

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 964 344**

51 Int. Cl.:

C07D 307/80 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2017** E 21185425 (2)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2023** EP 3957629

54 Título: **Proceso para fabricar hidroxibenzbromarona deuterada y productos intermedios de la misma**

30 Prioridad:

18.07.2016 US 201662363473 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.04.2024

73 Titular/es:

**ARTHROSI THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
9855 Towne Centre Drive, Suite 200
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**YAN, SHUNQI;
YEH, LI-TAIN y
ORR, ROBERT**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 964 344 T3

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

DESCRIPCIÓN

Proceso para fabricar hidroxibenzbromarona deuterada y productos intermedios de la misma

5 **Campo de la invención**

El campo de la invención es compuestos, composiciones y métodos para tratar o prevenir un síntoma o afección asociado a la gota o a la hiperuricemia.

10 **Antecedentes**

La descripción de los antecedentes incluye información que puede ser útil para comprender la presente invención. No se admite que la información proporcionada en este documento sea de la técnica anterior o que sea relevante para la invención actualmente reivindicada, o que cualquier publicación a la que se haga referencia específica o implícitamente sea de la técnica anterior.

La hiperuricemia está causada por la sobreproducción o la hipoexcreción de ácido úrico, y se considera un factor causante de varias enfermedades que deterioran de manera significativa la calidad de vida. Por ejemplo, la hiperuricemia es considerada el factor causante de la gota - la forma más prevalente de artritis inflamatoria, caracterizada por un dolor intenso y sensibilidad a la presión en las articulaciones causados por la acumulación de cristales de urato.

Los agentes uricosúricos y los inhibidores de la xantina oxidasa a menudo se prescriben para disminuir los niveles de ácido úrico y tratar la causa subyacente de la gota. Los inhibidores de la xantina oxidasa, tales como alopurinol o febuxostat, pueden reducir la formación de ácido úrico, y los agentes uricosúricos pueden inhibir la absorción de ácido úrico desde el riñón de regreso a la sangre a través del transportador URAT1.

Benzbromarona es un agente uricosúrico y podría ser un inhibidor de la xantina oxidasa, y se sabe que es muy eficaz para reducir el ácido úrico en suero (sUA). Se ha constatado que una terapia que usa benzbromarona puede ocasionar la disminución del sUA incluso después de una única dosis y proseguir su disminución después de múltiples dosis, y que la terapia crónica puede llevar al sUA a niveles diana de <6 mg/dl. Lamentablemente, como muchos otros fármacos, la benzbromarona se asocia a raros casos de hepatotoxicidad e insuficiencia hepática aguda. Es creído por muchos que la toxicidad del fármaco superaba los beneficios, y su patrocinador redujo la benzbromarona a un uso limitado en el mercado europeo en 2003.

Se han realizado varios intentos de formular compuestos y productos farmacéuticos de alta potencia y toxicidad reducida, por ejemplo en el documento U.S. 2013/0225673 (de Wempe *et al.*) se describe inhibidores del transporte de ácido úrico que pueden aplicarse potencialmente por vía tópica. Lamentablemente y en parte porque el mecanismo de daño/toxicidad no ha sido claro, todos o casi todos los intentos anteriores adolecen de varias desventajas. Por ejemplo, no hay evidencia de la reproducibilidad y la eficacia de la administración tópica de tales compuestos.

Ha habido muchos intentos para estabilizar los fármacos y reducir la producción de metabolitos no deseados. Por ejemplo, el documento US 2016/0031879 de Karra *et al.* enseña compuestos de indolizina deuterados para estabilizar fármacos para el tratamiento de la esclerosis múltiple y la enfermedad de Alzheimer. Karra, sin embargo, no parece enseñar la aplicación de este enfoque a los compuestos de benzbromarona modificados.

Otros, por ejemplo, en el documento US 2015/031768 de Groves *et al.*, han contemplado la modificación de algunos compuestos que contienen carbono. Sin embargo, las modificaciones enseñadas estaban dirigidas a etiquetar dichos compuestos para generar agentes de formación de imágenes para aplicaciones PET, y no dirigidas a reducir la toxicidad.

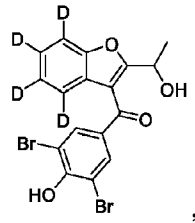
Por tanto, sigue existiendo la necesidad en la técnica de un fármaco altamente potente para la gota/hiperuricemia con toxicidad reducida.

El documento WO 2012/046058 A2 (Pharma Co. Ltd.; 12 de abril de 2012) describe ciertos compuestos con acción uricosúrica como inhibidores del transporte de urato.

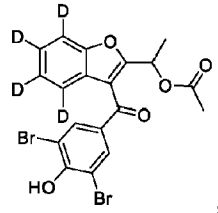
Locuson *et al.*, J. Med. Chem., 2004, Vol. 47, N.º 27, págs. 6768-6776 describe inhibidores de CYP2C19 a base de benzbromarona como sondas para los estudios de afinidad y metabolismo para mostrar que los inhibidores pueden interferir con el aclaramiento *in vivo* esperado de un segundo fármaco, ocasionando una interacción medicamentosa.

Sumario de la invención

65 Un primer aspecto de la invención es un proceso para la preparación de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-(1-hidroxietil)benzofuran-3-il-4,5,6,7-d4)metanona:

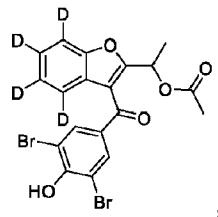


5 que comprende poner en contacto un compuesto con la estructura:

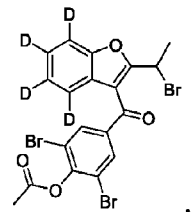


con carbonato potásico.

10 En una realización, el compuesto con la estructura:

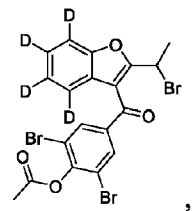


15 se prepara mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto con la estructura:

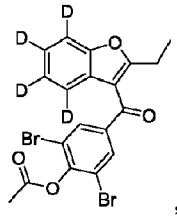


con acetato de cesio.

20 En una realización, el compuesto con la estructura:

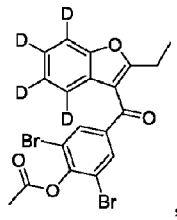


25 se prepara mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto con la estructura:

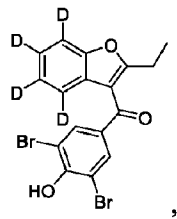


con N-bromosuccinimida y azobisisobutironitrilo en CCl₄.

5 En una realización, el compuesto con la estructura:

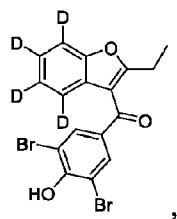


10 se prepara mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto con la estructura:

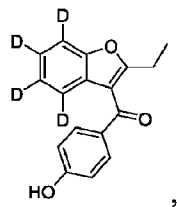


con cloruro de acetilo.

15 En una realización, el compuesto con la estructura:

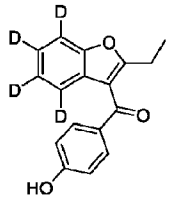


20 se prepara mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto con la estructura:



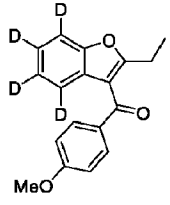
con N-bromosuccinimida.

25 En una realización, el compuesto con la estructura:



se prepara mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto con la estructura:

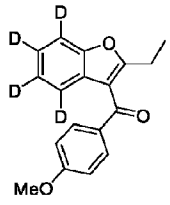
5



con clorhidrato de piridina.

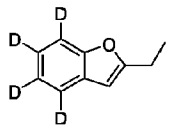
10

En una realización, el compuesto con la estructura:



se prepara mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto con la estructura:

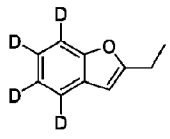
15



con cloruro de 4-metoxibenzoílo y $AlCl_3$.

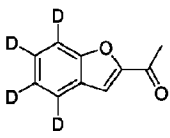
20

En una realización, el compuesto con la estructura:



se prepara mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto con la estructura:

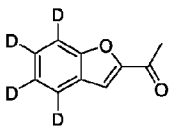
25



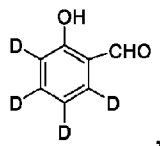
con hidrazina seguida de hidróxido de potasio.

30

En una realización, el compuesto con la estructura:

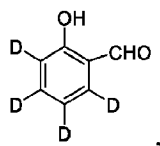


se prepara mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto con la estructura:

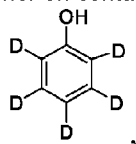


5 con bromopropanona.

En una realización, el compuesto con la estructura:



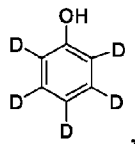
10 se prepara mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto con la estructura:



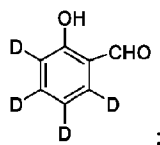
15 con formaldehído.

Un segundo aspecto de la invención es un proceso para la preparación de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-(1-hidroxietil) benzofuran-3-il-4,5,6,7-d4)metanona que comprende:

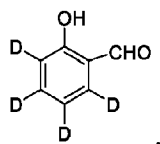
20 A) la reacción de un compuesto con la estructura:



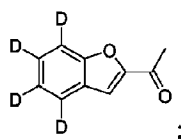
25 con formaldehído para producir un compuesto con la estructura:



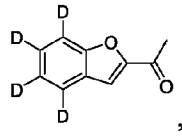
B) seguido de la reacción del compuesto con la estructura:



30 con bromopropanona para producir un compuesto con la estructura:

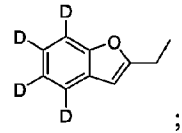


35 C) seguido de la reacción del compuesto con la estructura:



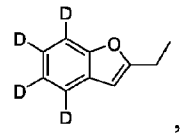
con hidrazina seguida de hidróxido de potasio para producir un compuesto con la estructura:

5



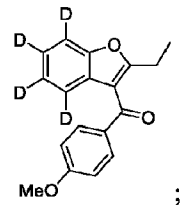
D) seguido de la reacción del compuesto con la estructura:

10



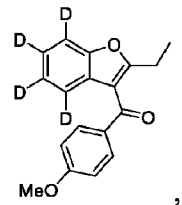
Con cloruro de 4-metoxibenzoílo y $AlCl_3$ para producir un compuesto con la estructura:

15

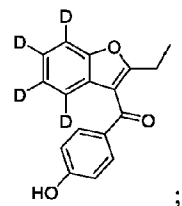


E) seguido de la reacción del compuesto con la estructura:

20

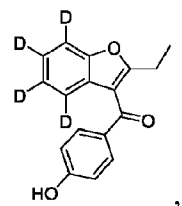


con clorhidrato de piridina para producir un compuesto con la estructura:

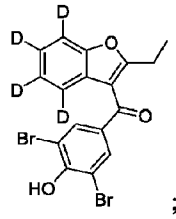


F) seguido de la reacción del compuesto con la estructura:

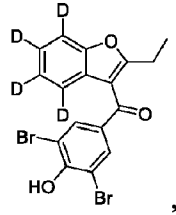
25



con N-bromosuccinimida para producir un compuesto con la estructura:

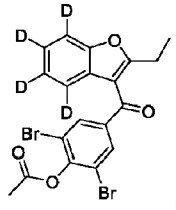


G) seguido de la reacción del compuesto con la estructura:



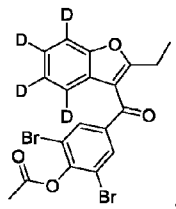
5

con cloruro de acetilo para producir un compuesto con la estructura:



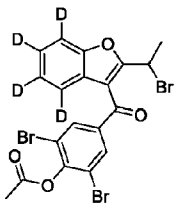
10

H) seguido de la reacción del compuesto con la estructura:



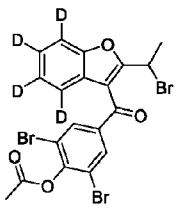
15

con N-bromosuccinimida y azobisisobutironitrilo en CCl_4 para producir un compuesto con la estructura:



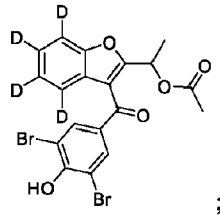
20

I) seguido de la reacción del compuesto con la estructura:

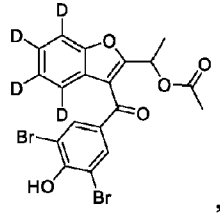


25

con acetato de cesio para producir un compuesto con la estructura:

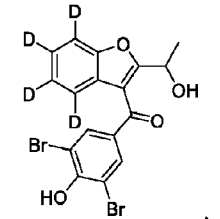


J) seguido de la reacción del compuesto con la estructura:



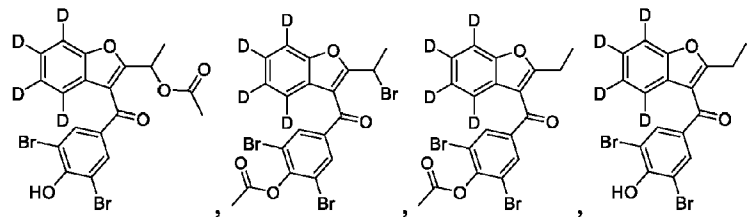
5

con carbonato potásico para producir un compuesto con la estructura:

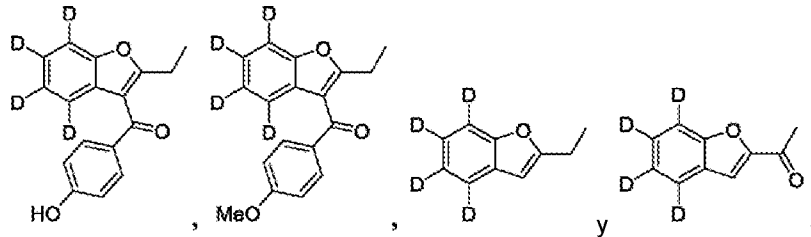


10

Un tercer aspecto de la invención es un compuesto seleccionado entre los compuestos con las estructuras siguientes:



15



Breve descripción

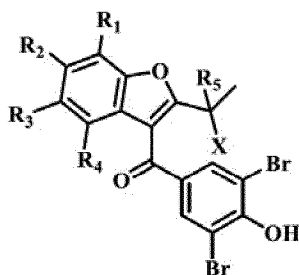
20 Las referencias a los métodos de tratamiento mediante terapia o cirugía o métodos de diagnóstico *in vivo* en esta memoria descriptiva se deben interpretar como referencias a compuestos, composiciones y medicamentos para su uso en esos métodos.

25 Los recientes avances en el aclaramiento hepático de la benzbromarona han demostrado que una parte significativa de la biotransformación de la benzbromarona está mediada por CYP2C9, y que la propia benzbromarona es un potente inhibidor de CYP2C9. Esta compleja interacción limitó la identificación de la causa de la toxicidad hepática tanto *in vitro* como *in vivo*, aunque generalmente se cree que la implicación del CYP2C9 es una causa de toxicidad hepática (particularmente en metabolizadores deficientes de CYP2C9).

30 El solicitante ha desarrollado una serie de compuestos que muestran una estabilidad y una reducción mejoradas de la dependencia de la vía de biotransformación de CYP2C9 en relación con la benzbromarona, pero que conservan la

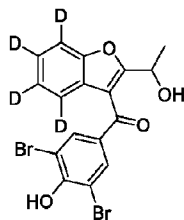
actividad de la benzbromarona contra el transportador URAT1.

En este contexto general, en el presente documento se describen compuestos, composiciones, y métodos en los que un compuesto novedoso representado por la Fórmula 1, es capaz de disminuir el ácido sérico (SUA) para el tratamiento de la gota.



Fórmula I

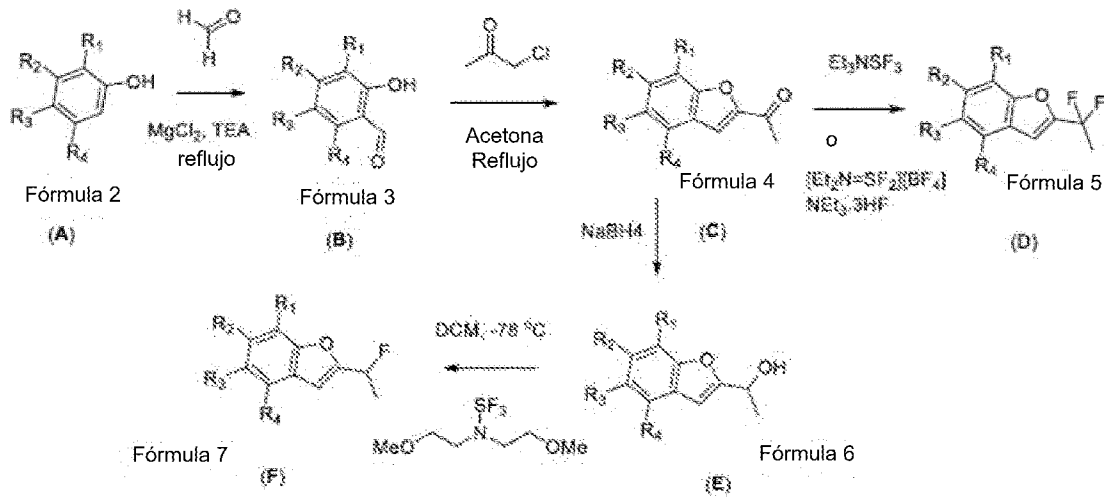
- El solicitante ha descubierto que los compuestos de Fórmula 1 en donde -X es -OH, -OR, -OC(O)R, -NH₃⁺, -NO₂, -SO₂R, -CN, -SO₃H, -CHO, -COOH, -COCl, -CONH₂, -F, -Cl, -Br o -I, donde -R es un -H, -alquilo C₁-C₁₀, o -alquilo sustituido C₁-C₁₀; donde -R₁, -R₂, -R₃, -R₄ y -R₅ se seleccionan cada uno independientemente entre -H, -deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₄, arilo C₆-C₁₄ sustituido, alcoxi C₁-C₁₄, -hidroxilo, -carboxilo, -alquilsulfonilo C₁-C₆, -trifluorometilo, -alcanoiloxi C₁-C₆, -alquiltio C₁-C₆, -alquilsulfonilo C₁-C₆, -alcoxycarbonilo C₂-C₆, -alcanoilamino C₂-C₆, -O-R₆, -S₂R₆, -SO₂-R₆, -NHSO₂R₆, y -NHCO₂R₆, donde -R₆ es fenilo o naftilo, y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre -alquilo C₁-C₆, -arilo C₆-C₁₀, -alcoxi C₁-C₆ y halógeno, e hidroxiheteroarilo C₄-C₂₀, y donde los heteroátomos en hidroxiheteroarilo C₄-C₂₀ se seleccionan entre nitrógeno u oxígeno; y donde al menos uno de -R₁, -R₂, -R₃, -R₄ y -R₅ es -deuterio o un halógeno (por ejemplo, -F, -Cl, -Br, -I) cuando X es un halógeno, -OH, o -OR, son útiles para este fin.
- Para la presente invención son de particular relevancia los compuestos donde X es -OH, cada uno de -R₁, -R₂, -R₃ y -R₄ es deuterio y -R₅ es -H:



- Los compuestos de benzbromarona (BBR) químicamente modificados que se describen en el presente documento reducen la participación de CYP2C9 en la biotransformación de uno o más compuestos precursores y se supone que son capaces de reducir la toxicidad hepática, al tiempo que proporcionan los beneficios de tratamiento de la hiperuricemia y de inhibición de URAT1 de BBR (en particular, para los metabolizadores deficientes de CYP2C9).
- En algunos métodos contemplados, ensayos genéticos, de expresión génica, proteómicos, u otros (por ejemplo, metabólicos y/o de metabolitos) pueden aplicarse para determinar la presencia de genotipos que afectan al metabolismo de un fármaco metabolizado por CYP2C9. Cuando, por ejemplo, se determina que un paciente es un metabolizador deficiente de CYP2C9, puede proporcionarse un compuesto o una composición descrito en el presente documento, en solitario o en combinación con una o varias composiciones, para reducir la probabilidad de insuficiencia hepática.

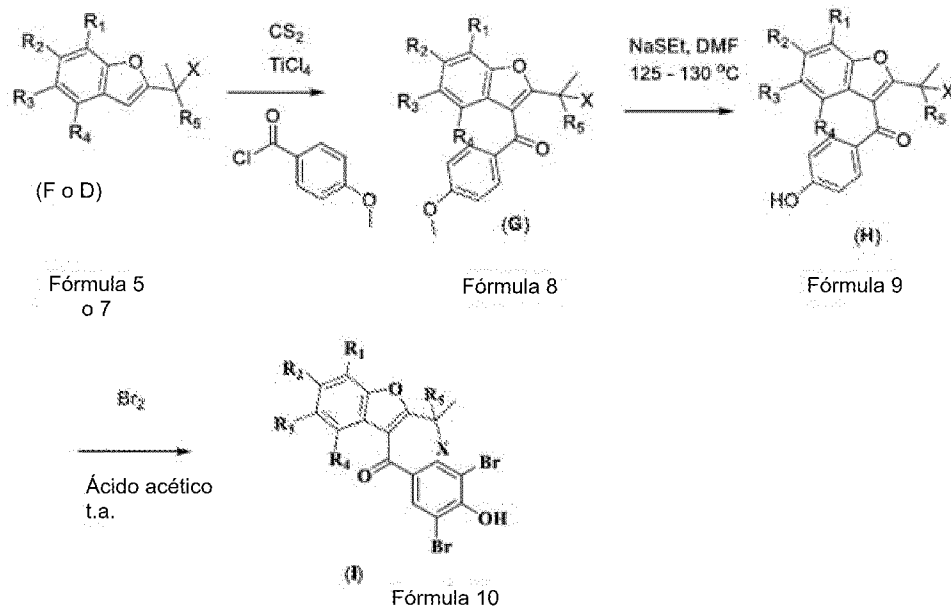
- El experto con conocimientos ordinarios en la materia debería estar informado respecto de las muchas formas de sintetizar los compuestos descritos en el presente documento. Por ejemplo, un esquema general contemplado para producir un compuesto descrito en el presente documento se muestra a continuación en los Esquemas 1 y 2. Los elementos básicos (D) y (F) (Fórmula 5 y Fórmula 7, respectivamente) pueden sintetizarse a partir de (A) (Fórmula 2) con procedimientos del Esquema 1. El fenol (A) (Fórmula 2) reacciona con formaldehído con MgCl₂ para producir aldehído (B) (Fórmula 3). La reacción subsiguiente de (B) (Fórmula 3) con cloroacetona produce cetona (C) (Fórmula 4). La fluoración de (C) (Fórmula 4) produce un compuesto di-fluoro (D) (Fórmula 5). Como alternativa, o adicionalmente, la reducción de (C) (Fórmula 4) da un alcohol (E) (Fórmula 6), que se somete a fluoración para producir un producto monofluorado (F) (Fórmula 7). Se contempla que un compuesto descrito en el presente documento (I) (Fórmula 10) puede elaborarse a partir del material de partida (F) (Fórmula 7) o (D) (Fórmula 5) en tres etapas, como se muestra en el Esquema 2. (F) (Fórmula 7) o (D) (Fórmula 5) puede tratarse con cloruro de anisóilo para formar un producto intermedio (G) (Fórmula 8), seguido de desmetilación mediante etanotiolato de sodio (NaSEt) para producir un alcohol (H) (Fórmula 9), seguido de bromación con Br₂ en ácido acético (por ejemplo,

a temperatura ambiente) para formar un compuesto descrito en el presente documento (I) (Fórmula 10).



5

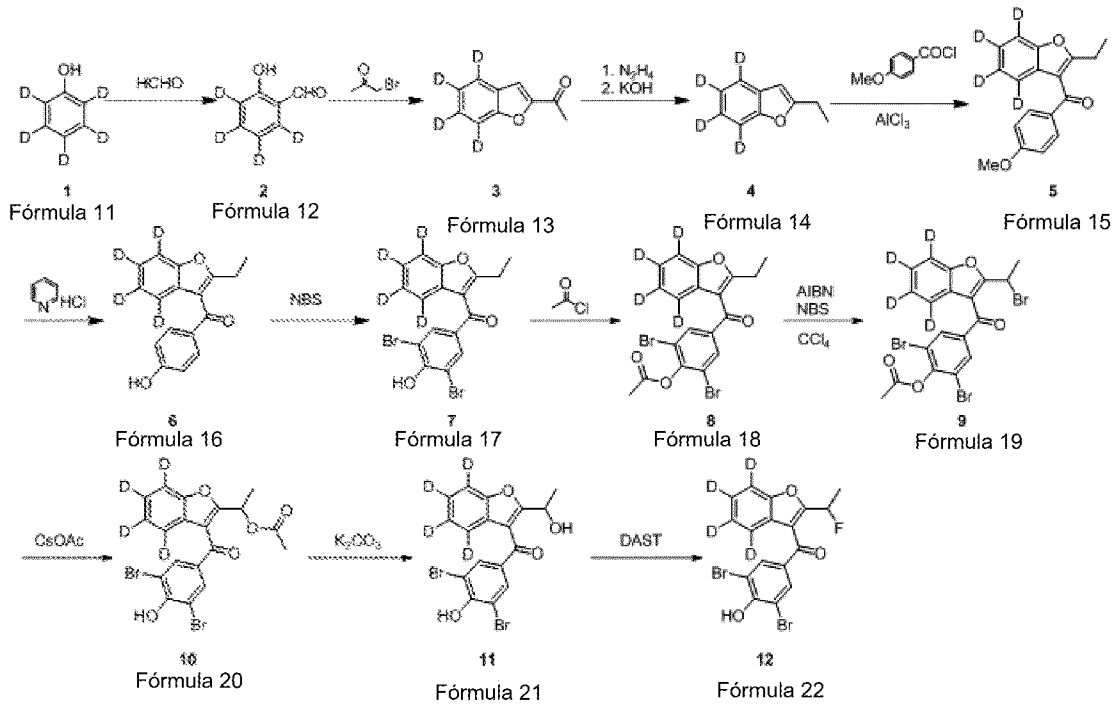
Esquema 1



10

Esquema 2

Como otro ejemplo, (2,6-dibromo-4-hidroxifenil)(2-(1-fluoroetil)benzofuran-3-il-4,5,6,7-D₄)metanona (Fórmula 22) puede sintetizarse como se muestra en el Esquema 3:



Esquema 3

- 5 Debe apreciarse que mientras -D (-deuterio) se muestra como cada uno de los R₁-R₄ en el ejemplo anterior (Esquema 3), se contempla que -R₁, -R₂, -R₃, -R₄ y -R₅ pueden seleccionarse cada uno independientemente entre -H (-hidrógeno), -deuterio, -F (-flúor), -Cl, -Br, -I, -CN, -alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₄, arilo C₆-C₁₄ sustituido, alcoxi C₁-C₁₄, -hidroxilo, -carboxilo, -alquilsulfonilo C₁-C₆, -trifluorometilo, -alcanoiloxi C₁-C₆, -alquiltio C₁-C₆, -alquilsulfonilo C₁-C₆, -alcoxicarbonilo C₂-C₆, -alcanoilamino C₂-C₆, -O-R₆, -S₂R₆, -SO₂-R₆, -NHSO₂R₆ y -NHCO₂R₆, en donde -R₆ es fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido con uno o tres grupos seleccionados entre -alquilo C₁-C₆, -arilo C₆-C₁₀, -alcoxi C₁-C₆ y halógeno, e -hidroxiheteroarilo C₄-C₂₀, y en donde los heteroátomos en hidroxiheteroarilo C₄-C₂₀ se seleccionan entre el grupo que consiste en nitrógeno y oxígeno.

15 Se debe apreciar que la materia objeto descrita en el presente documento proporciona muchos efectos técnicos ventajosos, incluyendo un tratamiento altamente eficaz de las afecciones asociadas a la hiperuricemia y la gota, al tiempo que reduce la probabilidad de hepatotoxicidad en comparación con los compuestos de eficacia similar.

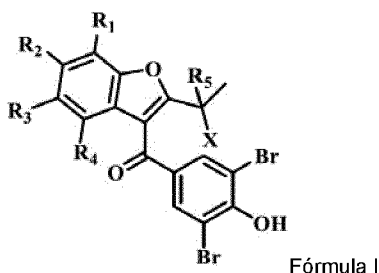
20 Diversos objetivos, características, aspectos y ventajas se harán más evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de las realizaciones preferidas, junto con las figuras de los dibujos adjuntos en las que números iguales representan componentes iguales.

Descripción detallada

25 De nuevo, las referencias a los métodos de tratamiento mediante terapia o cirugía y métodos de diagnóstico *in vivo* en esta memoria descriptiva se deben interpretar como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos para su uso en esos métodos.

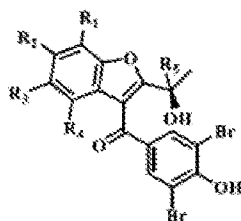
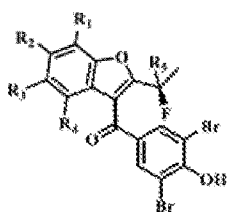
30 El siguiente análisis proporciona realizaciones de ejemplos de la divulgación. Aunque cada realización representa una única combinación de elementos, se considera que la divulgación incluye todas las combinaciones posibles de los elementos divulgados. Por tanto, si una realización comprende los elementos A, B y C, y una segunda realización comprende los elementos B y D, entonces se considera que la divulgación también incluye otras combinaciones restantes de A, B, C o D, aunque no se divulgue explícitamente.

35 De nuevo, para establecer el contexto general, en el presente documento se describen compuestos, composiciones, y métodos en los que se proporciona un compuesto novedoso representado por la Fórmula 1:



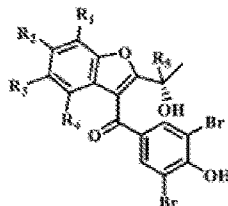
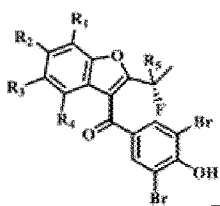
Debería apreciarse que, como se representa en la Fórmula 1, -X puede ser -OH, -OR, -OC(O)R, -NH₃⁺, -NO₂, -SO₂R, -CN, -SO₃H, -CHO, -COOH, -COCl, -CONH₂, -F, -Cl, -Br, o -I; -R puede ser un -H, -alquilo C₁-C₁₀ o un -alquilo sustituido C₁-C₁₀; -R₁, -R₂, -R₃, -R₄ y -R₅ pueden ser cada uno independientemente -H, -deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₄, arilo C₆-C₁₄ sustituido, alcoxi C₁-C₁₄, -hidroxilo, -carboxilo, -alquilsulfonilo C₁-C₆, -trifluorometilo, -alcanoiloxi C₁-C₆, -alquiltio C₁-C₆, -alquilsulfonilo C₁-C₆, -alcoxicarbonilo C₂-C₆, -alcanoilamino C₂-C₆, -O-R₆, -S₂R₆, -SO₂-R₆, -NHSO₂R₆, o -NHCO₂R₆; -R₆ puede ser fenilo o naftilo, y en algunas realizaciones sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre -alquilo C₁-C₆, -arilo C₆-C₁₀, -alcoxi C₁-C₆, halógeno, e -hidroxiheteroarilo C₄-C₂₀, donde los heteroátomos en -hidroxiheteroarilo C₄-C₂₀ pueden ser nitrógeno u oxígeno.

También se describen en el presente documento compuestos, composiciones y métodos en los que se proporcionan compuestos novedosos representados por la Fórmula 23 y/o 24:



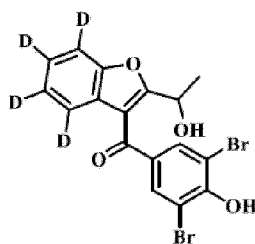
En dichos compuestos -R₁, -R₂, -R₃, -R₄ y -R₅ se seleccionan cada uno independientemente entre -H, -deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₄, arilo C₆-C₁₄ sustituido, alcoxi C₁-C₁₄, -hidroxilo, -carboxilo, -alquilsulfonilo C₁-C₆, -trifluorometilo, -alcanoiloxi C₁-C₆, -alquiltio C₁-C₆, -alquilsulfonilo C₁-C₆, -alcoxicarbonilo C₂-C₆, -alcanoilamino C₂-C₆, -O-R₆, -S₂R₆, -SO₂-R₆, -NHSO₂R₆, y -NHCO₂R₆, donde -R₆ es fenilo o naftilo, y puede ser sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre -alquilo C₁-C₆, -arilo C₆-C₁₀, -alcoxi C₁-C₆ y halógeno, e hidroxiheteroarilo C₄-C₂₀, y donde los heteroátomos en hidroxiheteroarilo C₄-C₂₀ son nitrógeno u oxígeno.

También se describen en el presente documento compuestos, composiciones y métodos en los que se proporcionan compuestos novedosos representados por la Fórmula 25 y/o 26:



En dichos compuestos -R₁, -R₂, -R₃, -R₄ y -R₅ pueden seleccionarse cada uno independientemente entre -H, -deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₄, arilo C₆-C₁₄ sustituido, alcoxi C₁-C₁₄, -hidroxilo, -carboxilo, -alquilsulfonilo C₁-C₆, -trifluorometilo, -alcanoiloxi C₁-C₆, -alquiltio C₁-C₆, -alquilsulfonilo C₁-C₆, -alcoxicarbonilo C₂-C₆, -alcanoilamino C₂-C₆, -O-R₆, -S₂R₆, -SO₂-R₆, -NHSO₂R₆, y -NHCO₂R₆, donde -R₆ es fenilo o naftilo, y opcionalmente sustituido con uno o tres grupos seleccionados entre -alquilo C₁-C₆, -arilo C₆-C₁₀, -alcoxi C₁-C₆ y halógeno, e hidroxiheteroarilo C₄-C₂₀, y en donde los heteroátomos en hidroxiheteroarilo C₄-C₂₀ se seleccionan entre nitrógeno u oxígeno.

De nuevo, para la presente invención son de particular relevancia los compuestos donde X es -OH, cada uno de -R₁, -R₂, -R₃ y -R₄ es deuterio y -R₅ es -H (se muestra a continuación):



Fórmula 27

2,6-dibromo-4-[2-(1-hidroxietyl)(4,5,6,7-²H₄)-1-benzofuran-3-carbonil]fenol

5

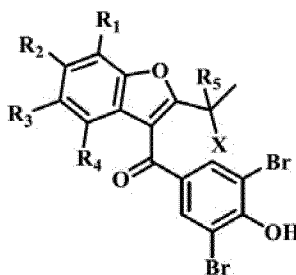
Mientras que los compuestos descritos en el presente documento se consideran útiles para tratar la hiperuricemia o la gota, tratar las afecciones asociadas a la hiperuricemia o a la gota, inhibir uno o más transportadores renales responsables de la reabsorción de ácido úrico en los túbulos renales, tratar una afección, trastorno o enfermedad mediada por al menos un transportador renal responsable de la reabsorción de ácido úrico en los túbulos renales, y disminuir el ácido úrico sérico mediante la inhibición del catabolismo de las purinas, debe apreciarse que los compuestos descritos en el presente documento se podrían usar de cualquier manera comercialmente adecuada, conocida o descubierta más adelante. Debe apreciarse también por tanto que las composiciones descritas en el presente documento se podrían usar para tratar o prevenir cualquier afección adecuada, tanto ya conocida como descubierta más adelante.

10

15

También se describen en el presente documento compuestos, composiciones y métodos en los que se proporciona una composición para el tratamiento de una afección asociada a la hiperuricemia o a la gota. La composición puede incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable, y un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

20



Fórmula 1

En dicho compuesto y/o formulación, -X puede ser -OH, -OR, -OC(O)R, -NH₃⁺, -NO₂, -SO₂R, -CN, -SO₃H, -CHO, -COOH, -COCl, -CONH₂, -F, -Cl, -Br, o -I, donde -R puede ser un -H, -alquilo C₁-C₁₀ o un -alquilo sustituido C₁-C₁₀; donde -R₂ puede ser -deuterio o -H; y donde -R₁, -R₃, -R₄ y -R₅ se seleccionan cada uno independientemente entre -H, -deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₄, arilo C₆-C₁₄ sustituido, alcoxi C₁-C₁₄, -hidroxilo, -carboxilo, -alquilsulfonilo C₁-C₆, -trifluorometilo, -alcanoiloxi C₁-C₆, -alquiltio C₁-C₆, -alquilsulfonilo C₁-C₆, -alcoxicarbonilo C₂-C₆, -alcanoilamino C₂-C₆, -O-R₆, -S₂R₆, -SO₂-R₆, -NHSO₂R₆, y -NHCO₂R₆, donde -R₆ puede ser fenilo o naftilo, y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre -alquilo C₁-C₆, -arilo C₆-C₁₀, -alcoxi C₁-C₆ y halógeno, e hidroxiheteroarilo C₄-C₂₀, y donde los heteroátomos en hidroxiheteroarilo C₄-C₂₀ son nitrógeno u oxígeno; y donde el compuesto de Fórmula 1 está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar una afección asociada a la hiperuricemia.

25

30

En algunas realizaciones contempladas, la afección asociada a la hiperuricemia a tratar es al menos uno de gota, hipertensión, hipotiroidismo, insuficiencia renal, obesidad, y diabetes. En algunas realizaciones contempladas, las composiciones pueden usarse para tratar una afección distinta de la hiperuricemia o una asociada a la hiperuricemia.

35

Las composiciones descritas en el presente documento pueden administrarse usando varias vías, entre las que se incluyen vía oral, vía parenteral, por inhalación, vía tópica, a través de una membrana mucosa (por ejemplo, por vía rectal, vía nasal, vía vaginal), y/o mediante un depósito implantado, en donde el término "parenteral", como se usa en el presente documento, incluye administración subcutánea, intravenosa, intramuscular, intrarticular, intrasnovial, intratecal, intrahepática, intralesional, e intracraneal (normalmente inyección o infusión). Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa.

40

Las composiciones farmacéuticamente aceptables descritas en el presente documento pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable, incluyendo, pero no se limita a, cápsulas, comprimidos,

45

trociscos, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, chicles, suspensiones, y/o soluciones. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto o composición farmacéutica que provocará una respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que busca el investigador, veterinario, médico u otro terapeuta, p. ej., reducción del sUA, reducción de la ocurrencia o brote, dolor, tofos, y reducción de la morbilidad.

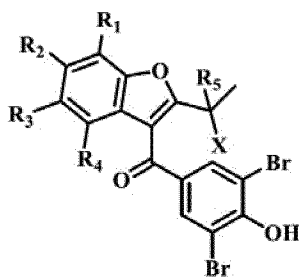
Con respecto a la cantidad de los compuestos contemplados en la composición, debe reconocerse que la cantidad particular dependerá normalmente de la formulación específica, del principio activo y de la finalidad deseada. Por lo tanto, debe reconocerse que la cantidad de compuestos contemplados variará significativamente. Sin embargo, generalmente se prefiere que los compuestos estén presentes en una cantidad mínima eficaz para aportar un efecto terapéutico o para visualizarse *in vitro* o *in vivo*.

Una dosis de la composición descrita en el presente documento puede seleccionarse adecuadamente en función de, entre otras cosas, uno o más de entre la edad, el sexo o el peso de la persona que se va a tratar, los síntomas o la severidad de la afección, la vía y frecuencia de administración y el compuesto particular empleado. Normalmente, la dosis está normalmente en el intervalo de 0,01 a 500 mg/kg de peso corporal por día, más preferentemente de 0,1 a 100 mg, o de 0,1 a 50 mg/kg/día. En algunas realizaciones contempladas, la composición se administra como una dosis única. En algunas realizaciones contempladas, la composición se administra en múltiples dosis. La administración de la dosis adecuada puede repartirse a lo largo de un día, y puede administrarse, por ejemplo, 1-10 veces al día, 1-5 veces al día, 1-4 veces al día o 2-4 veces al día. Visto desde otra perspectiva, la dosis de la composición administrada a una persona a tratar puede ser de entre 10-250 mg/día, entre 10-100 mg/día, entre 20-75 mg/día, 50-250 mg/día, 100-200 mg/día o cualquier otra cantidad adecuada.

Con respecto a una unidad de dosificación, se contempla en general que los compuestos se administren a una dosificación eficaz para lograr un efecto terapéutico deseado o a una dosificación eficaz para proporcionar visualización *in vitro* o *in vivo*.

Dependiendo del uso y de la estructura particulares, se contempla que los compuestos descritos en el presente documento estén presentes en la composición en una cantidad entre 1 microgramo y 1000 miligramos, más normalmente entre 10 microgramos y 500 miligramos, y lo más normalmente entre 10 mg y 250 mg por unidad de dosificación única. Por tanto, las concentraciones de los compuestos contemplados *in vivo* o *in vitro* pueden estar entre 0,1 nM y 100 microM, más normalmente entre 1 nM y 50 microM y más lo más normalmente entre 10 nM y 10 microM.

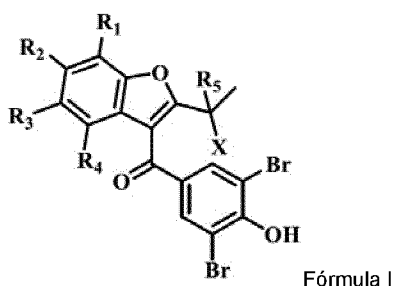
También se describen en el presente documento compuestos, composiciones y métodos para tratar una afección asociada a la hiperuricemia, la diabetes o la gota. Los métodos contemplados pueden incluir administrar una cantidad eficaz de una composición que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula I

En dicho compuesto -X puede ser -OH, -OR, -OC(O)R, -NH₃⁺, -NO₂, -SO₂R, -CN, -SO₃H, -CHO, -COOH, -COCl, -CONH₂, -F, -Cl, -Br, o -I, donde -R puede ser -H, -alquilo C₁-C₁₀, o -alquilo sustituido C₁-C₁₀; donde -R₂ es -deuterio o -H; y donde -R₁, -R₃, -R₄ y -R₅ se seleccionan cada uno independientemente entre -H, -deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₄, arilo C₆-C₁₄ sustituido, alcoxi C₁-C₁₄, -hidroxilo, -carboxilo, -alquilsulfonilo C₁-C₆, -trifluorometilo, -alcanoiloxi C₁-C₆, -alquiltio C₁-C₆, -alquilsulfonilo C₁-C₆, -alcoxicarbonilo C₂-C₆, -alcanoilamino C₂-C₆, -O-R₆, -S₂R₆, -SO₂-R₆, -NHSO₂R₆, y -NHCO₂R₆, donde -R₆ es fenilo o naftilo, y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre -alquilo C₁-C₆, -arilo C₆-C₁₀, -alcoxi C₁-C₆ y halógeno, e hidroxiheteroarilo C₄-C₂₀, y donde los heteroátomos en hidroxiheteroarilo C₄-C₂₀ son nitrógeno u oxígeno.

También se describen en el presente documento compuestos, composiciones y métodos para tratar una afección asociada a la hiperuricemia o a la gota, incluyendo tratamientos de combinación con, por ejemplo, uno o más inhibidores de la xantina oxidasa tales como alopurinol, oxipurinol, febuxostat, topiroxostat, inositoles y un compuesto de Fórmula 1. Los compuestos contemplados, las composiciones y los métodos pueden incluir administrar una cantidad eficaz de una composición que comprende un inhibidor de la xantina oxidasa, y un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



En dicho compuesto -X puede ser -OH, -OR, -OC(O)R, -NH₃⁺, -NO₂, -SO₂R, -CN, -SO₃H, -CHO, -COOH, -COCl, -CONH₂, -F, -Cl, -Br, o -I, donde -R puede ser -H, -alquilo C₁-C₁₀, o -alquilo sustituido C₁-C₁₀; donde -R₂ es -deuterio o -H; y donde -R₁, -R₃, -R₄ y -R₅ se seleccionan cada uno independientemente entre -H, -deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₄, arilo C₆-C₁₄ sustituido, alcoxi C₁-C₁₄, -hidroxilo, -carboxilo, -alquilsulfonilo C₁-C₆, -trifluorometilo, -alcanoiloxi C₁-C₆, -alquiltio C₁-C₆, -alquilsulfonilo C₁-C₆, -alcoxycarbonilo C₂-C₆, -alcanoilamino C₂-C₆, -O-R₆, -S₂R₆, -SO₂-R₆, -NHCO₂R₆, y -NHCO₂R₆, donde -R₆ es fenilo o naftilo, y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre -alquilo C₁-C₆, -arilo C₆-C₁₀, -alcoxi C₁-C₆ y halógeno, e hidroxiheteroarilo C₄-C₂₀, y donde los heteroátomos en hidroxiheteroarilo C₄-C₂₀ son nitrógeno u oxígeno.

En algunas realizaciones contempladas, la afección a tratar es al menos uno de gota, hipertensión y diabetes.

La expresión "sal farmacológicamente aceptable" de un compuesto enumerado en el presente documento es una sal de ácido o base que es adecuada para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos o animales sin excesiva toxicidad o carcinogenicidad, y preferentemente sin irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación. Dichas sales incluyen sales de ácidos minerales y orgánicos de restos básicos, tales como aminas, así como sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos, tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticas específicas incluyen, aunque sin limitación, sales de ácidos, tales como clorhídrico, fosfórico, bromhídrico, málico, glicólico, fumárico, sulfúrico, sulfámico, sulfanílico, fórmico, toluenosulfónico, metanosulfónico, bencenosulfónico, etano disulfónico, 2-hidroxiethylsulfónico, nítrico, benzoico, 2-acetoxibenzoico, cítrico, tartárico, láctico, esteárico, salicílico, glutámico, ascórbico, pamoico, succínico, fumárico, maleico, propiónico, hidroximaleico, yodhídrico, fenilacético, alcanico, tal como acético y HOOC-(CH₂)_n-COOH donde n es 0-4.

Análogamente, los cationes farmacológicamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio. Aquellos con una habilidad habitual en la técnica reconocerán sales farmacológicamente aceptables adicionales para los compuestos proporcionados en el presente documento. En general, una sal de ácido o base farmacológicamente aceptable puede sintetizarse a partir de un compuesto precursor que contenga un resto básico o ácido por cualquier método químico convencional. Brevemente, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos; generalmente, el uso de medios no acuosos, tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, resulta preferente. Se encuentran listas de sales adecuadas en la página 1418 de Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985.

El término "solvato" se refiere al compuesto formado por la interacción de un disolvente y un compuesto. Los solvatos adecuados son solvatos farmacológicamente aceptables, tales como los hidratos, incluyendo monohidratos y hemihidratos.

También se describen en el presente documento composiciones de materia que son formulaciones de uno o más fármacos activos y un vehículo farmacológicamente aceptable. La composición puede ser para la administración a un sujeto mamífero y puede incluir uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, o sus sales farmacológicamente aceptables, solvatos, ésteres, quelatos o profármacos de los mismos.

Las sales farmacológicamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento incluyen las obtenidas a partir de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de sales ácidas adecuadas incluyen acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, alcanforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato. Otros ácidos, tales como oxálico, aunque en sí mismos no son farmacológicamente aceptables, pueden emplearse en la preparación de sales útiles como productos intermedios en la obtención de los compuestos descritos en el presente documento y sus sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables.

La expresión "farmacológicamente aceptable" se refiere al hecho de que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser

compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el destinatario de la misma.

Las expresiones "administración de un compuesto" o "administrar un compuesto" o "administrar una composición" se refieren al acto de proporcionar un compuesto descrito en el presente documento o composición farmacéutica al sujeto que necesita tratamiento. Cuando se administran dos o más compuestos, resulta normalmente preferente la coadministración con la coadministración ya sea mediante una formulación de combinación o mediante la administración paralela o subsiguiente de los dos compuestos. La coadministración secuencial más típica se realizará de modo que el primer compuesto esté presente en el cuerpo del paciente en cantidades medibles cuando se administra el segundo compuesto.

Las sales derivadas de bases adecuadas incluyen sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio y potasio), de metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio, calcio), de amonio y N^+ (alquilo C1-4)₄. La presente divulgación también prevé la cuaternización de cualquier grupo básico que contenga nitrógeno de los compuestos divulgados en el presente documento. Pueden obtenerse productos solubles o dispersables en agua o aceite mediante dicha cuaternización.

Cualquier átomo asimétrico de los compuestos descritos en el presente documento puede estar presente en forma racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo la configuración (R) o (S). En consecuencia, como se usa en el presente documento, un compuesto descrito en el presente documento puede estar en forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros o mezclas de los mismos, como isómeros ópticos sustancialmente puros, racematos o mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, una formulación descrita en el presente documento puede incluir una mezcla racémica de enantiómeros de uno o más compuestos descritos en el presente documento. En otras realizaciones, una formulación descrita en el presente documento puede incluir una mayoría (es decir, más de aproximadamente el 50 %) de un enantiómero seleccionado de un compuesto descrito en el presente documento. En todavía otras realizaciones, una formulación descrita en el presente documento puede incluir solo un enantiómero simple de un compuesto descrito en el presente documento. Tales formulaciones enriquecidas con enantiómero o de un enantiómero simple pueden proporcionar un tratamiento eficaz de las afecciones descritas en el presente documento, en algunos casos a dosificaciones reducidas y/o con menos efectos secundarios en relación con el tratamiento con una formulación que incluye una mezcla racémica.

Como se usa en el presente documento, el término "halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "alquilo" en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un radical derivado de alcano monovalente (hidrocarburo) que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, a menos que se defina de otro modo. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos en cualquier punto de unión disponible. Un grupo alquilo sustituido con otro grupo alquilo también se denomina "grupo alquilo ramificado". Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo, y dodecilo.

Los sustituyentes ilustrativos para los radicales designados como "opcionalmente sustituidos" incluyen uno o más de los siguientes grupos: alquilo, arilo, halo (tal como F, Cl, Br, I), haloalquilo (tal como CCl_3 o CF_3), alcoxi, alquiltio, hidroxilo, carboxi (-COOH), alquiloiloxycarbonilo (-C(O)R), alquilocarbonilo (-OCOR), amino (-NH₂), carbamoilo (-NHCOOR- o -OCONHR-), urea (-NHCONHR-) o tiol (-SH). En algunas realizaciones, los grupos alquilo están sustituidos con, por ejemplo, amino, o heterocicloalquilo, tal como, morfolina, piperazina, piperidina, azetidina, hidroxilo, metoxi, o un grupo heteroarilo, tal como pirrolidina.

El término "cicloalquilo" en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a anillos de hidrocarburos totalmente saturados y parcialmente insaturados de 3 a 9, preferentemente de 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Además, un cicloalquilo puede estar sustituido. Por ejemplo, un cicloalquilo sustituido se refiere a tales anillos que tienen uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alquino, nitro, ciano, oxo (=O), hidroxilo, alcoxi, tioalquilo, -CO₂H, -C(=O)H, CO₂-alquilo, -C(=O)alquilo, ceto, =N-OH, =N-O-alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, -NR'R", -C(=O)NR'R", -CO₂NRR", -C(=O)NR'R", -NR'CO₂R", -NR'C(=O)R", -SO₂NR'R", y -NR'SO₂R", donde cada uno de R' y R" se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido y cicloalquilo, o R' y R" forman juntos un anillo heterociclo o heteroarilo.

El término "alqueno" en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un radical hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un carbono a un doble enlace de carbono. Ejemplos de dichos grupos incluyen vinilo, alilo, 1-propeno, isopropeno, 2-metil-1-propeno, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-penteno, 2-penteno, 3-penteno, 4-penteno, 1-hexeno, 2-hexeno, 3-hexeno, 4-hexeno, 5-hexeno, 1-hepteno. Los grupos alqueno pueden estar sustituidos en cualquier punto de unión disponible. Los sustituyentes ilustrativos para los grupos alqueno incluyen los enumerados anteriormente para los grupos alquilo, y especialmente incluyen los grupos cicloalquilo C3 a C7, tal como ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo, que pueden estar sustituidos adicionalmente con, por ejemplo, amino, oxo e hidroxilo.

El término "alquino" se refiere a cadenas de alquino lineales o ramificadas, que tienen uno o más enlaces carbono-

- 5 carbono insaturados, al menos uno de los cuales es un triple enlace. Los grupos alquinilo incluyen alquinilo C2-C8, alquinilo C2-C6 y alquinilo C2-C4, que tienen de 2 a 8, de 2 a 6 o de 2 a 4 átomos de carbono, respectivamente. Un ejemplo del grupo alquinilo incluye etinilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, pentenilo y hexenilo. Los grupos alquinilo también pueden estar sustituidos en cualquier punto de unión disponible. Los sustituyentes ilustrativos para los grupos alquinilo incluyen los enumerados anteriormente para los grupos alquilo, tales como amino y alquilamino. Los números en el subíndice después del símbolo "C" definen el número de átomos de carbono que puede contener un grupo particular.
- 10 El término "alcoxi", solo o como parte de otro grupo, denota un grupo alquilo como se ha descrito anteriormente unido a través de un enlace de oxígeno (-O-). Los grupos alcoxi preferidos tienen de 1 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de dichos grupos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, *terc*-butoxi, n-pentiloxi, isopentiloxi, n-hexiloxi, ciclohexiloxi, n-heptiloxi, n-octiloxi y 2-etilhexiloxi.
- 15 El término "alquiltio" se refiere a un grupo alquilo como se ha descrito anteriormente unido mediante un puente de azufre. Los grupos alcoxi y alquiltio preferidos son aquellos en los que un grupo alquilo está unido a través del puente de heteroátomo. Los grupos alquiltio preferidos tienen de 1 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de dichos grupos incluyen metiltio, etiltio, n-propiltiol, n-butiltiol.
- 20 El término "oxo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo ceto (C=O). Un grupo oxo que sea un sustituyente de un átomo de carbono no aromático da como resultado la conversión de -CH₂- en -C(=O)-.
- 25 El término "alcoxycarbonilo" en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, denota un grupo alcoxi unido mediante un grupo carbonilo. Un radical alcoxycarbonilo está representado por la fórmula: -C(O)OR, donde el grupo R es un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado, cicloalquilo, arilo o heteroarilo.
- 30 El término "alquilcarbonilo" en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, denota un grupo alquilo unido mediante un grupo carbonilo. Un radical alquilcarbonilo está representado por la fórmula: -C(O)R, donde el grupo R es un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado, cicloalquilo, arilo o heteroarilo.
- 35 El término "alcanoiloxi" en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, denota un grupo RCOO unido mediante un enlace simple. Un radical alcanoiloxi está representado por la fórmula RCOO-, donde el grupo R es un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado, cicloalquilo, arilo o heteroarilo.
- 40 El término "alcanoilamino" en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, denota un grupo RCONH- unido mediante un enlace simple. Un radical alcanoilamino está representado por la fórmula RCONH-, donde el grupo R es un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado, cicloalquilo, arilo o heteroarilo.
- 45 El término "arilalquilo" en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, denota un anillo aromático unido a través de un grupo alquilo (tal como bencilo) como se ha descrito anteriormente.
- 50 El término "arilo" en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a anillos aromáticos monocíclicos o bicíclicos, por ejemplo, fenilo, fenilo sustituido, así como grupos que se fusionan, p. ej., naftilo, fenantrenilo. Un grupo arilo contiene, por tanto, al menos un anillo que tiene al menos 6 átomos, con hasta cinco anillos de este tipo estando presentes, que contienen hasta 20 átomos en su interior, con dobles enlaces alternos (resonantes) entre átomos de carbono adyacentes o heteroátomos adecuados. Los grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos, incluyendo, aunque sin limitación, halógenos tales como I, Br, F o Cl; alquilo, tal como metilo, etilo, propilo, alcoxi, tal como metoxi o etoxi, hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, alquiloalcoxycarbonilo, nitro, alqueniloxi, trifluorometilo, amino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, ciano, alquilo S(O)_m (m=0, 1, 2), o tiol.
- 55 El término "aromático" se refiere a una entidad molecular cíclicamente conjugada con una estabilidad, debido a la deslocalización, significativamente superior a la de una hipotética estructura localizada, tal como la estructura de Kekule.
- 60 El término "amino" en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a -NH₂. Un "amino" puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, tales como alquilo, arilo, arilalquilo, alquenilo, alquinilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, tioalquilo, carbonilo o carboxilo. Estos sustituyentes pueden ser sustituidos además con un ácido carboxílico, cualquiera de los sustituyentes alquilo o arilo expuestos en el presente documento. En algunas realizaciones, los grupos amino están sustituidos con carboxilo o carbonilo para formar derivados de N-acilo o N-carbamoilo.
- 65 El término "alquilsulfonilo" se refiere a grupos de la fórmula (SO₂)-alquilo, en los que el átomo de azufre es el punto de unión. Preferentemente, los grupos alquilsulfonilo incluyen grupos alquilsulfonilo C1-C6, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. El metilsulfonilo es un grupo alquilsulfonilo representativo.

El término "heteroátomo" se refiere a cualquier átomo distinto de carbono, por ejemplo, N, O o S.

El término "heteroarilo" en el presente documento, solo o como parte del otro grupo, se refiere a grupos monocíclicos sustituidos y no sustituidos aromáticos de 5 o 6 miembros, grupos bicíclicos de 9 o 10 miembros y grupos tricíclicos de 11 a 14 miembros que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o de azufre o de uno a cuatro átomos de nitrógeno siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo sea de cuatro o inferior y cada anillo tenga al menos un átomo de carbono.

El término "heterocíclico" o "heterocicloalquilo" en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo cicloalquilo (no aromático) en el que uno de los átomos de carbono del anillo se sustituye con un heteroátomo seleccionado entre O, S o N. El "heterociclo" tiene de 1 a 3 anillos fusionados, colgantes o espiro, al menos uno de los cuales es un anillo heterocíclico (es decir, uno o más átomos en el anillo es un heteroátomo, con los restantes átomos en el anillo siendo carbono). El anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido que significa que el anillo heterocíclico puede estar sustituido en una o más posiciones sustituibles del anillo por uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo (preferentemente alquilo inferior), heterocicloalquilo, heteroarilo, alcoxi (preferentemente alcoxi inferior), nitro, monoalquilamino (preferentemente un alquilamino inferior), dialquilamino (preferentemente un dialquilamino), ciano, halo, haloalquilo (preferentemente trifluorometilo), alcanóilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilamido (preferentemente alquilamido inferior), alcóxialquilo (preferentemente un alcoxi inferior; alquilo inferior), alcóxicarbonilo (preferentemente un alcóxicarbonilo inferior), alquilcarboniloxi (preferentemente un alquilcarboniloxi inferior) y arilo (preferentemente fenilo), estando dicho arilo opcionalmente sustituido con halo, alquilo inferior y grupos alcoxi inferiores. Un grupo heterocíclico puede, en general, enlazarse a través de cualquier anillo o átomo sustituyente, siempre que se obtenga un compuesto estable. Los grupos heterocíclicos enlazados por N se enlazan a través de un átomo de nitrógeno componente.

Normalmente, un grupo heterocíclico comprende de 1-4 heteroátomos; en ciertas realizaciones cada anillo heterocíclico tiene 1 o 2 heteroátomos por anillo. Cada anillo heterocíclico contiene generalmente de 3 a 8 miembros de anillo (en ciertas realizaciones se enumeran anillos que tienen de a 7 miembros de anillo), y los heterociclos que comprenden anillos fusionados, colgantes o espiro contienen normalmente de 9 a 14 miembros en el anillo que consiste en átomos de carbono y contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos de grupos "heterocíclicos" o "heterocicloalquilos" incluyen piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrolidina, imidazolidina y tiazolida.

El término "sustituyente", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto molecular que está enlazado covalentemente a un átomo dentro de una molécula de interés. Por ejemplo, un "sustituyente en un anillo" puede ser un resto, tal como un halógeno, grupo alquilo, grupo haloalquilo u otro grupo mencionado en el presente documento que está unido covalentemente a un átomo (preferentemente un átomo de carbono o nitrógeno) que es un miembro del anillo.

El término "opcionalmente sustituido", como se usa en el presente documento, significa que el grupo arilo, heterocíclico u otro grupo puede estar sustituido en una o más posiciones sustituibles con uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo (preferentemente alquilo inferior), alcoxi (preferentemente alcoxi inferior), nitro, monoalquilamino (preferentemente con uno a seis carbonos), dialquilamino (preferentemente con uno a seis carbonos), ciano, halo, haloalquilo (preferentemente trifluorometilo), alcanóilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilamido (preferentemente alquilamido inferior), alcóxialquilo (preferentemente un alcoxi inferior y alquilo inferior), alcóxicarbonilo (preferentemente un alcóxicarbonilo inferior), alquilcarboniloxi (preferentemente un alquilcarboniloxi inferior) y arilo (preferentemente fenilo), estando dicho arilo opcionalmente sustituido con halo, alquilo inferior y grupos alcoxi inferiores. La sustitución opcional también se indica mediante la expresión "sustituido con de 0 a X sustituyentes", donde X es el número máximo de posibles sustituyentes. Determinados grupos opcionalmente sustituidos están sustituidos con de 0 a 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente.

Se usa un guion ("–") que no está entre dos letras o símbolos para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, $-\text{CONH}_2$ está unido a través del átomo de carbono. Un ciclo con guiones que se sitúa en el interior de un anillo heterocíclico se usa para indicar un sistema conjugado. Los enlaces entre dos átomos pueden ser de enlace simple o doble.

El término "protegido" se refiere a que el grupo está en forma modificada para impedir reacciones laterales no deseadas en el sitio protegido. Los grupos protectores adecuados para los compuestos descritos en el presente documento se reconocerán a partir de la presente solicitud teniendo en cuenta el nivel de habilidad en la materia, y con referencia a los libros de texto convencionales, tales como Greene, T. W. *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York (1999).

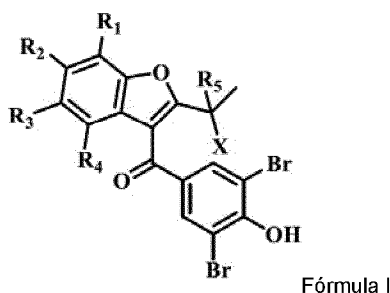
Dependiendo del fin particular, también debe reconocerse que los compuestos contemplados pueden combinarse (*in vivo*, o en una formulación farmacéutica o régimen de administración) con al menos otro agente farmacéuticamente

activo para proporcionar un efecto terapéutico o profiláctico de forma aditiva o sinérgica. Las concentraciones de segundos ingredientes activos farmacéuticos están normalmente en o preferentemente inferiores a las recomendadas para la administración autónoma, sin embargo, concentraciones más altas también se consideran adecuadas para su uso en el presente documento.

5 Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas contempladas incluirán especialmente aquellas en las que los compuestos contemplados (y opcionalmente otros ingredientes farmacéuticamente activos) se proporcionan con un vehículo adecuado, en donde los compuestos contemplados están preferentemente presentes en una concentración eficaz para tratar o prevenir una afección o enfermedad asociada a la hiperuricemia.

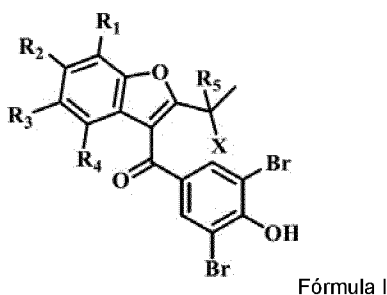
10 También se describen en el presente documento compuestos, composiciones y métodos para elaborar una composición farmacéutica para tratar una afección asociada a la hiperuricemia o a la gota. Los métodos contemplados pueden incluir formular una formulación oral que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

15



20 En dicho compuesto o composición -X puede ser -OH, -OR, -OC(O)R, -NH₃⁺, -NO₂, -SO₂R, -CN, -SO₃H, -CHO, -COOH, -COCl, -CONH₂, -F, -Cl, -Br, o -I, donde -R puede ser -H, -alquilo C₁-C₁₀, o -alquilo sustituido C₁-C₁₀; donde -R₂ puede ser -deuterio o -H; y donde -R₁, -R₃, -R₄ y -R₅ se seleccionan cada uno independientemente entre -H, -deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₄, arilo C₆-C₁₄ sustituido, alcoxi C₁-C₁₄, -hidroxilo, -carboxilo, -alquilsulfonilo C₁-C₆, -trifluorometilo, -alcanoiloxi C₁-C₆, -alquiltio C₁-C₆, -alquilsulfonilo C₁-C₆, -alcoxycarbonilo C₂-C₆, -alcanoilamino C₂-C₆, -O-R₆, -S₂R₆, -SO₂-R₆, -NHSO₂R₆, y -NHCO₂R₆, donde -R₆ es fenilo o naftilo, y puede ser opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre -alquilo C₁-C₆, -arilo C₆-C₁₀, -alcoxi C₁-C₆ y halógeno, e hidroxiheteroarilo C₄-C₂₀, y donde los heteroátomos en hidroxiheteroarilo C₄-C₂₀ son nitrógeno u oxígeno.

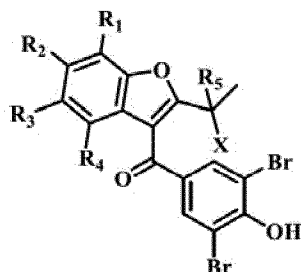
30 También se describen en el presente documento compuestos, composiciones y métodos para elaborar una composición farmacéutica para tratar una afección asociada a la hiperuricemia o a la gota. Algunos métodos contemplados pueden incluir la etapa de formular una formulación oral que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



35 En dichos compuestos o composiciones, -X puede ser -OH, -OR, -OC(O)R, -NH₃⁺, -NO₂, -SO₂R, -CN, -SO₃H, -CHO, -COOH, -COCl, -CONH₂, -F, -Cl, -Br, o -I, donde -R puede ser -H, -alquilo C₁-C₁₀ o un -alquilo sustituido C₁-C₁₀; donde -R₂ puede ser -deuterio o -H; y donde -R₁, -R₃, -R₄ y -R₅ se seleccionan cada uno independientemente entre -H, -deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₄, arilo C₆-C₁₄ sustituido, alcoxi C₁-C₁₄, -hidroxilo, -carboxilo, -alquilsulfonilo C₁-C₆, -trifluorometilo, -alcanoiloxi C₁-C₆, -alquiltio C₁-C₆, -alquilsulfonilo C₁-C₆, -alcoxycarbonilo C₂-C₆, -alcanoilamino C₂-C₆, -O-R₆, -S₂R₆, -SO₂-R₆, -NHSO₂R₆, y -NHCO₂R₆, donde -R₆ puede ser fenilo o naftilo, y puede ser opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre -alquilo C₁-C₆, -arilo C₆-C₁₀, -alcoxi C₁-C₆ y halógeno, e hidroxiheteroarilo C₄-C₂₀, y en donde los heteroátomos en hidroxiheteroarilo C₄-C₂₀ se seleccionan entre nitrógeno u oxígeno; y donde el compuesto de Fórmula 1 está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar una afección asociada a la hiperuricemia.

45 También se describen en el presente documento compuestos, composiciones y métodos para inhibir al menos un

transportador renal responsable de la reabsorción de ácido úrico en los túbulos renales. Los métodos contemplados pueden incluir la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula I

5

En dichos compuestos, composiciones y métodos, -X es -OH, -OR, -OC(O)R, -NH₃⁺, -NO₂, -SO₂R, -CN, -SO₃H, -CHO, -COOH, -COCl, -CONH₂, -F, -Cl, -Br o -I, en donde -R es un -H, -alquilo C₁-C₁₀ o un -alquilo sustituido C₁-C₁₀; en donde -R₂ es -deuterio o -H; y en donde -R₁, -R₃, cada uno de -R₄ y -R₅ se selecciona independientemente entre un grupo que consiste en -H, -deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₄, arilo C₆-C₁₄ sustituido, alcoxi C₁-C₁₄, -hidroxilo, -carboxilo, -alquilsulfonilo C₁-C₆, -trifluorometilo, -alcanoiloxi C₁-C₆, -alquiltio C₁-C₆, -alquilsulfonilo C₁-C₆, -alcoxycarbonilo C₂-C₆, -alcanoilamino C₂-C₆, -O-R₆, -S₂R₆, -SO₂-R₆, -NH₂SO₂R₆ y -NHCO₂R₆, en donde -R₆ es fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido con uno o tres grupos seleccionados entre -alquilo C₁-C₆, -arilo C₆-C₁₀, -alcoxi C₁-C₆ y halógeno, e -hidroxiheteroarilo C₄-C₂₀, y en donde los heteroátomos en hidroxiheteroarilo C₄-C₂₀ se seleccionan entre el grupo que consiste en nitrógeno y oxígeno.

10

15

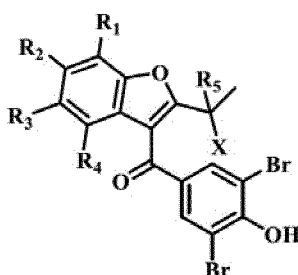
En algunas realizaciones contempladas, la mediación de la reabsorción renal de ácido úrico comprende la modulación de al menos uno de la actividad de URAT1, la actividad de OAT4, y la actividad de SGLT2. Análogamente, Los inventores contemplan que una formulación combinada que incorpora un compuesto descrito en el presente documento y uno o más compuestos que modulan la actividad de URAT1, uno o más compuestos que modulan la actividad de OAT4, y/o uno o más compuestos que modulan la actividad de SGLT2, y que dicha formulación combinada puede tener utilidad en el tratamiento de las afecciones divulgadas en el presente documento.

20

También se describen en el presente documento compuestos, composiciones y métodos para tratar una afección, trastorno o enfermedad mediada por al menos un transportador renal responsable de la reabsorción de ácido úrico en los túbulos renales. Los métodos contemplados pueden incluir la etapa de administrar una cantidad eficaz de una composición que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

30



Fórmula I

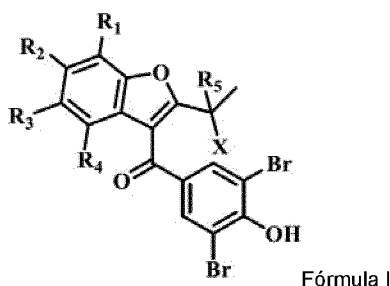
En dichos compuestos, composiciones y métodos, -X es -OH, -OR, -OC(O)R, -NH₃⁺, -NO₂, -SO₂R, -CN, -SO₃H, -CHO, -COOH, -COCl, -CONH₂, -F, -Cl, -Br o -I, en donde -R es un -H, -alquilo C₁-C₁₀ o un -alquilo sustituido C₁-C₁₀; en donde -R₂ es -deuterio o -H; y en donde -R₁, -R₃, cada uno de -R₄ y -R₅ se selecciona independientemente entre un grupo que consiste en -H, -deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₄, arilo C₆-C₁₄ sustituido, alcoxi C₁-C₁₄, -hidroxilo, -carboxilo, -alquilsulfonilo C₁-C₆, -trifluorometilo, -alcanoiloxi C₁-C₆, -alquiltio C₁-C₆, -alquilsulfonilo C₁-C₆, -alcoxycarbonilo C₂-C₆, -alcanoilamino C₂-C₆, -O-R₆, -S₂R₆, -SO₂-R₆, -NH₂SO₂R₆ y -NHCO₂R₆, en donde -R₆ es fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido con uno o tres grupos seleccionados entre -alquilo C₁-C₆, -arilo C₆-C₁₀, -alcoxi C₁-C₆ y halógeno, e -hidroxiheteroarilo C₄-C₂₀, y en donde los heteroátomos en hidroxiheteroarilo C₄-C₂₀ se seleccionan entre el grupo que consiste en nitrógeno y oxígeno.

35

40

También se describen en el presente documento compuestos de Fórmula 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

45



En dicho compuesto -X puede ser -OH, -OR, -OC(O)R, -NH₃⁺, -NO₂, -SO₂R, -CN, -SO₃H, -CHO, -COOH, -COCl, -CONH₂, -F, -Cl, -Br, o -I, donde -R puede ser -H, -alquilo C₁-C₁₀ o un -alquilo sustituido C₁-C₁₀; donde -R₂ puede ser -deuterio o -H; y donde -R₁, -R₃, -R₄ y -R₅ se seleccionan cada uno independientemente entre -H, -deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₄, arilo C₆-C₁₄ sustituido, alcoxi C₁-C₁₄, -hidroxilo, -carboxilo, -alquilsulfonilo C₁-C₆, -trifluorometilo, -alcanoiloxi C₁-C₆, -alquiltio C₁-C₆, -alquilsulfonilo C₁-C₆, -alcoxycarbonilo C₂-C₆, -alcanoilamino C₂-C₆, -O-R₆, -S₂R₆, -SO₂-R₆, -NHSO₂R₆, y -NHCO₂R₆, donde -R₆ puede ser fenilo o naftilo, y puede ser opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre -alquilo C₁-C₆, -arilo C₆-C₁₀, -alcoxi C₁-C₆ y halógeno, e hidroxiheteroarilo C₄-C₂₀, y donde los heteroátomos en hidroxiheteroarilo C₄-C₂₀ son nitrógeno u oxígeno.

También se describe en el presente documento el uso del compuesto como se ha descrito en el presente documento en la elaboración de un fármaco. En algunas realizaciones contempladas, el compuesto está presente en una cantidad eficaz para tratar una afección asociada a la hiperuricemia o a la gota. El compuesto como se ha descrito en el presente documento también puede usarse para tratar una afección asociada a la hiperuricemia. Como alternativa, o adicionalmente, el compuesto como se ha descrito en el presente documento puede usarse para modular la actividad de URAT1 en una persona. Adicionalmente, también se contempla que el compuesto como se ha descrito en el presente documento pueda usarse para tratar o prevenir un trastorno o enfermedad mediado por la actividad de URAT1.

Como se usa en la descripción del presente documento y en todas las reivindicaciones a continuación, el significado de "un", "uno/a" y "el" y "la" incluye la referencia al plural, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Asimismo, como se usa en la descripción del presente documento, el significado de "en" incluye "en" y "sobre" a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

Asimismo, como se usa en el presente documento, y a menos que el contexto dicte lo contrario, el término "acoplado a" pretende incluir tanto el acoplamiento directo (en el que dos elementos que están acoplados entre sí contactan entre sí) como el acoplamiento indirecto (en el que al menos un elemento adicional está ubicado entre los dos elementos). Por lo tanto, los términos "acoplado a" y "acoplado con" se usan como sinónimos.

En algunas realizaciones, los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tales como concentración, condiciones de reacción, etc., usados para describir y reivindicar ciertas realizaciones, deben entenderse como modificados en algunos casos por el término "aproximadamente". En consecuencia, en algunas realizaciones, los parámetros numéricos expuestos en la descripción escrita y reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se busca obtener mediante una realización particular. En algunas realizaciones, los parámetros numéricos deben interpretarse a la luz del número de dígitos significativos indicados y mediante la aplicación de técnicas de redondeo habituales. A pesar de que los intervalos numéricos y parámetros que establecen el amplio alcance de algunas realizaciones sean aproximaciones, los valores numéricos establecidos en los ejemplos específicos se presentan de la forma más precisa posible. Los valores numéricos presentados en algunas realizaciones pueden contener determinados errores necesariamente resultantes de la desviación típica encontrada en sus respectivas mediciones de ensayo. Por otra parte, y a menos que el contexto dicte lo contrario, debe interpretarse que todos los intervalos expuestos en el presente documento incluyen sus puntos finales y debe interpretarse que los intervalos abiertos incluyen únicamente los valores prácticos comercialmente. Análogamente, debe considerarse que todas las listas de valores incluyen valores intermedios, a menos que el contexto indique lo contrario.

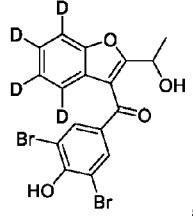
Por lo tanto, se han divulgado compuestos, composiciones y métodos específicos para tratar hiperuricemia o gota. Debe ser evidente, sin embargo, para los expertos en la materia, que son posibles muchas más modificaciones aparte de las ya descritas. Para interpretar la divulgación, todos los términos deben interpretarse del modo más amplio posible, consistente con el contexto. En particular, las expresiones "comprende" y "que comprende", deben interpretarse como referencia a los elementos, componentes o etapas, en una forma no exclusiva, que indican que los elementos, componentes o etapas referenciados pueden estar presentes, o utilizarse, o combinarse, con otros elementos, componentes o etapas que no se han referenciado de manera expresa.

55

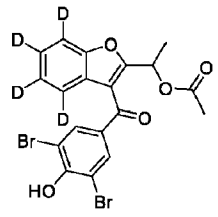
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-(1-hidroxi-etil) benzofuran-3-il-4,5,6,7-d4)metanona:

5



que comprende poner en contacto un compuesto con la estructura:

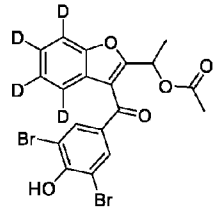


10

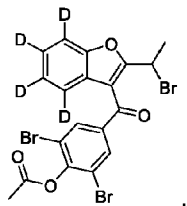
con carbonato potásico.

2. El proceso de la reivindicación 1, en donde el compuesto con la estructura:

15



se prepara mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto con la estructura:

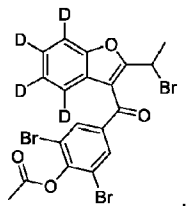


20

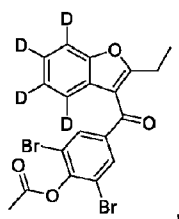
con acetato de cesio.

3. El proceso de la reivindicación 2, en donde el compuesto con la estructura:

25

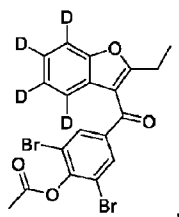


se prepara mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto con la estructura:

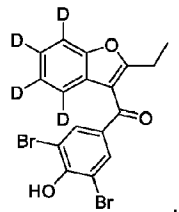


con N-bromosuccinimida y azobisisobutironitrilo en CCl₄.

5 4. El proceso de la reivindicación 3, en donde el compuesto con la estructura:



se prepara mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto con la estructura:

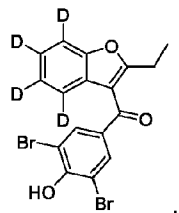


10

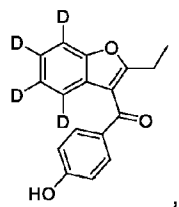
con cloruro de acetilo.

5. El proceso de la reivindicación 4, en donde el compuesto con la estructura:

15



se prepara mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto con la estructura:

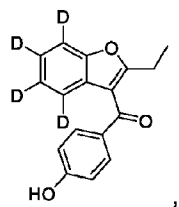


20

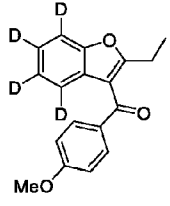
con N-bromosuccinimida.

6. El proceso de la reivindicación 5, en donde el compuesto con la estructura:

25

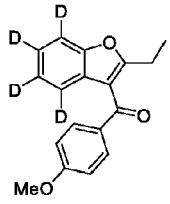


se prepara mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto con la estructura:

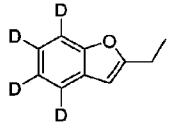


5 con clorhidrato de piridina.

7. El proceso de la reivindicación 6, en donde el compuesto con la estructura:

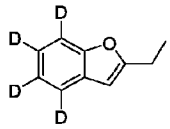


10 se prepara mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto con la estructura:

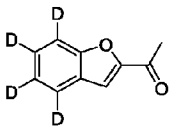


15 con cloruro de 4-metoxibenzoilo y $AlCl_3$.

8. El proceso de la reivindicación 7, en donde el compuesto con la estructura:

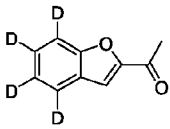


20 se prepara mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto con la estructura:

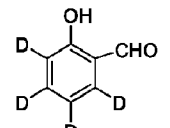


25 con hidrazina seguida de hidróxido de potasio.

9. El proceso de la reivindicación 8, en donde el compuesto con la estructura:



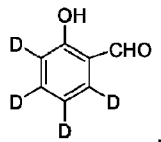
30 se prepara mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto con la estructura:



con bromopropanona.

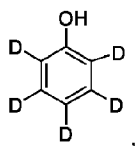
10. El proceso de la reivindicación 9, en donde el compuesto con la estructura:

5



se prepara mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto con la estructura:

10

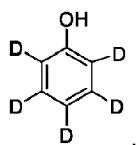


con formaldehído.

11. Un proceso para la preparación de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-(1-hidroxietil) benzofuran-3-il-4,5,6,7-d4)metanona que comprende:

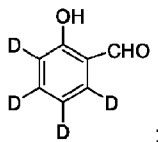
15

A) la reacción de un compuesto con la estructura:



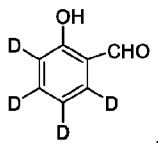
20

con formaldehído para producir un compuesto con la estructura:



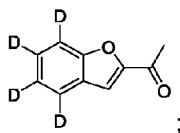
25

B) seguido de la reacción del compuesto con la estructura:



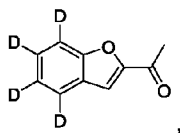
30

con bromopropanona para producir un compuesto con la estructura:

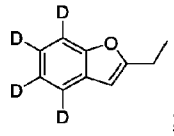


C) seguido de la reacción del compuesto con la estructura:

35

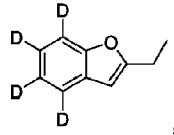


con hidrazina seguida de hidróxido de potasio para producir un compuesto con la estructura:



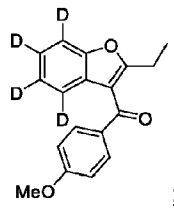
5

D) seguido de la reacción del compuesto con la estructura:

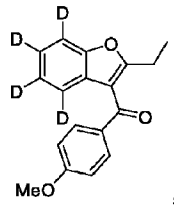


con cloruro de 4-metoxibenzoílo y $AlCl_3$ para producir un compuesto con la estructura;

10

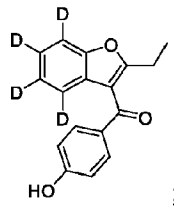


E) seguido de la reacción del compuesto con la estructura:



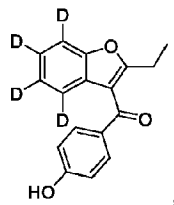
15

con clorhidrato de piridina para producir un compuesto con la estructura:



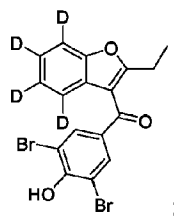
20

F) seguido de la reacción del compuesto con la estructura:

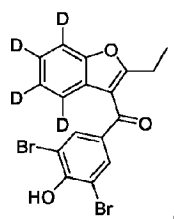


25

con N-bromosuccinimida para producir un compuesto con la estructura:

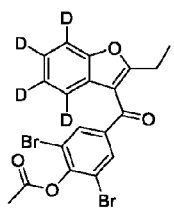


G) seguido de la reacción del compuesto con la estructura:



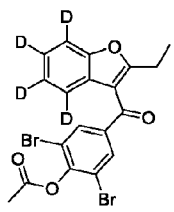
5

con cloruro de acetilo para producir un compuesto con la estructura:



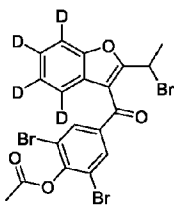
10

H) seguido de la reacción del compuesto con la estructura:



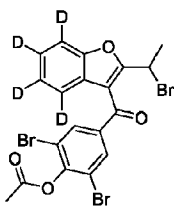
15

con N-bromosuccinimida y azobisisobutironitrilo en CCl_4 para producir un compuesto con la estructura:

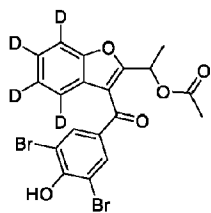


20

I) seguido de la reacción del compuesto con la estructura:

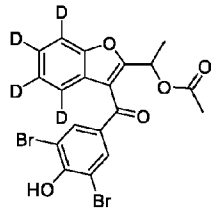


con acetato de cesio para producir un compuesto con la estructura:



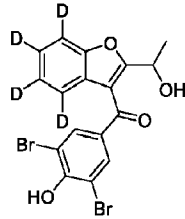
25

J) seguido de la reacción del compuesto con la estructura:



5

con carbonato de potasio para producir un compuesto con la estructura:



12. Un compuesto seleccionado entre los compuestos de las estructuras siguientes:

