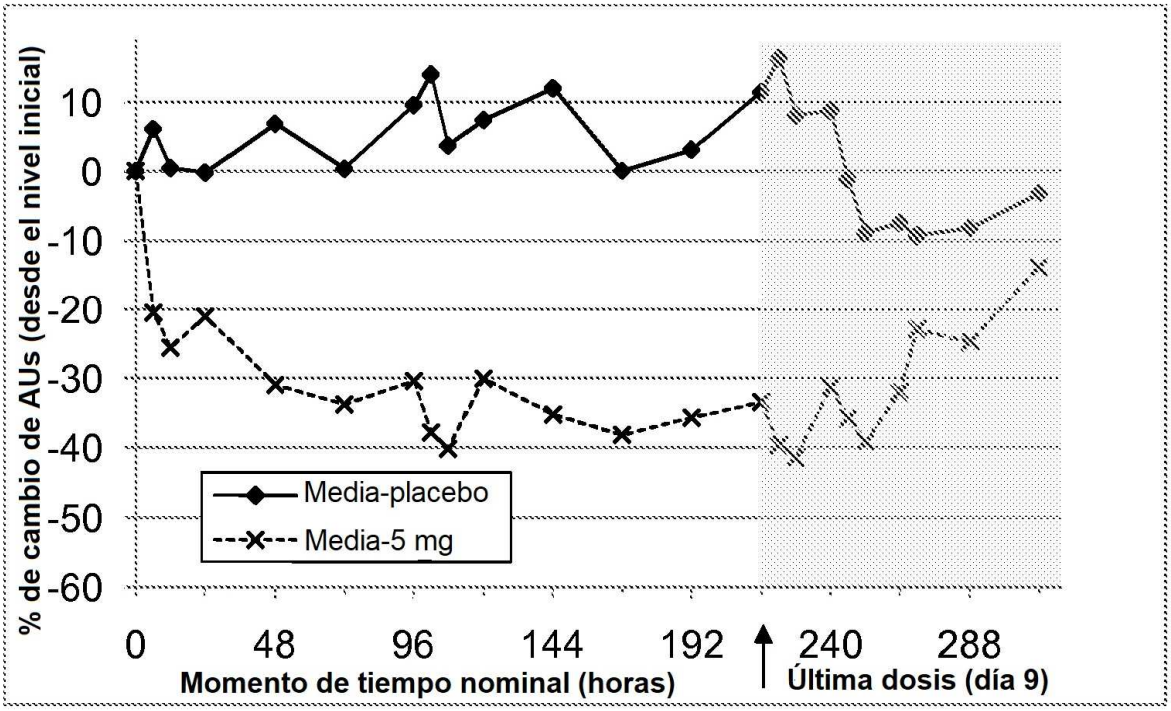


FIGURA 9A

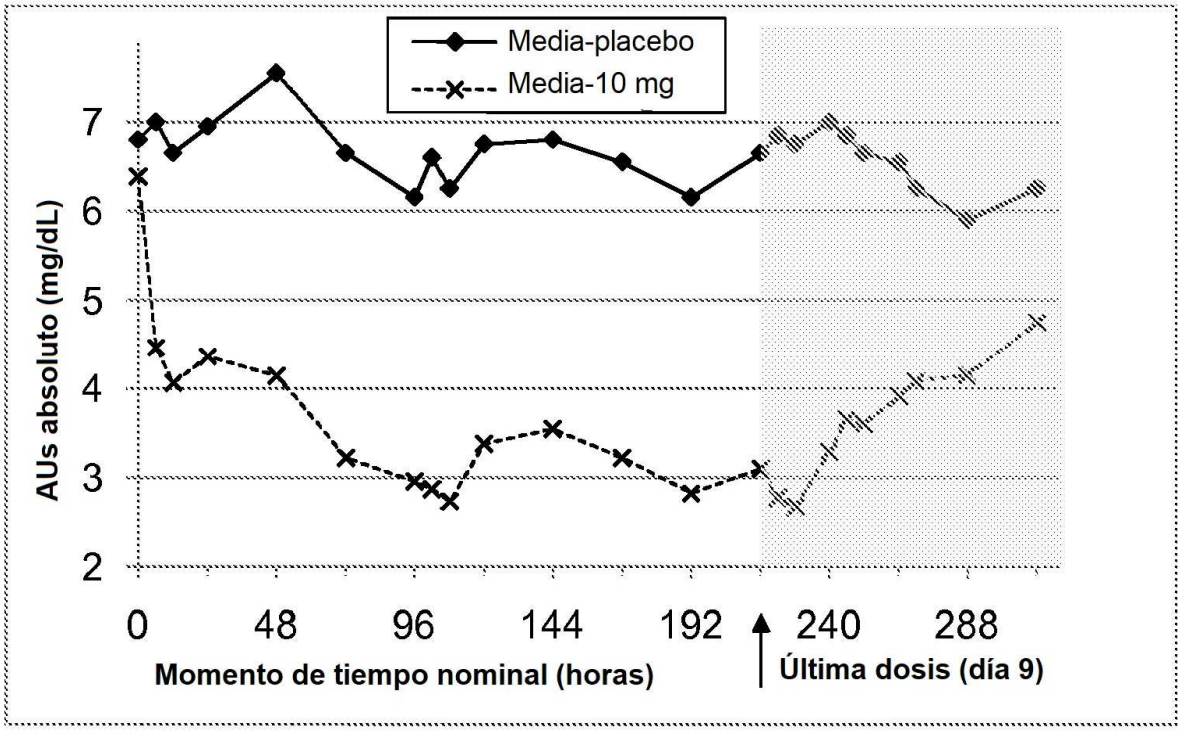


FIGURA 9B

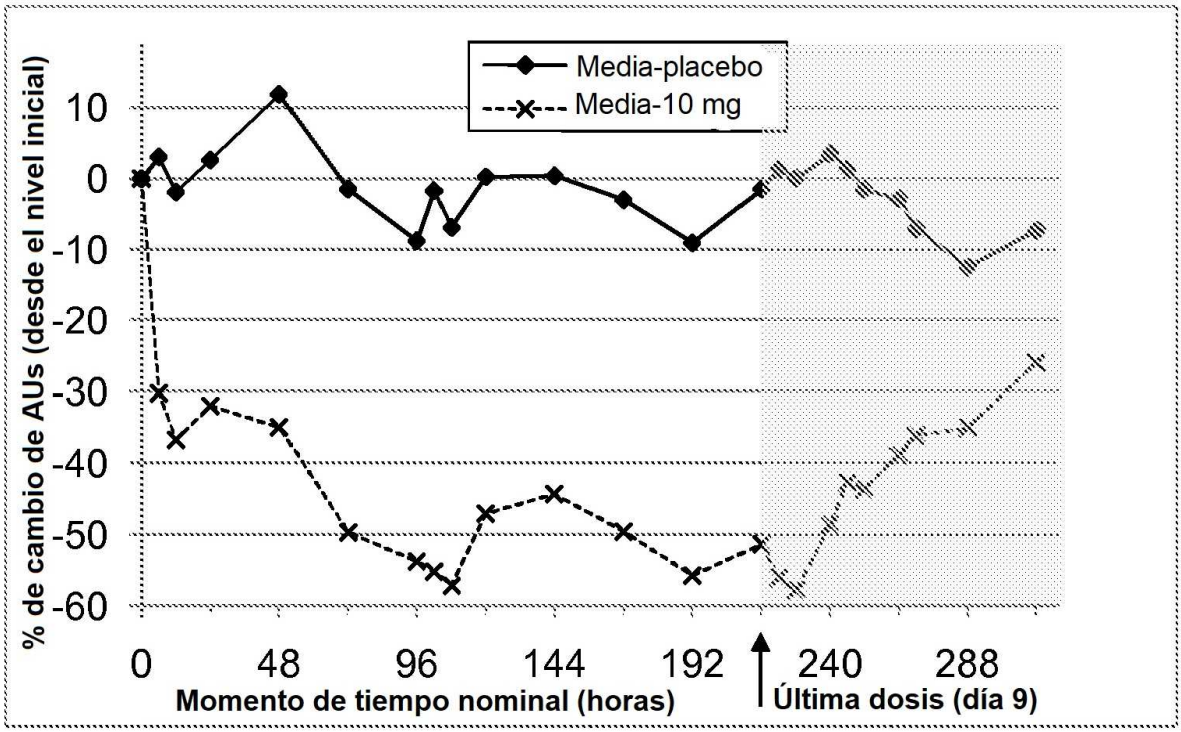


FIGURA 10A

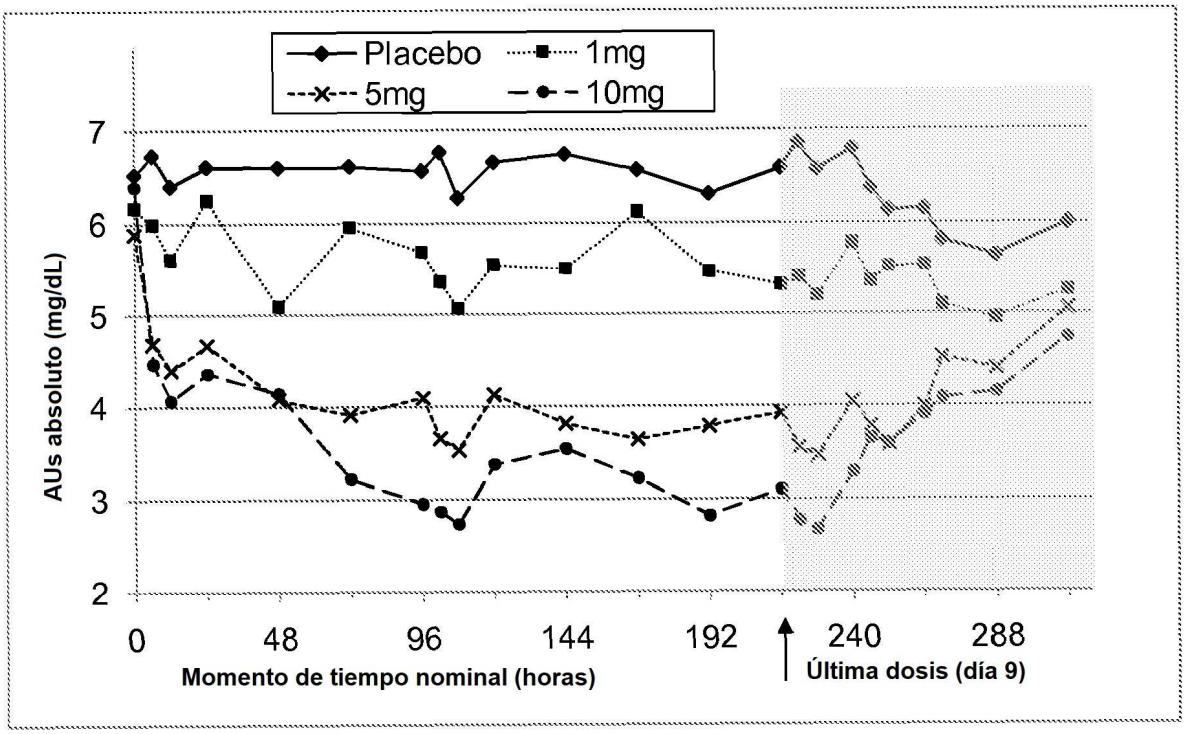
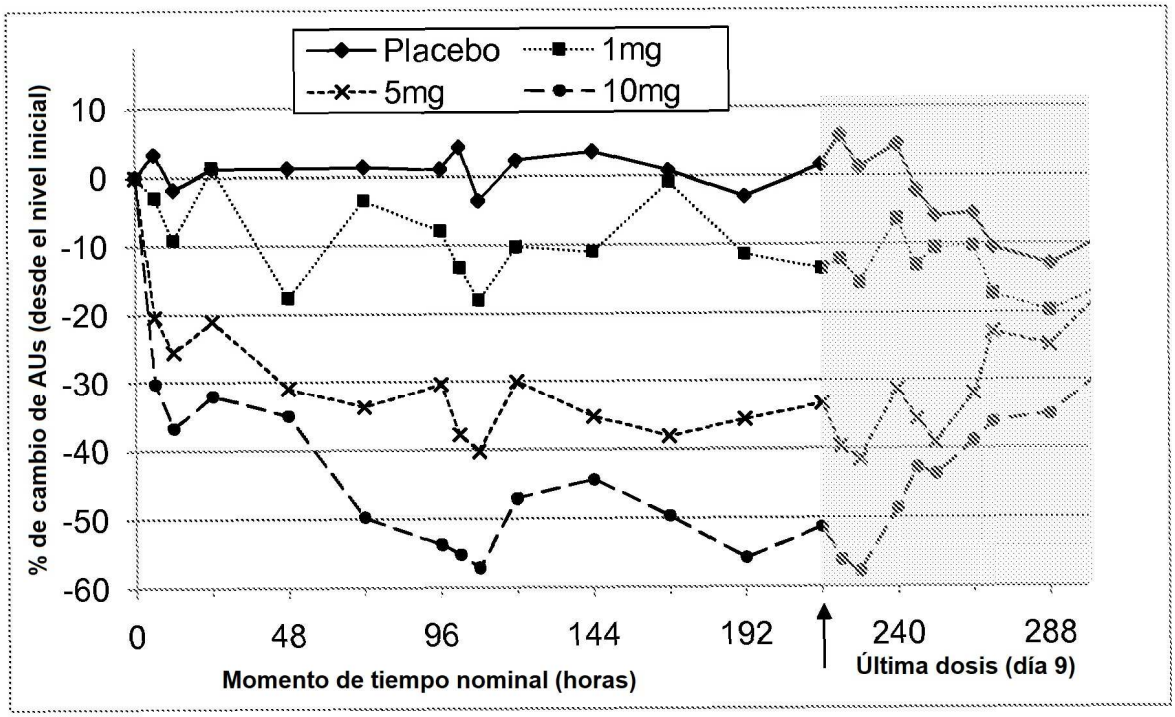



FIGURA 10B