



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 272 926**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/35** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03292973 .9**

86 Fecha de presentación : **28.11.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1535612**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **01.06.2005**

54 Título: **Tratamiento de hiperuricemia.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.05.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.05.2007**

73 Titular/es: **Merck Sante**  
**37, rue Saint Romain**  
**69008 Lyon, FR**

72 Inventor/es: **Boizel, Robert;**  
**Fouqueray, Pascale;**  
**Guerrier, Daniel;**  
**Zeller, Jean-Jacques y**  
**Brutzkus, Bertrand**

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 272 926 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

Tratamiento de hiperuricemia.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a procedimientos para disminuir los niveles de ácido úrico en plasma y tratar condiciones relacionadas con la gota, usando derivados de ácido pentadienoico que han sido identificados como potentes agentes hipouricémicos orales.

10 También se refiere al uso de estos derivados en la preparación de medicamentos para estos procedimientos y a nuevos medicamentos a estos efectos.

**Antecedentes de la invención**

15 El ácido úrico es un producto final del catabolismo de los nucleótidos de purina en los seres humanos. La mayoría de los mamíferos, pero no los seres humanos, expresa la enzima uricasa, que degrada más el ácido úrico a alantoina. Por consiguiente, los niveles de ácido úrico estadísticamente normales en el hombre y en la mujer premenopáusica (7 mg por decilitro o 420  $\mu$ moles/litro y 6 mg por decilitro o 360  $\mu$ moles/litro, respectivamente) están cercanos a los límites de solubilidad del urato (aproximadamente, 7 mg/decilitro a 37°C) *in vitro*, imponiendo un delicado equilibrio fisiológico del urato. El ácido úrico es un ácido orgánico débil. En condiciones en el suero de un pH 7,40 y una temperatura de 37°C, aproximadamente el 98% del ácido úrico es ionizado como urato de monosodio.

25 La hiperuricemia en los seres humanos es común y se va volviendo más común a medida que va aumentando la edad, en diversos estados patológicos y con el uso de algunas medicaciones. El aumento de los niveles de urato en suero puede deberse a una mayor producción de ácido úrico y/o a una reducción de la excreción renal del ácido úrico. La sobreproducción de ácido úrico puede estar relacionada con una ingesta excesiva de purina en la dieta, con estados patológicos específicos (malignidad, psoriasis), con un aumento de la entrega de ATP o defectos enzimáticos heredados. Una menor excreción renal del ácido úrico puede estar relacionada con defectos en el tratamiento renal del ácido úrico, una reducción de la filtración glomerular del urato o una reabsorción-secreción alterada por el tubo proximal.

35 La hiperuricemia es una alteración metabólica que puede conducir a la gota, que es un problema médico común que afecta al menos al 1% de los hombres de los países occidentales. El aumento de los niveles de urato puede conducir a la precipitación de cristales de urato y a la deposición tisular del urato, conduciendo a otras manifestaciones de la gota: ataques de artritis inflamatoria aguda, deposición topácea de cristales de urato en y alrededor de las articulaciones, artritis crónica, deposición de cristales de urato en el parénquima renal y urolitiasis (todos, bien solos o en combinación). La incidencia de la artritis gotosa es 5 veces mayor en sujetos con un nivel de urato en suero de 7 a 8,9 mg por decilitro y hasta 50 veces mayor en sujetos con un nivel de urato en suero de al menos 9 mg por decilitro (530  $\mu$ moles por litro). Los pacientes con gota pueden desarrollar insuficiencia renal y una enfermedad renal en la última etapa. La enfermedad renal, que ha sido denominada “nefropatía gotosa”, se caracteriza por una nefropatía intersticial crónica, que es promovida por la deposición medular del urato de monosodio. En una amplia mayoría de pacientes con gota (80-90%), el aumento en los niveles de urato en suero está relacionado con una disminución de la excreción renal del ácido úrico.

45 Por otro lado, la hiperuricemia secundaria, relacionada con fármacos (es decir, agentes diuréticos, inmunosupresores y citotóxicos), o la relacionada con diversas condiciones médicas (es decir, diversas nefropatías, trastornos mieloproliferativos, condiciones asociadas con la resistencia a la insulina y en receptores de transplantes) también puede empeorar la función del riñón conduciendo a un fallo renal crónico o agudo. La sobreproducción de urato y orina ácida también aumenta el riesgo de la urolitiasis del oxalato de calcio.

55 Todos los datos clínicos y el tratamiento de la hiperuricemia y la gota están apoyados por referencias a “Oxford Textbook of Clinical Nephrology”, “The Kidney” (de Brenner y Rector), “Renal Pathology with Clinical and Functional Correlations, Rheumatology, Principles of Internal Medicine” (de Harrison), “The Pharmacological Basis of Therapeutics” (Goodman & Gilman’s) y Terkeltaub R. A. “Gout: Clinical Practice”.

60 Recientemente, se ha renovado el interés por la hiperuricemia y su efecto en el sistema cardiovascular. Se ha examinado la relación entre el ácido úrico y la enfermedad cardiovascular en al menos 20 estudios epidemiológicos y clínicos. La hiperuricemia está asociada con la afección cardiovascular durante un período largo. Recientes estudios epidemiológicos han mostrado que el ácido úrico elevado es una característica común del síndrome metabólico, lo que confiere un mayor riesgo en el desarrollo de la hipertensión, la enfermedad cardíaca isquémica y el derrame cerebral. Todavía se debate si la hiperuricemia es un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular (papel causal) o sólo un marcador del síndrome metabólico (Watanabe S. *et al*).

65 El tratamiento de la gota no sólo implica el tratamiento de la inflamación artrítica aguda y la urolitiasis, sino además el descenso de los niveles de urato con el objetivo de prevenir una enfermedad recurrente o una progresión. Todas las terapias sistémicas disponibles para la artritis gotosa aguda (fármacos antiinflamatorios no esteroideos, corticosteroides sistémicos y colchicina) tienen significativos efectos negativos y potencialmente graves que pueden contraindicar

su uso, y justificar la necesidad de tratamientos alternativos y la prevención de la ocurrencia o las recurrencias mediante el descenso del nivel de urato en plasma, especialmente, en sujetos con un nivel de urato en suero mayor de 9 mg/dl (530  $\mu$ moles/l). La reducción del ácido úrico en el suero por debajo del nivel de saturación puede implicar cualquiera de varias estrategias terapéuticas. El uso de inhibidores de la xantina oxidasa (p.ej., alopurinol) resulta en una menor producción de ácido úrico, pero también está asociado con efectos secundarios suficientemente graves para que habitualmente justifiquen una interrupción de la terapia, incluyendo, p.ej., la inducción de la hipersensibilidad e interacciones negativas fármaco-fármaco. El uso de agentes uricosúricos aumenta la excreción de ácido úrico reduciendo así la concentración en el plasma. Entre otros, se conocen el probenecid, la sulfipirazona y la benzbromarona. No todos se encuentran disponibles universalmente y tienen muchos efectos secundarios o contraindicaciones. Los activadores del receptor activado por la proliferación de peroxisoma fueron propuestos como agentes uricosúricos en el documento WO 00/47209. En el documento EP-A-0919232, se propusieron ciertos potenciadores de la sensibilidad a la insulina de esta clase, tales como la troglitazona, para prevenir o tratar la hiperuricemia y los trastornos relacionados. Poco se conoce acerca de la posible relación entre la hiperuricemia y las enfermedades cardiovasculares, y se dijo que la asociación de la hiperuricemia y tales enfermedades estaba relacionada con la resistencia a la insulina (Wortmann RL, "Gout and hyperuricemia", *Curr. Opin. Rheumatol.*, mayo de 2002; 14(3): 281-6).

Por lo tanto, existe la necesidad de una mayor investigación en agentes hipouricémicos más seguros y potentes (incluyendo uricosúricos) para proporcionar nuevos tratamientos terapéuticos que ofrezcan ventajas a los procedimientos existentes.

Ahora se ha descubierto inesperadamente que ciertos derivados de ácidos 2,4-pentadienoicos, que fueron revelados como capaces de ser usados en el tratamiento de dislipidemias, arterosclerosis y diabetes, son potentes agentes antihiperuricémicos.

Estos derivados de ácido pentadienoico son revelados en la solicitud de patente europea EP-A-1.140.893 y en la patente estadounidense n°: 6.596.758, que reivindica la prioridad ante la francesa 98 16574 del 29 de diciembre de 1998 y que están incorporadas en la presente memoria por referencia.

La presente invención proporciona un procedimiento para la prevención y/o el tratamiento de la hiperuricemia y/o trastornos o enfermedades asociados mediante la administración a un sujeto en necesidad del mismo de una cantidad eficaz de al menos un derivado de ácido pentadienoico de fórmula (I).

Las enfermedades asociadas con la hiperuricemia que pueden ser tratadas según la invención comprenden una o varias de las siguientes: gota, artritis inflamatoria aguda, deposición topácea de cristales de urato en y alrededor de las articulaciones, artritis crónica, deposición de cristales de urato en el parénquima renal, urolitiasis y enfermedad renal relacionada, también denominada nefropatía gotosa.

Según la invención, la hiperuricemia capaz de ser tratada no sólo comprende la hiperuricemia primaria, sino además la hiperuricemia secundaria, tal como la hiperuricemia relacionada con fármacos (p.ej., con diuréticos, inmunosupresores de agentes citotóxicos) o la hiperuricemia relacionada con diversas condiciones médicas (p.ej., nefropatías, trastornos mieloproliferativos, condiciones asociadas con la resistencia a la insulina y con trasplantes).

El sujeto que va a ser tratado según el procedimiento de la invención puede sufrir o no otras enfermedades o trastornos tales como, por ejemplo, dislipidemias, arterosclerosis o diabetes, o trastornos relacionados con la diabetes.

La invención también proporciona un procedimiento para disminuir los niveles de ácido úrico en suero en un sujeto mediante la administración al sujeto de una cantidad de al menos un derivado de ácido 2,4-pentadienoico de fórmula (I) eficaz para reducir el nivel de ácido úrico en suero.

Según una realización preferida de la invención, los sujetos que van a ser tratados tienen niveles de ácido úrico en suero, antes del tratamiento, iguales o mayores a 7 mg/dl (420  $\mu$ moles/l).

Preferiblemente, las condiciones que se van a tratar son gota o cualquier condición producida por niveles elevados de ácido úrico en las articulaciones o el riñón, o un nivel en suero mayor de 9 mg/dl (530  $\mu$ moles/l).

Preferiblemente, la cantidad que se va a administrar a un sujeto para disminuir el nivel en suero es una cantidad que alcanza los niveles normales de ácido úrico.

También es posible obtener, en caso de necesidad, una reducción del nivel en suero de hasta el 80% con respecto al nivel normal en suero en hombres o en mujeres.

El tratamiento de la invención es preferiblemente llevado a cabo mediante la administración de derivado de ácido 2,4-pentadienoico de fórmula (I) por una vía oral, pero también puede ser llevado a cabo por otra vía incluyendo la vía parenteral tal como, por ejemplo, por inyección o infusión.

El tratamiento según la invención es preferiblemente realizado mediante la administración de una cantidad eficaz de derivado de ácido 2,4-pentadienoico según la fórmula (I) una o dos veces al día.

## ES 2 272 926 T3

La duración del tratamiento puede ser fácilmente adaptada a las condiciones del paciente, preferiblemente, con el objetivo de obtener un nivel de ácido úrico en suero normal a largo plazo.

5 La invención también proporciona el uso de derivado de ácido pentadienoico de fórmula (I) para la preparación de un medicamento destinado a la prevención o al tratamiento de hiperuricemia y/o de uno o varios trastornos o enfermedades asociados anteriormente mencionados y/o a la reducción del nivel de ácido úrico en suero de un sujeto.

10 Preferiblemente, el uso según la invención permite la preparación de medicamentos para sujetos que tienen niveles de ácido úrico en suero, antes del tratamiento, iguales o mayores a 7 mg/dl (420  $\mu$ moles/l) y más preferiblemente, cuando las condiciones que se van a tratar son gota o cualquier condición surgida por niveles elevados de ácido úrico en las articulaciones o en el riñón, o un nivel en suero de más de 9 mg/dl (530  $\mu$ moles/l).

15 El uso según la invención es preferiblemente llevado a cabo para la preparación de un medicamento adecuado para administrar el derivado de ácido 2,4-pentadienoico de fórmula (I) por vía oral, pero también puede ser llevado a cabo por cualquier otra vía incluyendo la vía parenteral, tal como, por ejemplo, por inyección o infusión.

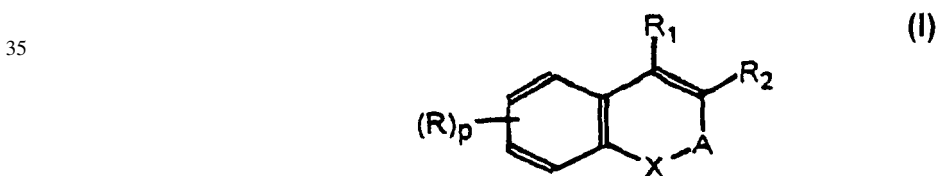
Preferiblemente, el uso según la invención permite preparar un medicamento para administrar una cantidad eficaz de ácido 2,4-pentadienoico o derivado del mismo según la fórmula (I) una o dos veces al día.

20 La invención también proporciona nuevas composiciones médicas para el tratamiento de la hiperuricemia y/o las enfermedades o los trastornos asociados anteriormente mencionados que comprenden, en un vehículo aceptable para el ser humano, una cantidad eficaz de al menos un derivado de ácido 2,4-pentadienoico de fórmula (I), estando la cantidad eficaz en una dosis para una administración diaria a un ser humano adulto comprendida entre 0,15 y 4 mg/kg de un cuerpo humano, más preferiblemente, entre 0,3 y 1 mg/kg.

25 Preferiblemente, esta cantidad eficaz es sustancialmente inferior a la cantidad necesaria para el derivado de ácido 2,4-pentadienoico relevante usado en el tratamiento de dislipidemia, aterosclerosis y diabetes.

30 Esta cantidad eficaz es preferiblemente un 50% menor y, más preferiblemente, un 90% o incluso un 95% menor.

Los compuestos usados según la invención corresponden a la fórmula (I) que figura a continuación:



en la que:

45 X representa O o S;

A representa bien el radical divalente  $-(CH_2)_s-CO-(CH_2)_t-$  o el radical divalente  $-(CH_2)_s-CR_3R_4-(CH_2)_t-$

en cuyos radicales  $s = t = 0$ , o uno cualquiera de  $s$  y  $t$  tiene un valor 0 y el otro tiene un valor 1;

50  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo( $C_{1-15}$ );

55  $R_1$  y  $R_2$  representan independientemente la cadena Z definida más abajo; un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo ( $C_{1-18}$ ); un grupo alqueno( $C_{2-18}$ ); un grupo alquino( $C_{2-18}$ ); un grupo arilo( $C_{6-10}$ ) opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, por un grupo alquilo( $C_{1-5}$ ) opcionalmente halogenado o por un grupo alcoxilo( $C_{1-5}$ ) opcionalmente halogenado; un grupo heteroarilo( $C_{4-12}$ ) mono- o bicíclico que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N y S que está opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, por un grupo alquilo( $C_{1-5}$ ) opcionalmente halogenado o por un grupo alcoxilo( $C_{1-5}$ ) opcionalmente halogenado;

60  $R_3$  y  $R_4$  toman independientemente uno cualquiera de los significados ofrecidos anteriormente para  $R_1$  y  $R_2$ , con la excepción de la cadena Z; o

$R_3$  y  $R_4$  forman juntos una cadena de alqueno( $C_{2-6}$ ) opcionalmente sustituida por un átomo de halógeno o por un alcoxilo( $C_{1-5}$ ) opcionalmente halogenado;

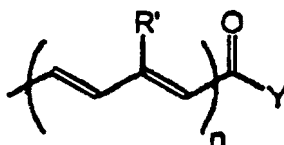
65 R se selecciona entre un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo carboxilo; un grupo alcoxycarbonilo( $C_{1-18}$ ) opcionalmente halogenado; un grupo  $R_a-CO-NH-$  o un grupo  $R_aR_bN-CO-$  (representando  $R_a$  y  $R_b$  independientemente alquilo( $C_{1-18}$ ) opcionalmente halogenado; un átomo de hidrógeno; arilo( $C_{6-10}$ ) o aril( $C_{6-10}$ )alquilo

## ES 2 272 926 T3

(C<sub>1-5</sub>) (estando las partes arilo opcionalmente sustituidas por un átomo de halógeno, por un grupo alquilo(C<sub>1-5</sub>) opcionalmente halogenado o por un grupo alcoxilo(C<sub>1-5</sub>) opcionalmente halogenado); cicloalquilo(C<sub>3-12</sub>) opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, por un grupo alquilo(C<sub>1-5</sub>) opcionalmente halogenado o por un grupo alcoxilo(C<sub>1-5</sub>) opcionalmente halogenado); un grupo alquilo(C<sub>1-18</sub>) opcionalmente halogenado; un grupo alcoxilo(C<sub>1-18</sub>) opcionalmente halogenado; y arilo(C<sub>6-10</sub>), aril(C<sub>6-10</sub>)alquilo(C<sub>1-5</sub>), ariloxilo(C<sub>6-10</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-12</sub>), cicloalqueno(C<sub>3-12</sub>), cicloalquiloxilo(C<sub>3-12</sub>), cicloalqueniloxilo(C<sub>3-12</sub>) o ariloxicarbonilo(C<sub>6-10</sub>), estando las partes arilo, cicloalquilo y cicloalqueno opcionalmente sustituidas por un átomo de halógeno, por un alquilo(C<sub>1-5</sub>) opcionalmente halogenado o por un alcoxilo(C<sub>1-5</sub>) opcionalmente halogenado; -OH;

p representa 0, 1, 2, 3 ó 4;

Z representa el radical:

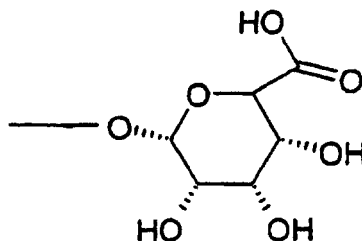


en el que n es 1 ó 2;

Los grupos R' representan independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo(C<sub>1-5</sub>); un grupo arilo (C<sub>6-10</sub>) opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, por un grupo alquilo(C<sub>1-5</sub>) opcionalmente halogenado o por un grupo alcoxilo(C<sub>1-5</sub>) opcionalmente halogenado; o un grupo heteroarilo(C<sub>4-12</sub>) mono- o bicíclico que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N y S que está opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, por un grupo alquilo(C<sub>1-5</sub>) opcionalmente halogenado o por un grupo alcoxilo(C<sub>1-5</sub>) opcionalmente halogenado;

Y representa -OH; alcoxilo(C<sub>1-5</sub>); o el grupo -NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub> (representado R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> independientemente un átomo de hidrógeno; alquilo(C<sub>1-5</sub>); cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>) opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, por un alquilo(C<sub>1-5</sub>) opcionalmente halogenado o por un alcoxilo(C<sub>1-5</sub>) opcionalmente halogenado; arilo(C<sub>6-10</sub>) opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, por un grupo alquilo(C<sub>1-5</sub>) opcionalmente halogenado o por un grupo alcoxilo(C<sub>1-5</sub>) opcionalmente halogenado;

o Y representa ácido glucónico



entendiéndose que uno o uno solo entre R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representa la cadena Z.

La invención también está dirigida, en función de los grupos funcionales presentes en la molécula, a las sales de estos compuestos con ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, y a ésteres de aquellos compuestos.

Cuando el compuesto de fórmula (I) comprende un grupo funcional ácido, por ejemplo, un grupo funcional carboxilo, el último puede formar una sal con una base orgánica o inorgánica.

Se pueden mencionar, como ejemplo, sales con bases orgánicas o inorgánicas, las sales formadas con metales y, en particular, con metales alcalinos, alcalinotérreos y de transición (tales como el sodio, potasio, calcio, magnesio o aluminio) o con bases, tales como amoníaco o aminas secundarias o terciarias (tales como dietilamina, trietilamina, piperidina, piperacina o morfolina) o con aminoácidos básicos o con osaminas (tales como la meglumina) o con aminoalcoholes (tales como 3-aminobutanol y 2-aminoetanol).

Cuando el compuesto de fórmula (I) comprende un grupo funcional básico, por ejemplo, un átomo de nitrógeno, el último puede formar una sal con un ácido orgánico o inorgánico.

Las sales con ácidos orgánicos o inorgánicos son, por ejemplo, las sales de clorhidrato, bromhidrato, sulfato, hidrógeno sulfato, dihidrógeno fosfato, maleato, fumarato, 2-naftalensulfonato y *para*-toluen-sulfonato.

## ES 2 272 926 T3

La invención también cubre las sales que hacen posible una separación adecuada o una cristalización adecuada de los compuestos de fórmula (I), tales como ácido pícrico, ácido oxálico o ácido opcionalmente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico o ácido canforsulfónico.

5 La fórmula (I) engloba todos los tipos de isómeros y estereoisómeros geométricos de los compuestos de fórmula (I).

Según la invención, el término “alquilo” denota un radical lineal o ramificado que comprende hidrocarburos tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *tert*-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo u octadecilo.

Cuando el grupo alquilo está sustituido por uno o más átomos de halógeno, es preferible que represente perfluoroalquilo y, en concreto, pentafluoroetilo o trifluorometilo.

15 El término “alcoxilo” denota un grupo alquilo según lo definido anteriormente enlazado a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de los mismos son radicales de metoxilo, etoxilo, isopropiloxilo, butoxilo y hexiloxilo.

Se entiende que el término “grupo alquileo” significa grupos alquileo lineales o ramificados, es decir, radicales divalentes que son cadenas alquilo divalentes lineales o ramificadas.

20 El término “cicloalquilo” denota grupos que comprenden hidrocarburos saturados que pueden ser mono- o policíclicos y que comprenden de 3 a 12 átomos de carbono, preferiblemente, de 3 a 8. Se da una preferencia particular a los grupos cicloalquilo monocíclicos, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoñilo, ciclodecilo, cicloundecilo y ciclododecilo.

25 Se entiende que el término “cicloalqueno” significa, según la invención, un grupo cicloalquilo que presenta uno o más enlaces dobles.

Se entiende que el término “halógeno” significa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

30 El término “arilo” representa un grupo mono- o bicíclico que comprende hidrocarburos aromáticos que comprende de 6 a 10 átomos de carbono, tal como fenilo o nañilo.

35 El término “heteroarilo mono- o bicíclico” denota grupos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que comprenden uno o más heteroátomos endocíclicos. Los ejemplos de los mismos son los grupos furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, indolilo, isoindolilo, benzofurilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, purínilo, quinolilo, quinolizínilo, icoquinolilo, cinnolinilo, ftalizinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, pteridinilo y benzoxepínilo.

40 Los heteroarilos preferidos comprenden de 4 a 10 átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos.

Los grupos alqueno y alquínulo pueden comprender más de una insaturación.

45 Los grupos alqueno comprenden insaturaciones de tipo etilénico y los grupos alquínulo comprenden insaturaciones de tipo acetilénico.

50 Los grupos arilo( $C_{6-10}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-8}$ ), heteroarilo y cicloalqueno están opcionalmente sustituidos. La expresión “opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, por un grupo alquilo( $C_{1-5}$ ) opcionalmente halogenado o por un grupo alcoxilo( $C_{1-5}$ ) opcionalmente halogenado” indica que dichos grupos arilo, cicloalquilo, heteroarilo y cicloalqueno están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre:

- átomos de halógeno;
- 55 - grupos alquilo opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno; y
- grupos alcoxilo opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno.

60 Del mismo modo, la cadena de alqueno, cuando está sustituida, puede comprender uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos alcoxilo opcionalmente halogenados.

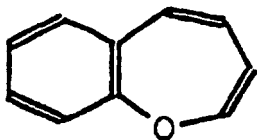
La expresión “opcionalmente halogenado” significa, en el contexto de la invención, opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno.

65

## ES 2 272 926 T3

En el contexto de la presente invención, el término “benzoxepina” ha sido usado para denotar la estructura de benzo[b]-oxepina de fórmula:

5



10

Según la invención, se da preferencia a los compuestos en los que A representa el radical:



15

siendo, s, t, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> como se definen anteriormente para la fórmula (I).

Otro grupo preferido de compuestos de fórmula (I) está compuesto por:

20

- los compuestos en los que:

X representa O;

A representa -CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>- o -CH<sub>2</sub>-CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>-, estando el grupo metileno no sustituido enlazado a X;

25

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan independientemente Z; H; alquilo(C<sub>1-15</sub>); alqueno(C<sub>1-15</sub>); o fenilo opcionalmente sustituido por alquilo(C<sub>1-5</sub>), alcoxilo(C<sub>1-5</sub>), un átomo de halógeno o -CF<sub>3</sub>;

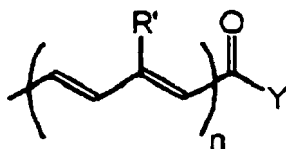
R<sub>3</sub> toma uno cualquiera de los significados ofrecidos anteriormente para R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, con la excepción de Z;

30

R se selecciona entre alquilo(C<sub>1-9</sub>); alcoxilo(C<sub>1-5</sub>); fenilo o fenilcarbonylo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, alquilo(C<sub>1-5</sub>), alcoxilo(C<sub>1-5</sub>), -CF<sub>3</sub> o -OCF<sub>3</sub>; un átomo de halógeno; -CF<sub>3</sub> y -OCF<sub>3</sub>;

Z representa el radical:

35



40

en el que n representa 1;

45

R' representa alquilo(C<sub>1-5</sub>).

Se da preferencia, entre estos compuestos, a aquéllos en los que:

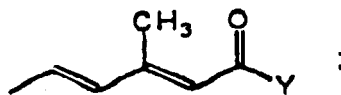
X representa O;

50

A representa -CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>-;

Z representa

55



60

o alternativamente, aquéllos en los que:

X representa O;

65

A representa -CH<sub>2</sub>-CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>-, estando el grupo metileno no sustituido enlazado a X;

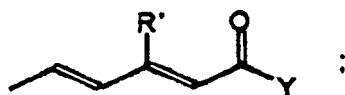
R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan independientemente Z; un átomo de hidrógeno o alquilo(C<sub>1-5</sub>); preferiblemente, R<sub>1</sub> representa Z; preferiblemente, R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno.

## ES 2 272 926 T3

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> to man independientemente uno cualquiera de los significados ofrecidos anteriormente para R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, con la excepción de Z;

Preferiblemente, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan independientemente un grupo alquilo(C<sub>1-5</sub>), más preferiblemente, un metilo, etilo, isopropilo, propilo y, lo más preferible, un metilo.

Z representa:



R' representa alquilo(C<sub>1-5</sub>), notablemente, un metilo o un fenilo, preferiblemente, un metilo.

Los significados preferidos de Y son:

- OH;
- alcoxilo(C<sub>1-5</sub>); y
- NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, siendo R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> según lo definido anteriormente para la fórmula (I).

Muy preferiblemente, Y representa -OH o -alcoxilo(C<sub>1-5</sub>), notablemente, un metoxilo, etoxilo, isopropiloxilo y, lo más preferible, un etoxilo.

Preferiblemente, R representa un alcoxilo(C<sub>1-5</sub>), notablemente, un metoxilo, etoxilo, isopropiloxilo, preferiblemente, un metoxilo.

Asimismo, es preferible que p tenga un valor de 0, 1 ó 2. Preferiblemente, p representa 1 ó 2, siendo lo más preferible que represente 1.

Un grupo particularmente preferido de compuestos está compuesto por los compuestos en los que:

[X representa O;

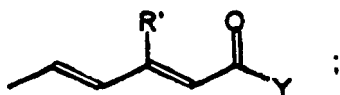
A representa -CH<sub>2</sub>-CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>-, estando el grupo metileno no sustituido enlazado a X;

R<sub>1</sub> es Z y R<sub>2</sub> es H;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan independientemente un grupo alquilo(C<sub>1-5</sub>);

R es alcoxilo(C<sub>1-5</sub>);

Z representa:



en el que R' representa un metilo o un fenilo; e y representa un alcoxilo(C<sub>1-5</sub>)].

Según una realización particularmente ventajosa de la invención, los compuestos de los grupos que son preferidos anteriormente definidos son tales que p e Y toman uno de estos significados.

Se pueden mencionar, como ejemplo de los compuestos preferidos, los siguientes compuestos:

- ácido (2E,4E)-5-(2-pentil-2H-1-benzopiran-3-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico;
- ácido (2Z,4E)-5-(2-pentil-2H-1-benzopiran-3-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico;
- ácido (2E,4E)-5-(2,2-dimetil-6-metoxi-2H-1-benzopiran-3-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico;
- ácido (2E,4E)-5-(2H-1-benzopiran-3-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico;

## ES 2 272 926 T3

- ácido (2E,4E)-5-(2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-3-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico;
  - ácido (2Z,4E)-5-(2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-3-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico;
  - 5 - ácido (2E,4E)-5-[2-(non-6-enil)-2H-1-benzopiran-3-il]-3-metil-penta-2,4-dienoico;
  - ácido (2E,4E)-5-(4-fenil-2H-1-benzopiran-3-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico;
  - ácido (2E,4E)-5-(6-nonil-2H-1-benzopiran-3-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico;
  - 10 - ácido (2E,4E)-5-(6-fenil-2H-1-benzopiran-3-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico;
  - ácido (2E,4E)-5-(2-nonil-2H-1-benzopiran-3-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico;
  - 15 - ácido (2E,4E)-5-(4-metil-2H-1-benzopiran-3-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico;
  - ácido (2Z,4E)-5-(2H-1-benzopiran-3-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico;
  - ácido (2E,4E)-5-(2-undecanil-2H-1-benzopiran-3-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico;
  - 20 - ácido (2E,4E)-5-(2-fenil-2H-1-benzopiran-3-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico;
  - ácido (2E,4E)-5-(5-metil-2,3-dihidrobenzoxepin-4-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico;
  - 25 - ácido (2E,4E)-5-(3,3-dimetil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzoxepin-5-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico; y [sic]
  - ácido (2E,4E)-5-(2,3-dihidrobenzoxepin-4-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico;
  - ácido (2E,4E)-5-(3,3-dimetil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzoxepin-5-il)-3-fenilpenta-2,4-dienoico;
  - 30 - ácido (2Z,4E)-5-(3,3-dimetil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzoxepin-5-il)-3-fenilpenta-2,4-dienoico;
  - ácido (2Z,4E)-5-(3,3-dimetil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzoxepin-5-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico;
  - 35 - ácido (2E,4E)-5-(3,3-dimetil-7,8-dimetoxi-2,3-dihidrobenzoxepin-5-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico;
  - ácido (2E,4E)-5-(3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzoxepin-5-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico;
  - ácido (2E,4E)-5-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-7-(*para*-cloro-benzoil)benzoxepin-5-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico;
  - 40 - ácido (2E,4E)-5-(3,3-dimetil-7-cloro-2,3-dihidrobenzoxepin-5-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico;
  - ácido (2E,4E)-5-(3,3-dimetil-7,8-dicloro-2,3-dihidrobenzoxepin-5-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico;
  - 45 - ácido (2E,4E)-5-(3,3-dimetil-7-bromo-2,3-dihidrobenzoxepin-5-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico;
  - ácido (2E,4E)-5-(3,3-dimetil-7-fluoro-8-cloro-2,3-dihidrobenzoxepin-5-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico;
  - ácido (2E,4E)-5-(3,3-dimetil-7-fluoro-2,3-dihidrobenzoxepin-5-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico;
  - 50 - ácido (2E,4E)-5-(3,3-dimetil-7-trifluorometil-2,3-dihidrobenzoxepin-5-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico;
  - ácido (2E,4E)-5-(3,3-dimetil-7-fenil-2,3-dihidrobenzoxepin-5-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico;
  - 55 - ácido (2E,4E)-5-(3,3,7-trimetil-2,3-dihidrobenzoxepin-5-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico;
  - ácido (2E,4E)-5-(3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzoxepin-5-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico;
  - ácido (2E,4E)-5-(9-metoxi-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzoxepin-5-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico;
  - 60
- y sus ésteres farmacéuticamente aceptables tales como sus etilésteres.

El compuesto más preferido para ser administrado en los procedimientos según la invención y para ser usado para la preparación de los medicamentos según la invención, y para estar contenido como el principio activo en los nuevos medicamentos es el:

## ES 2 272 926 T3

Ácido (2*E*,4*E*)-5-(3,3-dimetil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzoxepin-5-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico (compuesto A) o sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, entre los que está su etiléster.

5 Los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados usando uno de los procedimientos descritos en el documento EP-A-1.140.893 o en el documento US-B-6.596.758.

10 La invención se refiere adicionalmente a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad farmacéuticamente eficaz según la invención de un compuesto de fórmula (I) según lo definido anteriormente en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

15 Estas composiciones pueden ser administradas oralmente en forma de gránulos de liberación inmediata o de liberación controlada, de cápsulas o de comprimidos de gelatina dura, intravenosamente en forma de una solución inyectable, transdérmicamente en forma de un dispositivo transdérmico adhesivo o localmente en forma de una solución, una crema o un gel.

20 Se prepara una composición sólida para una administración oral mediante la adición al principio activo de una carga y, si es apropiado, un aglutinante, un agente desintegrante, un lubricante, un colorante o un potenciador del sabor, y dando forma a la mezcla de un comprimido, un comprimido revestido, un gránulo, un polvo o una cápsula.

25 Los ejemplos de cargas engloban lactosa, almidón de maíz, sacarosa, glucosa, sorbitol, celulosa cristalina y dióxido de silicona; y los ejemplos de aglutinantes engloban poli(alcohol vínfico), poli(éter de vinilo), etilcelulosa, metilcelulosa, acacia, goma tragacant, gelatina, laca, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, citrato de calcio, dextrina y pectina. Los ejemplos de lubricantes engloban estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, sílice y aceites vegetales endurecidos. El colorante puede ser cualquiera de los autorizados para su uso en medicamentos. Los ejemplos de potenciadores del sabor engloban el polvo de cacao, la menta en forma herbal, el polvo aromático, la menta en forma oleaginosa, el borneol y el polvo de canela. Por supuesto, el comprimido o el gránulo puede estar revestido adecuadamente de azúcar, gelatina o similares.

30 Se prepara una forma inyectable que comprende el compuesto de la presente invención como principio activo, si es apropiado, mezclando dicho compuesto con un regulador del pH, un tampón, un agente de suspensión, un agente solubilizante, un estabilizador, un agente de la tonicidad y/o un conservante, y convirtiendo la mezcla en una forma para la inyección intravenosa, subcutánea o intramuscular, según un procedimiento convencional. Si es apropiado, la forma inyectable obtenida puede ser liofilizada mediante un procedimiento convencional.

35 Los ejemplos de agentes de suspensión engloban metilcelulosa, Polisorbate 80, hidroxietilcelulosa, acacia, polvo de goma tragacant, carboximetilcelulosa de sodio y monolaurato de sorbitán polietoxilado.

40 Los ejemplos de agente solubilizante engloban aceite de ricino solidificado con polioxietileno, Polisorbate 80, nicotinamida, monolaurato de sorbitán polietoxilado y el etil-éster de ácido graso de aceite de ricino.

Además, el estabilizador engloba sulfito de sodio, metasulfito de sodio y éter, mientras que el conservante engloba *p*-hidroxibenzoato de metilo, *p*-hidroxibenzoato de etilo, ácido sórbico, fenilo, cresol y clorocresol.

45 Los ejemplos de compuestos útiles en la presente invención son proporcionados en la tabla 1.

(Tabla pasa a página siguiente)

50

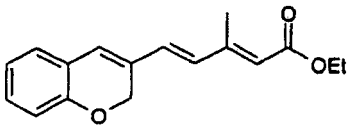
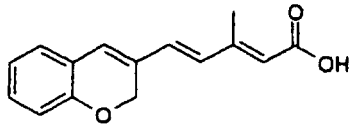
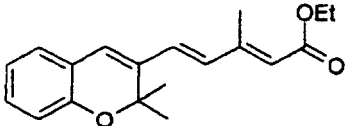
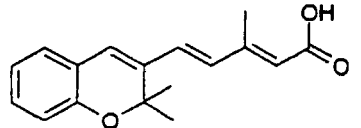
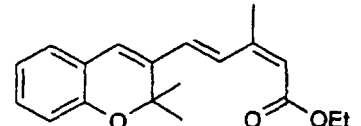
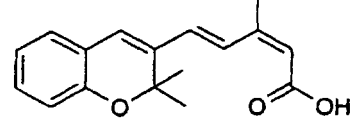
55

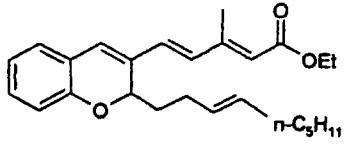
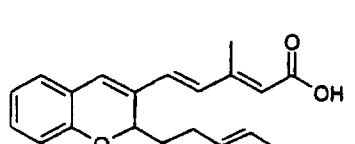
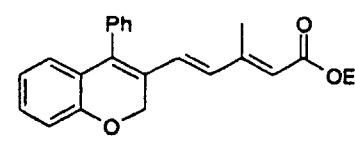
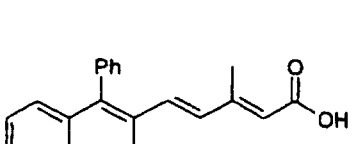
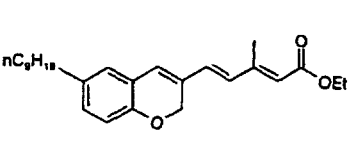
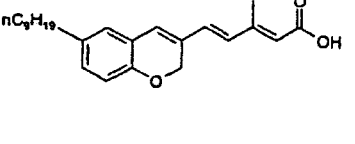
60

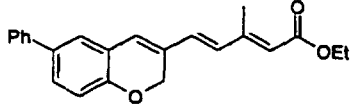
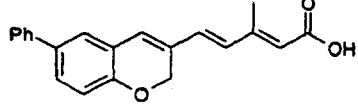
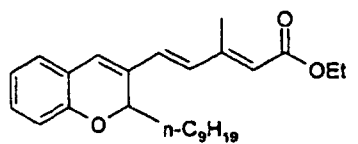
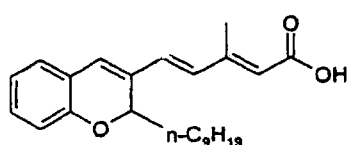
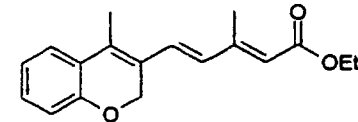
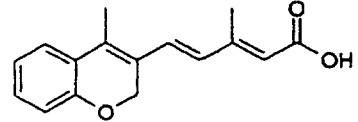
65

## ES 2 272 926 T3

TABLA 1

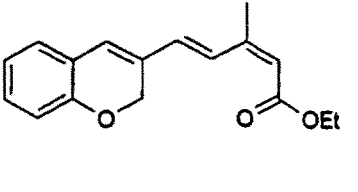
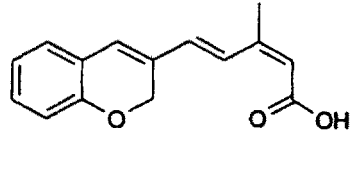
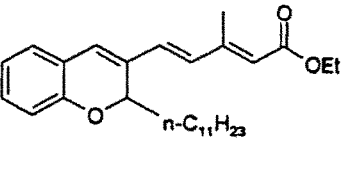
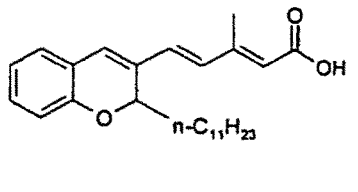
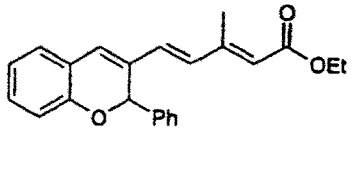
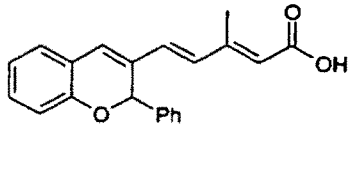
Ejemplo	Fórmula química	Caracterización de datos fisicoquímicos
3a		p.f.: 110–112°C
3b		p.f.: 226–228°C <sup>1</sup> H-RMN (d <sub>6</sub> -DMSO, 300 MHz) δ (ppm): 2,4 (3H, s); 5,2 (2H, s); 6,0 (1H, s); 6,6 (1H, d, J = 16 Hz); 7,1–6,9 (4H, m); 7,3– 7,2 (2H, m).
4a		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ (ppm): 1,52 (3H, t, J = 7,1 Hz); 1,74 (6H, s); 2,56 (3H, d, J = 1,1 Hz); 4,41 (2H, c, J = 7,1 Hz); 6,09 (1H, s); de 6,66 a 7,36 (7H, m).
4b		p.f. = 164–166°C <sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ (ppm): 1,38 (6H, s); 2,5 (3H, s); 6,03 (1H, s); 6,68–7,26 (7H, m).
5a		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ (ppm): 1,41 (3H, t, J = 7,14 Hz); 1,68 (6H, s); 2,16 (3H, d, J = 1,2 Hz); 4,3 (2H, c, J = 7,13 Hz); 5,82 (1H, s); 6,58 (1H, d, J = 16,35 Hz); de 6,79 a 7,24 (5H, m); 8,3 (1H, d, J = 16,2 Hz).
5b		p.f. = 176°C <sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ (ppm): 1,81 (6H, s); 2,35 (3H, s); 6 (1H, s); 6,77 (1H, d, J = 16,2 Hz); 6,93 (1H, s); de 7,02 a 7,4 (4H, m); 8,37 (1H, d, J = 16,2 Hz).

6a		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) $\delta$ (ppm): 0,8 (3H, t, $J = 7\text{H}$ ); 1,2–2,3 (15H, m); 2,3 (3H, s); 4,1 (2H, c, $J = 7\text{ Hz}$ ); 5,0 (1H, d, $J = 14\text{ Hz}$ ); (2H, m); 5,8 (1H, s); 6,1 (1H, d, $J = 16\text{ Hz}$ ); 6,4 (1H, s); 6,5 (1H, d, $J = 16\text{ Hz}$ ); (4H, m).
6b		p.f. = 120–122°C $^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) $\delta$ (ppm): 0,8 (3H, t, $J = 6,5\text{ Hz}$ ); 2,3–0,8 (12H, m); 2,3 (3H, s); 5,1 (1H, d, $J = 10\text{ Hz}$ ); (2H, m); 5,8 (1H, s); 6,2 (1H, d, $J = 16\text{ Hz}$ ); 6,5 (1H, s); 6,6 (1H, d, $J = 16\text{ Hz}$ ); (4H, m).
7a		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) $\delta$ (ppm): 1,2 (3H, m); 2 (3H, s); de 4,04 (2H, m); 5 (2H, s); 5,7 (1H, s); 6,1 (1H, d, $J = 16,3\text{ Hz}$ ); de 6,47 a 7,39 (10H, m).
7b		p.f. = 258–260°C $^1\text{H-RMN}$ ( $d_6\text{-DMSO}$ , 300 MHz) $\delta$ (ppm): 1,73 (3H, s); 3,125 (1H, TFA intercambiabile); 4,89 (2H, s); 5,67 (1H, s); 6,26 a 6,49 (3H, m); de 6,63 a 6,73 (2H, m); de 6,97 a 7, m); de 7,25 a 7,31 (3H, m).
8a		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) $\delta$ (ppm): 0,6–1,6 (22H, m); 2,3 (3H, s); 4,1 (2H, c, $J = 7\text{ Hz}$ ); 4,9 (2H, s); 5,8 (1H, s); 6,1 (1H, d, Hz); 6,5 (1H, s); 6,6 (1H, d, $J = 16\text{ Hz}$ ); 6,7–7,0 (4H, m).
8b		p.f.: 161–164°C $^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) $\delta$ (ppm): 0,5–1,6 (19H, m); 2,3 (3H, s); 4,9 (2H, s); 5,9 (1H, s); 6,1 (1H, d, $J = 16\text{ Hz}$ ); 6,6 (1H, s); 6,7–6,6 (2H, m); 7,1–6,8 (2H, m).

5 10 9a		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) $\delta$ (ppm): 0,8 (3H, m); 2,3 (3H, s); 4,1 (2H, m); 5,0 (2H, s); 5,8 (1H, s); 6,1 (1H, d, $J = 16$ Hz); 6,5–6,7 (2H, m); 6,8–6,9 (1H, m); 7,1–7,5 (7H, m).
15 9b		$^1\text{H-RMN}$ ( $d_6\text{-DMSO}$ , 300 MHz) $\delta$ (ppm): 2,1 (3H, s); 4,9 (2H, s); 5,8 (1H, s); 6,34 (1H, d, $J = 16$ Hz); 6,8–6,6 (3H, m); 7,5–7,2 (7H, m).
20 25 10a		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) $\delta$ (ppm): 0,8 (3H, t, $J = 7$ Hz); 1,2–1,7 (19H, m); 2,3 (3H, s); 4,1 (2H, c, $J = 7$ Hz); 5,0 (1H, d, $J = 10$ Hz); 5,8 (1H, s); 6,1 (1H, d, $J = 16$ Hz); 6,4 (1H, s); 6,6 (1H, d, $J = 16$ Hz); 6,8–7,2 (4H, m).
30 35 40 10b		p.f. = 104–106°C $^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) $\delta$ (ppm): 0,8 (3H, m); (16H, m); 5,0 (1H, d, Hz); 5,8 (1H, s); 6,2 (1H, d, $J = 16$ Hz); 6,5 (1H, s); 6,6 (1H, d, $J = 16$ Hz); 6,9–6,8 (2H, m); 7,1–7,0 (2H, m).
45 11a		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) $\delta$ (ppm): 1,2 (3H, t, $J = 7$ Hz); 2,0 (3H, s); 2,3 (3H, s); 4,1 (2H, c, $J = 7$ Hz); 4,8 (2H, s); 5,8 (1H, s); 6,1 (1H, d, $J = 16$ Hz); (5H, m).
50 55 11b		p.f. = 216–218°C $^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) $\delta$ (ppm): 2,15 (3H, s); 2,3 (3H, s); 4,8 (2H, s); 5,8 (1H, s); 6,2 (1H, d, $J = 16$ Hz); 6,9–6,8 (2H, m); 7,3–7,0 (3H, m).

60

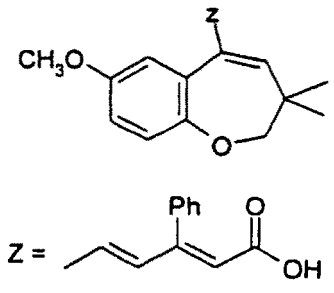
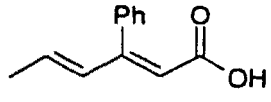
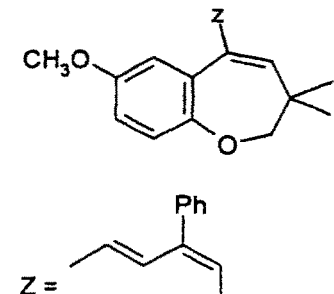
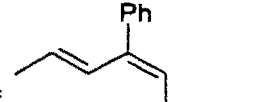
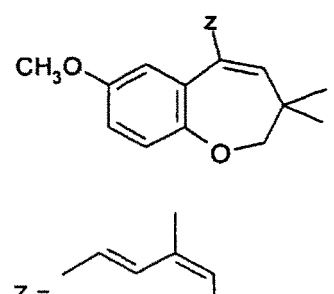
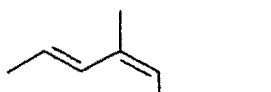
65

5 10	12a 	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ (ppm): 1,2 (3H, t, J = 7 Hz); 2,0 (3H, s); 4,1 (2H, c, J = 7 Hz); 5,0 (2H, s); 5,7 (1H, s) (1H, s); 6,5 (1H, s); 6,6 (1H, d, Hz); 6,7–7,2 (4H, m); 7,7 (1H, d, J = 16 Hz).
15	12b 	p.f. = 224–226°C <sup>1</sup> H-RMN (d <sub>6</sub> -DMSO, 300 MHz) δ (ppm): 2,1 (3H, s); 5,0 (2H, s); 5,8 (1H, s); 7,0–6,8 (4H, m); 7,2–7,18 (2H, m); 7,7 (1H, d, J = 16 Hz).
20 25 30	13a 	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ (ppm): 0,8 (3H, t, J = 7 Hz); 1,2–1,8 (23H, m); 2,3 (3H, s); 4,1 (2H, c, J = 7 Hz); 5,0 (1H, d, J = 10 Hz); 5,8 (1H, s); 6,1 (1H, d, J = 16 Hz); 6,4 (1H, s); 6,6 (1H, d, J = 16 Hz); 6,8–7,1 (4H, m).
35 40	13b 	p.f. = 115–117°C <sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ (ppm): 0,8 (3H, t, J = 6,5 Hz); 1,8–1,2 (20H, m); 2,3 (3H, s); 5,0 (1H, d, J = 10 Hz); 5,8 (1H, s); 6,2 (1H, d, J = 16 Hz); 6,5 (1H, s); 6,6 (1H, d, J = 16 Hz); 6,8 (2H, m); 7,0 (1H, d, J = 8 Hz); 7,1 (1H, t, J = 8 Hz).
45 50	14a 	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ (ppm): 1,2 (3H, t, J = 7 Hz); 2,2 (3H, s); 4,1 (2H, c, J = 7 Hz); 5,6 (1H, s); 6,0 (1H, d, J = 6 Hz); 6,1 (1H, s); 6,7 (1H, d, J = 6 Hz); 6,8 (1H, s); 6,8–7 (9H, m).
55 60	14b 	p.f. = 200–202°C <sup>1</sup> H-RMN (d <sub>6</sub> -DMSO, 300 MHz) δ (ppm): 2,2 (3H, s); 5,8 (1H, s); 6,36 (1H, s); 6,4 (1H, d, J = 16 Hz); 6,8 (1H, d, J = 8 Hz); 7,4–6,9 (10H, m).

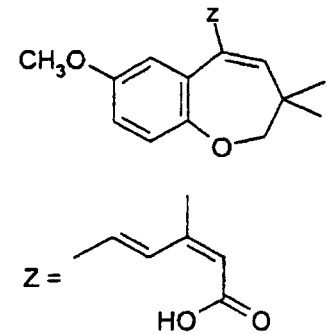
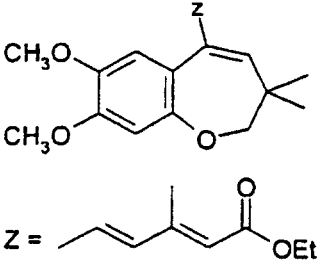
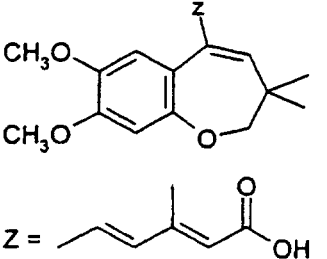
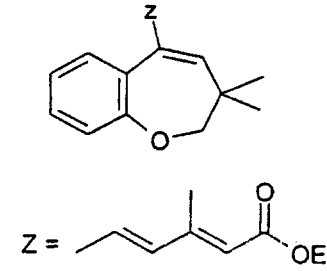
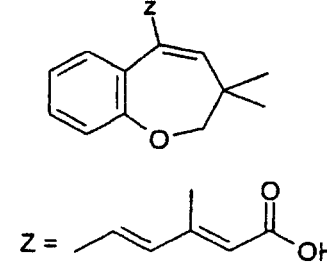
ES 2 272 926 T3

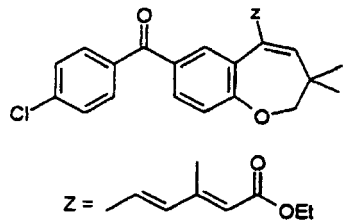
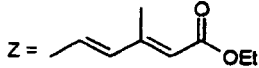
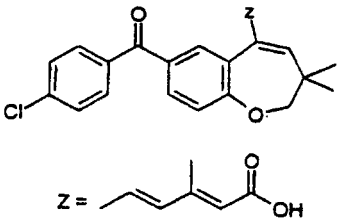
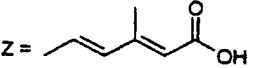
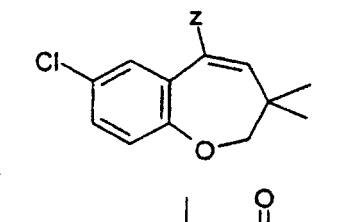

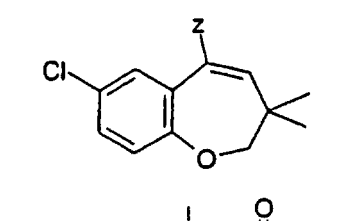
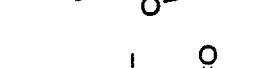
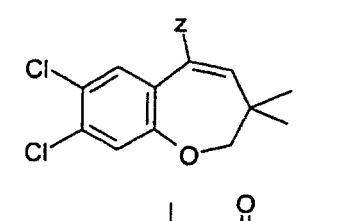
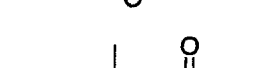
En la siguiente tabla 2, se ofrecen otros ejemplos de compuestos.

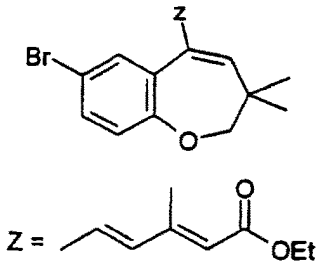
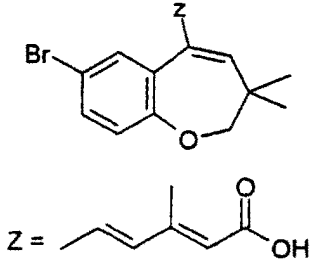
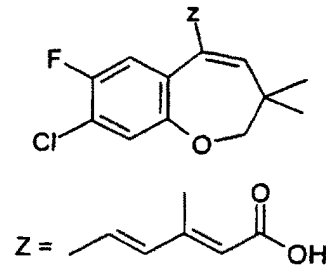
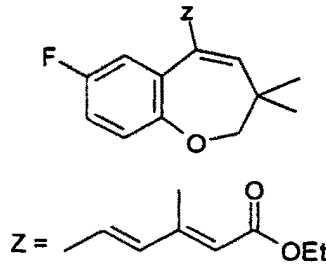
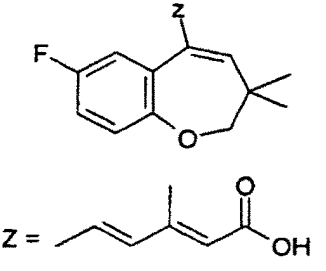
TABLA 2

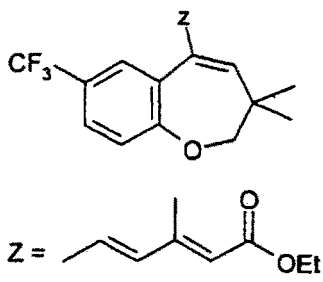
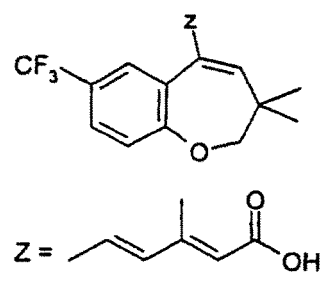
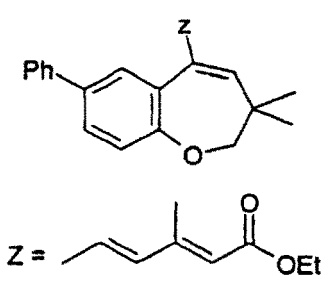
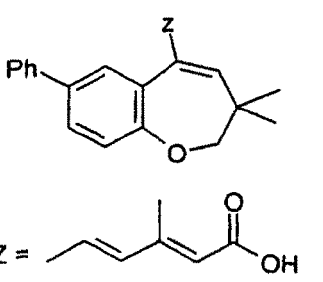
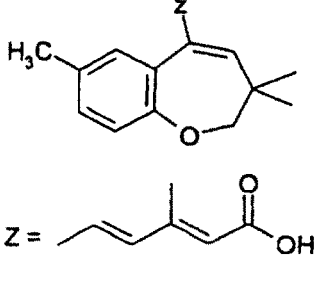
Ejemplo	Fórmula química	Caracterización de datos fisicoquímicos
18	 <p>CH<sub>3</sub>O</p> <p>Z = </p>	<p>p.f.: 182–184–112°C</p> <p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) del etiléster correspondiente</p> <p>δ (ppm): 7,4–7,1 (5H, m); 6,85–6,8 (1H, d, J = 8,73); 6,7 a 6,45 (3H, m); 6,2 a 6,15 (1H, d, J = 15,35 Hz); 5,95 (1H, s); 5,9 (1H, s); 3,95 (2H, c); 3,75 (2H, s); 3,65 (3H, s); 1,1 (6H, s); 1 (3H, t).</p>
19	 <p>CH<sub>3</sub>O</p> <p>Z = </p> <p>Ph</p> <p>EtO</p>	<p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 8 (1H, d, J = 15,69 Hz); 7,3 (5H, s); 6,85–6,8 (1H, d, J = 8,48 Hz); 6,6 (2H, m); 6,4–6,35 (1H, d, J = 15,65 Hz); 6,1 (1H, s); 5,7 (1H, s); 4,15 (2H, c); 3,8 (2H, s); 3,65 (3H, s); 1,25 (3H, t); 1,1 (6H, s).</p>
20a	 <p>CH<sub>3</sub>O</p> <p>Z = </p> <p>Ph</p> <p>EtO</p>	<p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 7,92 (1H, d, J = 15,79); 6,7–6,95 (4H, m); 6,08 (1H, s); 5,7 (1H, s); 4,16 (2H, c); 3,84 (2H, s); 3,75 (3H, s); 2,07 (3H, s); 1,28 (3H, t); 1,15 (6H, s).</p>

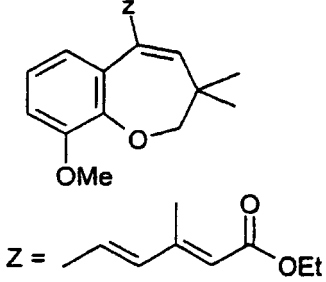
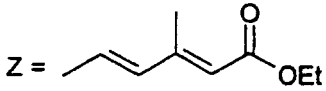
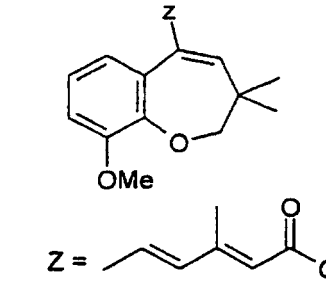
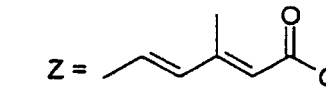
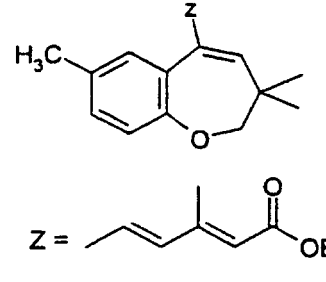
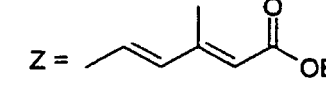
## ES 2 272 926 T3

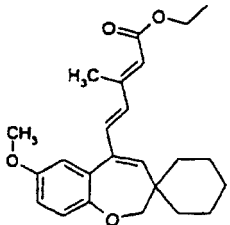
20b		<p>IR (cm<sup>-1</sup>) = 2.975; 1.683; 1.493; 1.244.</p> <p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 7,8–7,9 (1H, d, J = 15,66 Hz); 6,9 (1H, d); 6,8–6,6 (3H, m); 6 (1H, s); 5,65 (1H, s); 3,8 (2H, s); 3,7 (3H, s); 2,05 (3H, s); 1,1 (6H, s).</p>
21a		<p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 6,73–6,62 (2H, m); 6,52 (1H, s); 6,40–6,37 (1H, d, J = 15,4 Hz); 5,80 (1H, s); 5,77 (1H, s); 4,15–4,07 (2H, m); 3,82 (2H, s); 3,75 (3H, s); 3,74 (3H, s); 2,3 (3H, s); 1,25–1,19 (3H, m); 1,08 (6H, s).</p>
21b		<p>p.f. = 181–183°C</p>
22a		<p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 7,18–6,94 (4H, m); 6,84 (1H, d, J = 15,4 Hz); 6,36 (1H, d, J = 15,4 Hz); 5,90 (1H, s); 5,77 (1H, s); 4,15–4,07 (2H, m); 3,83 (2H, s); 2,30 (3H, s); 1,24–1,16 (3H, m); 1,09 (6H, s).</p>
22b		<p>p.f. = 178–180°C</p>

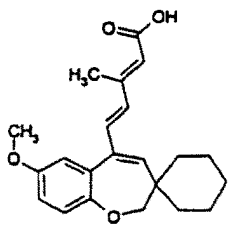
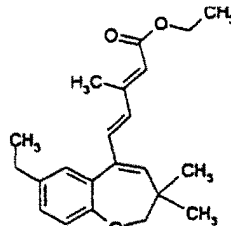
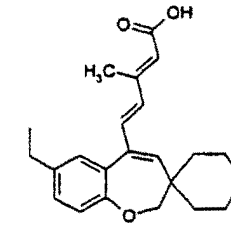
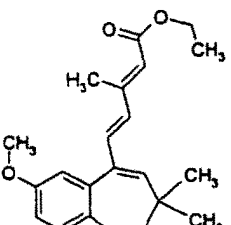
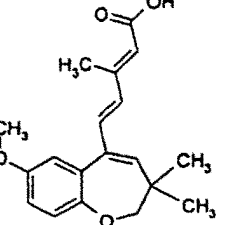
23a	 <p>Z = </p>	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) $\delta$ (ppm): 7,70–7,54 (4H, m); 7,39–7,34 (2H, m); 7,02 (1H, d, $J = 7,9$ Hz); 6,67 (1H, d, $J = 15,4$ Hz); 6,36 (1H, d, $J = 15,4$ Hz); 6,09 (1H, s); 5,76 (1H, s); 4,15–4,03 (2H, m); 3,29 (2H, s); 1,96 (3H, s); 1,24–1,20 (3H, m); 1,16 (6H, s).
23b	 <p>Z = </p>	p.f. = 206–208°C
24a	 <p>Z = </p>	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) $\delta$ (ppm): 7,18–7,03 (2H, m); 6,89 (1H, d, $J = 8,5$ Hz); 6,64 (1H, d, $J = 15,4$ Hz); 6,35 (1H, d, $J = 15,4$ Hz); 5,93 (1H, s); 5,78 (1H, s); 4,16–4,08 (2H, m); 3,80 (2H, s); 2,31 (3H, s); 1,25–1,18 (3H, m); 1,08 (6H, s).
24b	 <p>Z = </p>	p.f.: 177–179°C
25	 <p>Z = </p>	p.f.: 180°C $^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) del etiléster correspondiente $\delta$ (ppm): 7,25 (1H, s); 7 (1H, s); 6,6 (1H, d); 6,3 (1H, d); 5,9 (1H, s); 5,8 (1H, s); 4,15 (2H, m); 3,8 (2H, s); 2,3 (3H, s); 1,2 (3H, t); 1,1 (6H, s).

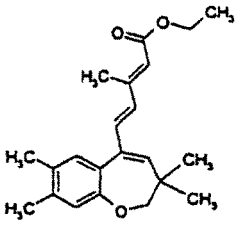
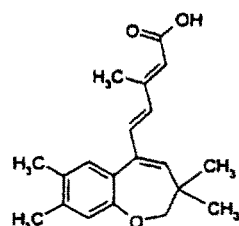
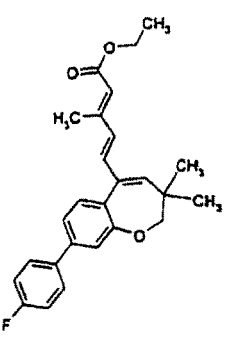
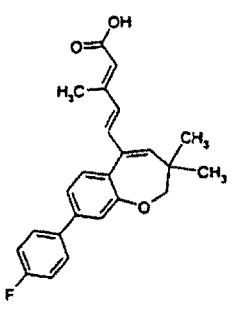
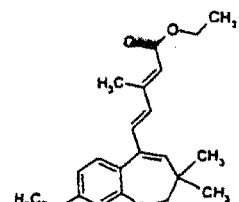
26a		$^1\text{H-RMN}$ ( $d_6$ -DMSO, 300 MHz) $\delta$ (ppm): 7,29–6,81 (3H, m); 6,7 (1H, d, $J = 15,4$ Hz); 6,35 (1H, d, $J = 15,4$ Hz); 5,92 (1H, s); 5,79 (1H, s); 4,10 (2H, m); 3,8 (2H, s); 2,31 (3H, s); 1,21 (3H, m); 1,16 (6H, s).
26b		p.f. = 164–165°C
27		p.f. = 200°C $^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) del correspondiente etiléster $\delta$ (ppm): 7 (2H, m); 6,6 (1H, d, $J = d$ , $J = 15,45$ Hz); 6,3 (1H, d, $J = d$ , $j = 15,42$ Hz); 6 (1H, s); s); s); 5,8 (1H, s); 4,1 (2H, m); 3,8 m); 3,8 (2H, s); 2,3 (3H, s); 1,1 s); 1,1 (6H, s).
28a		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) $\delta$ (ppm): 7,19–6,78 (3H, m); 6,64; 6,64 (1H, d, $J = 15,4$ Hz); 6,34 6,34 (1H, d, $J = 15,4$ Hz); 5,93 5,93 (1H, s); 5,78 (1H, s); 4,15–4,03 (2H, m); 3,80 (2H, s); 2,30 (3H, s); 1,25–1,20 (3H, m); 1,09 (6H, s).
28b		p.f. = 193–195°C

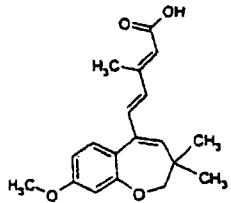
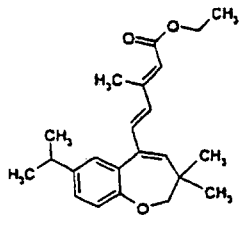
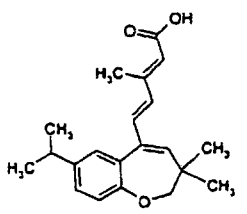
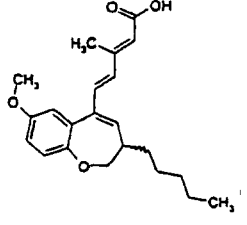
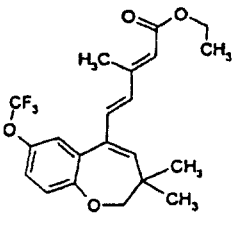
29a		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) $\delta$ (ppm): 7,45–7,34 (2H, m); 7,02 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 6,66 (1H, d, $J = 15,4$ Hz); 6,37 (1H, d, $J = 15,4$ Hz); 5,98 (1H, s); 5, s); 4,16–4,09 (2H, m); 3,85 (2H, s); 2,30 (3H, s); 1,25–1,16 (3H, m); 1,11 (6H, s).
29b		p.f. = 163–165°C
30a		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) $\delta$ (ppm): 7–7,6 (8H, m); 6,9 (1H, d, $J = 15,47$ Hz); 6,5 (1H, d, $J = 15,43$ Hz); 6 (1H, s); 5,9 (1H, s); 4 (2H, m); 3,8 (2H, s); 2,24 (3H, s); 1,1 (3H, t); 1,01 (6H, s).
30b		p.f. = 206–208°C
31		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) $\delta$ (ppm): 12,2 (1H, s, intercambiabile con $\text{CF}_3\text{COOD}$ ); 7,17–7,06 (2H, m); 6,86–6,97 (2H, m); 6,57 (1H, d, $J = 15,4$ Hz); 6,10 (1H, s); 5,94 (1H, s); 3,89 (2H, s); 2,37 (3H, s); 2,32 (3H, s); 1,17 (6H, s).

32a	 <p>Z = </p>	<p>p.f.: 94°C</p> <p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):          6,88–6,68 (4H, m); 6,35 (1H, d, J = 15,44 Hz); 5,92 (1H, s); 5,76 (1H, s); 4,10 (2H, m); 3,9 (2H, s); 3,83 (3H, s); 2,3 (3H, s); 1,22 (3H, m); 1,1 (6H, s).</p>
32b	 <p>Z = </p>	<p>p.f.: 180–184°C</p> <p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):          7,15–6,94 (4H, m); 6,59 (1H, d, J = 15,35 Hz); 6,15 (1H, s); 6,0 (1H, s); 4,11 (2H, s); 4,0 (3H, s); 2,51 (3H, s); 1,3 (6H, s).</p>
33	 <p>Z = </p>	<p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):          7,1–6,8 (3H, m); 6,72 (1H, d, J = 16 Hz); 6,35 (1H, d, J = 15,4 Hz); 5,87 (1H, s); 5,77 (1H, s); 4,15–4,08 (2H, m); 3,80 (2H, s); 2,30 (3H, s); 2,20 (3H, s); 1,25–1,18 (3H, m); 1,08 (6H, s).</p>

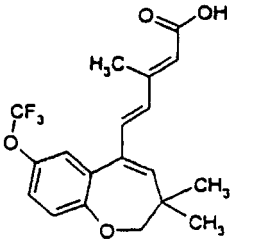
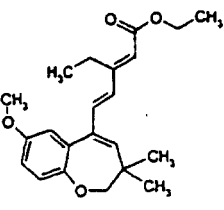
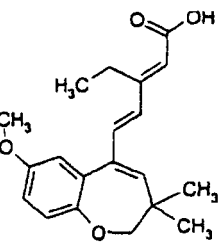
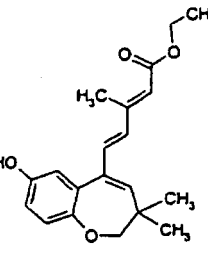
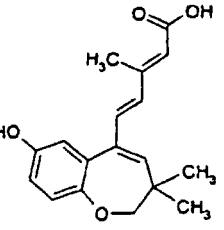
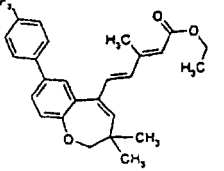
Ej.	Fórmula química	Nomenclatura
34A		<p>Etiléster de ácido (2E,4E)-5-(espiro[(7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[b]-oxepin)-3,1'-ciclohexano]-5-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico</p>

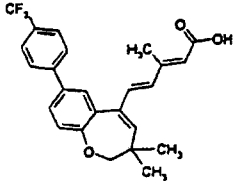
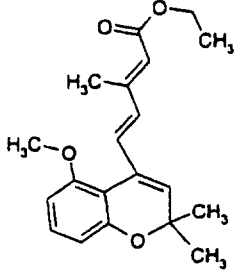
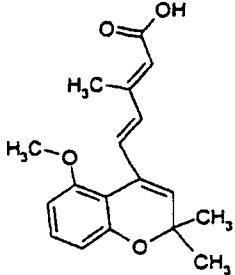
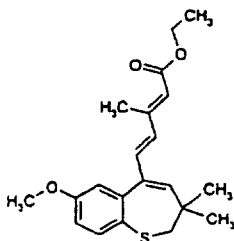
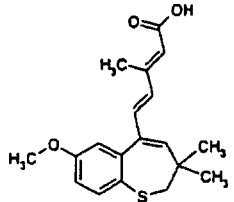
34B		Ácido (2E,4E)-5-(espiro[(7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[b]-oxepin)-3,1'-ciclohexano]-5-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico
35A		Etiléster de ácido (2E,4E)-5-(7-etil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b]-oxepin-5-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico.
35B		Ácido (2E,4E)-5-(7-etil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b]-oxepin-5-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico.
36A		Etiléster de ácido (2E,4E)-5-(7-(4-metoxifenil)-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b]-oxepin-5-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico.
36B		Ácido (2E,4E)-5-(7-(4-metoxifenil)-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b]-oxepin-5-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico.

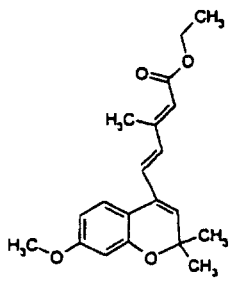
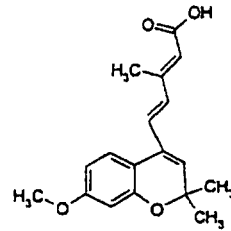
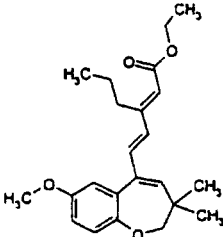
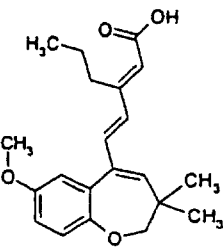
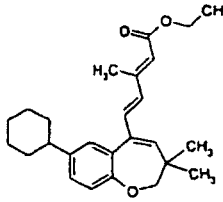
37A		Etiléster de ácido (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-3-metil-5-(3,3,7,8-tetrametil-2,3-dihidrobenzo[b]-oxepin-5-il)penta-2,4-dienoico.
37B		Ácido 3-metil-5-(3,3,7,8-tetrametil-2,3-dihidrobenzo[b]-oxepin-5-il)penta-2,4-dienoico.
38A		Etiléster de ácido (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-[8-(4-fluorofenil)-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b]-oxepin-5-il]-3-metilpenta-2,4-dienoico.
38B		Ácido (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-[8-(4-fluorofenil)-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b]-oxepin-5-il]-3-metilpenta-2,4-dienoico.
39A		Etiléster de ácido (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(8-metoxi-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b]-oxepin-5-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico.

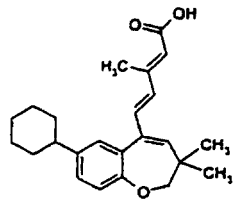
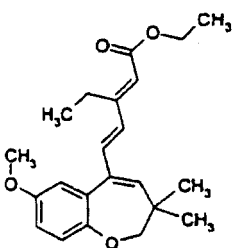
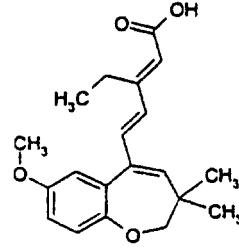
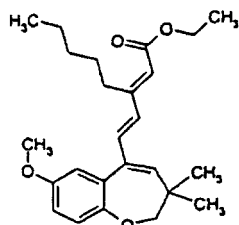
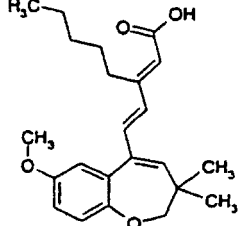
39B		Ácido (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(8-metoxi-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b]-oxepin-5-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico.
40A		Etiléster de ácido (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(7-isopropil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b]-oxepin-5-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico.
40B		Ácido (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(7-isopropil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b]-oxepin-5-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico.
41		Etiléster de ácido (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(7-metoxi-3-pentil-2,3-dihidrobenzo[b]-oxepin-5-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico.
42A		Etiléster de ácido (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(3,3-dimetil-7-trifluorometoxi-2,3-dihidrobenzo[b]-oxepin-5-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico.

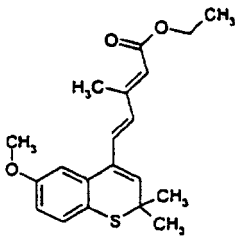
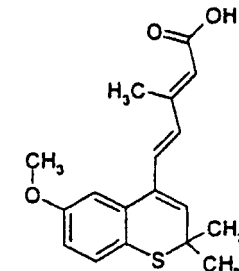
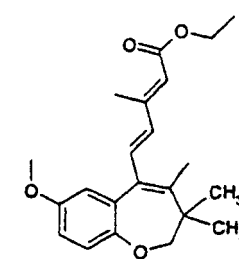
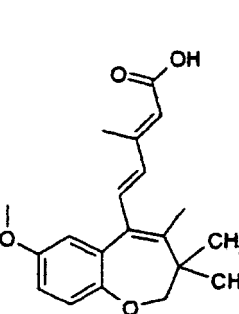
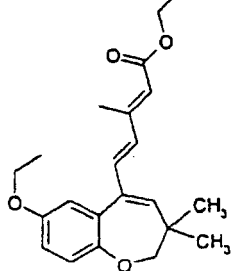
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

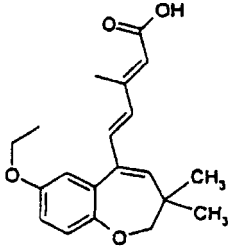
42B		<p>Ácido (2E,4E)-5-(3,3-dimetil-7-trifluorometoxi-2,3-dihidrobenzo[b]-oxepin-5-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico.</p>
43A		<p>Etiléster de ácido (2E,4E)-3-etil-5-(7-metoxi-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b]-oxepin-5-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico.</p>
43B		<p>Ácido (2E,4E)-3-etil-5-(7-metoxi-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b]-oxepin-5-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico.</p>
44A		<p>Etiléster de ácido (2E,4E)-5-(7-hidroxi-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b]-oxepin-5-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico.</p>
44B		<p>Ácido (2E,4E)-5-(7-hidroxi-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b]-oxepin-5-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico.</p>
45A		<p>Etiléster de ácido (2E,4E)-5-[3,3-dimetil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b]-oxepin-5-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico.</p>

45B		Ácido (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-[3,3-dimetil-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b]-oxepin-5-il]-3-metilpenta-2,4-dienoico.
46A		Etiléster de ácido (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(5-metoxi-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -cromen-4-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico.
46B		Ácido (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(5-metoxi-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -cromen-4-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico.
47A		Etiléster de ácido (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(7-metoxi-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b]-tiepin-5-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico.
47B		Ácido (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(7-metoxi-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b]-tiepin-5-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico.

48A		Etiléster de ácido (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -cromen-4-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico.
48B		Ácido (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -cromen-4-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico.
49A		Etiléster de ácido (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(7-metoxi-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b]-oxepin-5-il)-3-propilpenta-2,4-dienoico.
49B		Ácido (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(7-metoxi-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b]-oxepin-5-il)-3-propilpenta-2,4-dienoico.
50A		Etiléster de ácido (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(7-ciclohexil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b]-oxepin-5-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico.

50B		Ácido (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(7-ciclohexil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b]-oxepin-5-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico.
51A		Etiléster de ácido (2 <i>Z</i> ,4 <i>E</i> )-3-etil-5-(7-metoxi-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b]-oxepin-5-il)penta-2,4-dienoico.
51B		Ácido (2 <i>Z</i> ,4 <i>E</i> )-3-etil-5-(7-metoxi-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b]-oxepin-5-il)penta-2,4-dienoico.
52A		Etiléster de ácido (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(7-metoxi-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b]-oxepin-5-il)-3-pentilpenta-2,4-dienoico.
52B		Ácido (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(7-metoxi-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b]-oxepin-5-il)-3-pentilpenta-2,4-dienoico.

53A		Etiléster de ácido (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(2,2-Dimetiltiocromen-4-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico.
53B		Ácido (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(2,2-Dimetiltiocromen-4-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico.
54A		Etiléster de ácido (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(7-metoxi-3,3,4-trimetil-2,3-dihidrobenczo[b]-oxepin-5-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico.
54B		Ácido (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(7-metoxi-3,3,4-trimetil-2,3-dihidrobenczo[b]-oxepin-5-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico.
55A		Etiléster de ácido (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-5-(7-etoxi-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenczo[b]-oxepin-5-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico

55B		<p>Ácido (2E,4E)-5-(7-etoxi-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b]-oxepin-5-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico</p>
-----	---	--

Ahora se describirá la invención con referencia al compuesto A.

#### Ejemplo experimental 1

##### *Efecto hipouricémico del compuesto A en voluntarios varones sanos*

Cuarenta y ocho voluntarios varones sanos recibieron oralmente bien EMD o un placebo como administración única en la mañana. Se administraron seis dosis de 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg, 800 mg y 1.200 mg una vez al día. En cada grupo de dosis, 6 sujetos recibieron el compuesto A y 2 sujetos recibieron un placebo. Se midieron las concentraciones de ácido úrico en plasma en todos los grupos de dosis.

En todos los sujetos que recibieron el compuesto A, se observó un descenso dependiente de la dosis de la concentración de ácido úrico en plasma a las 24 horas, en todos los grupos de dosis. La caída de la concentración de ácido úrico en plasma fue del aproximadamente 45% para la dosis analizada más baja (50 mg), observándose el efecto máximo con la dosis de 800 mg (80%). No se observó ningún cambio con el placebo.

Figura 1: Concentración media de ácido úrico en plasma de cada grupo de dosis antes y 24 horas después de la ingestión del fármaco (dosis única) en los sujetos que recibieron el compuesto A.

#### Ejemplo experimental 2

Dieciséis voluntarios varones sanos recibieron oralmente bien EMD o un placebo como administración única en la mañana (Día 1) seguida 3 días después de una administración repetida durante 7 días (día 4 a día 10); se administraron 100 mg y 200 mg una vez al día. En cada grupo de dosis, 6 sujetos recibieron el compuesto A y 2 sujetos recibieron un placebo. No se observó ningún cambio con el placebo.

Figura 2: Concentración media de ácido úrico en plasma por grupo de dosis en función del tiempo y la dosis del fármaco en sujetos que recibieron una administración repetida de compuesto A.

#### Referencias

• "Oxford Textbook of Clinical Nephrology", segunda edición. Editado por A.M., Cameron J.S., Grünfeld J.P., Kerr D.N.S., Ritz E. y Winearls C.G., *Oxford University Press*.

- 6. The patient with chronic interstitial disease
  - 6.4 Uric acid and the kidney. Cameron S. J., Moro F. y Simmonds H. A. 1157-1173.
- 8. The patient with renal stone disease
  - 8.1 Aetiological factors in stone formation. Watts R.W.E.,
    - Uric acid and urate stones, 1333-1334.
  - 8.2 The medical management of stone disease. Sutton R.A.L.
    - Uric acid stones, 1352-1353
- 19.2 Handling of drugs in kidney disease. Carmichael D.J.S.
  - Hyperuricemia, anti-inflammatory agents, 2671-2672

## ES 2 272 926 T3

- “The Kidney”, de Brenner y Rector

Quinta edición. Editado por Brenner B.M. W.B. Saunders Company.

- 5 - 15. Renal handling of organic anions and cations and renal excretion on uric acid. Sica D.A., Schoolwerth A.C.  
Urate transport 613-617.
- 10 - 28. Acute renal failure. Brady H.R., Brenner B.M., Lieberthal W.  
Acute tubule necrosis. 1204-1207  
Intrinsic renal azotemia, prevention. 1232
- 15 - 31. Secondary glomerular diseases. Adler S.G., Cohen A.H., Glasscock R.J.  
Medications, immunizations, and allergens. 1563-1566.
- 20 - 33. Tubulointerstitial Diseases. Kelly C.J., Neilson E.G.  
Acute interstitial nephritis. 1661-1665.  
Chronic interstitial nephritis, uric acid nephropathy. 1669
- 25 - 34. Toxic Nephropathy. Cronin R., Henrich W.L, Nephrotoxicity of tumor cell lysis 1692
- 40. Nephrolithiasis. Asplin J.R., Favus M.J., Coe F.L.  
Hyperuricosuria 1912-1915  
Uric acid stones. 1922-1924

- “Renal Pathology with Clinical and Functional Correlations”

2ª edición. Editado por Tisher C.C., Brenner B. J.B. Lippincott Company.

- 35 - 45. Urate and Uric Acid Nephropathy, Cystinosis, and Oxalosis. Chonko A.M., Richardson W.P.  
40 Urate and uric acid nephropathy. 1413-1423

- “Rheumatology”

45 Editado por Klippel J. H., Dieppe P.A., Brooks p. Carette S., Dequeker J., Gerber L.H., Hazleman B.L., Keat A.C.S., Kimberly R.P., Liang M.H., Maini R.N., van de Putte L., Sturrock R.D., Urowitz M.B., Wollheim F.A., Kimberly R.P., Zvaifler N.J. Mosby.

Parte 7: Disorders of Bone, Cartilage and Connective Tissue. Dequeker J., van de Putte L.

- 50 - 12. Crystal arthropathies: Gout. Cohen M. G. y Emmerson B. T. 12.1-12.16.

Parte 8: Management of Rheumatic Disease. Brooks P.M. y Gerber L.H.

- 55 - Pharmacologic approaches, NSAIDs. Brooks P., 10.1-10.6.  
- Pharmacologic approaches, Systemic corticosteroids in rheumatology. Kirwan J.R. 11.1-11.6.  
- Pharmacological approaches, Antihyperuricemics. Emmerson B.T. 15.1-15.5.

60 • “Principles of Internal Medicine”, de Harrison

XIV edición, editado por Fauci A.S., Martin J.B., Braunwald E., Kasper D.L., Isselbacher K.J., Hauser S.L., Wilson J.D., Longo D.L. McGraw-Hill.

65 Parte décima: Disorders of the Kidney and Urinary Tract

- 270: Acute renal failure. Brady H.R., Brenner B.M. 1504-1513

## ES 2 272 926 T3

- 271: Chronic renal failure. Lazarus J.M., Brenner B.M. 1513-1520
- 276: Tubulointerstitial diseases of the kidney. Brenner B.M., Levy E., Hostetter T.H., 1553-1556.

5 Parte décimo tercera: Endocrinology and Metabolism

- Apartado 2: Disorders of Intermediary Metabolism

344: Gout and other disorders of purine metabolism. Wortmann R.L., 2158-2166.

10

- “The Pharmacological Basis of Therapeutics”, de Goodman y Gilman

Novena edición, editado por Hardman J.G., Limbird L.E., Molinoff P.B., Ruddon R.W., Goodman Gilman A. McGraw-Hill.

15

Apartado IV, Autacoïds; Drug Therapy of Inflammation

- 27. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of goat. Insel P.A.

20

Drug employed in the treatment of gout 647-650;

Uricosuric agents 650-653.

25

Treatment of gout and hyperuricemia 653-655.

- Terkeltaub R.A. “Gout: Clinical Practice”. *N. Engl. J. Med* 2003; 349: 1647-55

30

• Watanabe S., Kang D-H, Feng L., Nakagawa T., Kanellis J., Lan H., Mazzali M., Johnson R. J. “Uric Acid, Hominoid Evolution, and the Pathogenesis of Salt-Sensitivity. Hypertension” 2002; 355-360.

35

40

45

50

55

60

65

## REIVINDICACIONES

5 1. El uso de un derivado de ácido pentadienoico de fórmula (I) para la preparación de un medicamento destinado a la prevención o al tratamiento de hiperuricemia y/o uno o varios trastornos o enfermedades asociados y/o a la reducción del nivel de ácido úrico en suero de un sujeto.



15 en la que:

X representa O o S;

A representa bien el radical divalente  $-(CH_2)_s-CO-(CH_2)_t-$  o el radical divalente  $-(CH_2)_s-CR_3R_4-(CH_2)_t-$

20 en cuyos radicales  $s = t = 0$ , o uno cualquiera de  $s$  y  $t$  tiene un valor 0 y el otro tiene un valor 1;

$R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo( $C_{1-15}$ );

25  $R_1$  y  $R_2$  representan independientemente la cadena Z definida más abajo; un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo ( $C_{1-18}$ ); un grupo alquenoilo( $C_{2-18}$ ); un grupo alquinilo( $C_{2-18}$ ); un grupo arilo( $C_{6-10}$ ) opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, por un grupo alquilo( $C_{1-5}$ ) opcionalmente halogenado o por un grupo alcoxilo( $C_{1-5}$ ) opcionalmente halogenado; un grupo heteroarilo( $C_{4-12}$ ) mono- o bicíclico que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N y S que está opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, por un grupo alquilo( $C_{1-5}$ ) opcionalmente halogenado o por un grupo alcoxilo( $C_{1-5}$ ) opcionalmente halogenado;

30  $R_3$  y  $R_4$  toman independientemente uno cualquiera de los significados ofrecidos anteriormente para  $R_1$  y  $R_2$ , con la excepción de la cadena Z; o

35  $R_3$  y  $R_4$  forman juntos una cadena de alquilenilo( $C_{2-6}$ ) opcionalmente sustituida por un átomo de halógeno o por un alcoxilo( $C_{1-5}$ ) opcionalmente halogenado;

40 R se selecciona entre un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo carboxilo; un grupo alcoxycarbonilo( $C_{1-18}$ ) opcionalmente halogenado; un grupo  $R_a-CO-NH-$  o un grupo  $R_aR_bN-CO-$  [representando  $R_a$  y  $R_b$  independientemente alquilo( $C_{1-18}$ ) opcionalmente halogenado; un átomo de hidrógeno; arilo( $C_{6-10}$ ) o aril( $C_{6-10}$ )alquilo ( $C_{1-5}$ ) (estando las partes arilo opcionalmente sustituidas por un átomo de halógeno, por un grupo alquilo( $C_{1-5}$ ) opcionalmente halogenado o por un grupo alcoxilo( $C_{1-5}$ ) opcionalmente halogenado); cicloalquilo( $C_{3-12}$ ) opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, por un grupo [sic] alquilo( $C_{1-5}$ ) opcionalmente halogenado o por un grupo alcoxilo( $C_{1-5}$ ) opcionalmente halogenado]; un grupo alquilo( $C_{1-18}$ ) opcionalmente halogenado; un grupo alcoxilo( $C_{1-18}$ ) opcionalmente halogenado; y arilo( $C_{6-10}$ ), aril( $C_{6-10}$ )alquilo( $C_{1-5}$ ), ariloxilo( $C_{6-10}$ ), cicloalquilo( $C_{3-12}$ ), cicloalquenoilo ( $C_{3-12}$ ), cicloalquiloxilo( $C_{3-12}$ ) o cicloalquenoiloxilo( $C_{3-12}$ ), estando las partes arilo, cicloalquilo y cicloalquenoilo opcionalmente sustituidas por un átomo de halógeno, por un alquilo( $C_{1-5}$ ) opcionalmente halogenado o por un alcoxilo ( $C_{1-5}$ ) opcionalmente halogenado; -OH;

45 p representa 0, 1, 2, 3 ó 4;

50 Z representa el radical:



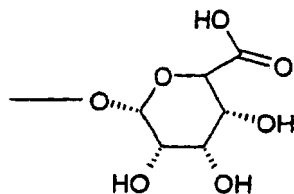
60 en el que n es 1 ó 2;

65 Los grupos  $R'$  representan independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo( $C_{1-5}$ ); un grupo arilo ( $C_{6-10}$ ) opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, por un grupo alquilo( $C_{1-5}$ ) opcionalmente halogenado o por un grupo alcoxilo( $C_{1-5}$ ) opcionalmente halogenado; o un grupo heteroarilo( $C_{4-12}$ ) mono- o bicíclico que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N y S que está opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, por un grupo alquilo( $C_{1-5}$ ) opcionalmente halogenado o por un grupo alcoxilo( $C_{1-5}$ ) opcionalmente halogenado;

## ES 2 272 926 T3

Y representa -OH; alcoxilo(C<sub>1-5</sub>); o el grupo -NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub> (representado R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> independientemente un átomo de hidrógeno; alquilo(C<sub>1-5</sub>); cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>) opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, por un alquilo(C<sub>1-5</sub>) opcionalmente halogenado o por un alcoxilo(C<sub>1-5</sub>) opcionalmente halogenado; arilo(C<sub>6-10</sub>) opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, por un grupo alquilo(C<sub>1-5</sub>) opcionalmente halogenado o por un grupo alcoxilo(C<sub>1-5</sub>) opcionalmente halogenado;

o Y representa ácido glucónico



entendiéndose que uno o uno solo entre R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representa la cadena Z;

y sus sales farmacéuticamente aceptables con ácidos o bases, o ésteres.

2. El uso según la reivindicación 1, **caracterizado** porque A representa el radical divalente -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>- en el que s, t, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son según lo definido en la reivindicación 1.

3. El uso según la reivindicación 1, **caracterizado** porque:

X representa O;

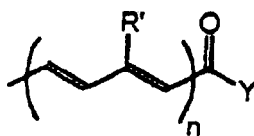
A representa -CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>- o -CH<sub>2</sub>-CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>-, estando el grupo metileno no sustituido enlazado a X;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan independientemente Z; H; alquilo(C<sub>1-15</sub>); alqueno(C<sub>1-15</sub>); o fenilo opcionalmente sustituido por alquilo(C<sub>1-5</sub>), alcoxilo(C<sub>1-5</sub>), un átomo de halógeno o -CF<sub>3</sub>;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> toman independientemente uno cualquiera de los significados ofrecidos anteriormente para R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, con la excepción de Z;

R se selecciona entre alquilo(C<sub>1-9</sub>); alcoxilo(C<sub>1-5</sub>); fenilo o fenilcarbonilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, alquilo(C<sub>1-5</sub>), alcoxilo(C<sub>1-5</sub>), -CF<sub>3</sub> o -OCF<sub>3</sub>; un átomo de halógeno; -CF<sub>3</sub> y -OCF<sub>3</sub>;

Z representa el radical:



en el que n representa 1; y

R' representa alquilo(C<sub>1-5</sub>) o arilo(C<sub>6-10</sub>).

4. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que:

X representa O;

A representa -CH<sub>2</sub>-CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>-, estando el grupo metileno no sustituido enlazado a X;

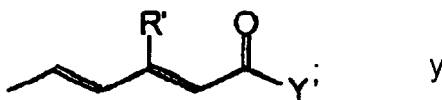
R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan independientemente Z; un átomo de hidrógeno o alquilo(C<sub>1-5</sub>);

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> toman independientemente uno cualquiera de los significados ofrecidos anteriormente para R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, con la excepción de Z;

# ES 2 272 926 T3

Z representa:

5



y

R' representa metilo o fenilo.

10

5. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R<sub>1</sub> representa Z.

6. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno.

15

7. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que Y es un alcoxilo(C<sub>1-5</sub>).

8. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que: Y representa -OH; alcoxilo(C<sub>1-5</sub>); o -NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, siendo R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> según lo definido en la reivindicación 1.

20

9. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R' es metilo.

10. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R es alcoxilo(C<sub>1-5</sub>).

25

11. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que p representa 0, 1 ó 2.

12. El uso según la reivindicación 1, en el que:

[X representa O;

30

A representa -CH<sub>2</sub>-CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>-, estando el grupo metileno no sustituido enlazado a X;

R<sub>1</sub> es Z y R<sub>2</sub> es H;

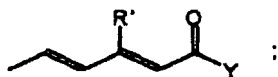
35

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan independientemente un grupo alquilo(C<sub>1-5</sub>);

R es un alcoxilo(C<sub>1-5</sub>);

Z representa:

40



45

en el que R' representa metilo o fenilo; e y representa alcoxilo(C<sub>1-5</sub>).

13. El uso según la reivindicación 1, en el que dicho derivado se selecciona del grupo constituido por:

50

- ácido (2E,4E)-5-(2-pentil-2H-1-benzopiran-3-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico;

- ácido (2Z,4E)-5-(2-pentil-2H-1-benzopiran-3-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico;

- ácido (2E,4E)-5-(2,2-dimetil-6-metoxi-2H-1-benzopiran-3-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico;

55

- ácido (2E,4E)-5-(2H-1-benzopiran-3-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico;

- ácido (2E,4E)-5-(2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-3-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico;

60

- ácido (2Z,4E)-5-(2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-3-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico;

- ácido (2E,4E)-5-[2-(non-6-enil)-2H-1-benzopiran-3-il]-3-metil-penta-2,4-dienoico;

- ácido (2E,4E)-5-(4-fenil-2H-1-benzopiran-3-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico;

65

- ácido (2E,4E)-5-(6-nonil-2H-1-benzopiran-3-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico;

- ácido (2E,4E)-5-(6-fenil-2H-1-benzopiran-3-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico;

## ES 2 272 926 T3

- ácido (2E,4E)-5-(2-nonil-2H-1-benzopiran-3-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico;
- ácido (2E,4E)-5-(4-metil-2H-1-benzopiran-3-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico;
- 5 - ácido (2Z,4E)-5-(2H-1-benzopiran-3-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico;
- ácido (2E,4E)-5-(2-undecanil-2H-1-benzopiran-3-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico;
- ácido (2E,4E)-5-(2-fenil-2H-1-benzopiran-3-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico;
- 10 - ácido (2E,4E)-5-(5-metil-2,3-dihidrobenzoxepin-4-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico;
- ácido (2E,4E)-5-(3,3-dimetil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzoxepin-5-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico; y [sic]
- 15 - ácido (2E,4E)-5-(2,3-dihidrobenzoxepin-4-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico;
- ácido (2E,4E)-5-(3,3-dimetil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzoxepin-5-il)-3-fenil-penta-2,4-dienoico;
- ácido (2Z,4E)-5-(3,3-dimetil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzoxepin-5-il)-3-fenil-penta-2,4-dienoico;
- 20 - ácido (2Z,4E)-5-(3,3-dimetil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzoxepin-5-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico;
- ácido (2E,4E)-5-(3,3-dimetil-7,8-dimetoxi-2,3-dihidrobenzoxepin-5-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico;
- 25 - ácido (2E,4E)-5-(3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzoxepin-5-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico;
- ácido (2E,4E)-5-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-7-(para-cloro-benzoil)benzoxepin-5-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico;
- ácido (2E,4E)-5-(3,3-dimetil-7-cloro-2,3-dihidrobenzoxepin-5-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico;
- 30 - ácido (2E,4E)-5-(3,3-dimetil-7,8-dicloro-2,3-dihidrobenzoxepin-5-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico;
- ácido (2E,4E)-5-(3,3-dimetil-7-bromo-2,3-dihidrobenzoxepin-5-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico;
- 35 - ácido (2E,4E)-5-(3,3-dimetil-7-fluoro-8-cloro-2,3-dihidrobenzoxepin-5-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico;
- ácido (2E,4E)-5-(3,3-dimetil-7-fluoro-2,3-dihidrobenzoxepin-5-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico;
- ácido (2E,4E)-5-(3,3-dimetil-7-trifluorometil-2,3-dihidrobenzoxepin-5-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico;
- 40 - ácido (2E,4E)-5-(3,3-dimetil-7-fenil-2,3-dihidrobenzoxepin-5-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico;
- ácido (2E,4E)-5-(3,3,7-trimetil-2,3-dihidrobenzoxepin-5-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico;
- 45 - ácido (2E,4E)-5-(3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzoxepin-5-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico;
- ácido (2E,4E)-5-(9-metoxi-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzoxepin-5-il)-3-metil-penta-2,4-dienoico;

y sus ésteres farmacéuticamente aceptables.

50

14. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que las enfermedades asociadas con la hiperuricemia a tratar comprenden una o varias de las siguientes: gota, artritis inflamatoria aguda, deposición topácea de cristales de urato en y alrededor de las articulaciones, artritis crónica, deposición de cristales de urato en el parénquima renal, urolitiasis y enfermedad renal relacionada, también denominada nefropatía gotosa.

55

15. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que la hiperuricemia a tratar comprende hiperuricemia primaria y secundaria, tal como la hiperuricemia relacionada con fármacos (p.ej.: con diuréticos, inmunosupresores de agentes citotóxicos) o hiperuricemia relacionada con diversas condiciones médicas (p.ej., nefropatías, trastornos mieloproliferativos, condiciones asociadas con la resistencia a la insulina y los trasplantes).

60

16. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para preparar medicamentos para sujetos que tienen niveles de ácido úrico en suero, antes del tratamiento, iguales o mayores de 7 mg/dl (420% m/l).

65

17. El uso según la reivindicación 16, en el que las condiciones a tratar son gota o cualquier condición surgida por niveles elevados de ácido úrico en las articulaciones o el riñón, o un nivel en suero mayor de 9 mg/dl (530  $\mu$ moles/l).

18. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para preparar un medicamento adecuado para administrar el derivado de ácido 2,4-pentadienoico de fórmula (I) por vía oral.

## ES 2 272 926 T3

19. El uso según una de las reivindicaciones 1 a 18 para preparar un medicamento destinado a la administración de una cantidad eficaz de ácido 2,4-pentadienoico o un derivado según la fórmula (I) una vez o dos veces al día.

5 20. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en el que la cantidad de dicho derivado de ácido pentadienoico es sustancialmente menor que la cantidad necesaria de derivado relevante usada en el tratamiento de la dislipidemia, la aterosclerosis y la diabetes.

21. El uso según la reivindicación 20, en el que dicha cantidad es al menos un 50% menor.

10 22. El uso según la reivindicación 21, en el que dicha cantidad es al menos un 90% menor.

23. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en el que la cantidad de dicho derivado de ácido pentadienoico es de 0,15 a 4 mg/kg de peso corporal humano.

15 24. El uso según la reivindicación 23, en el que dicha cantidad es de 0,3 a 1,0 mg/kg de peso corporal humano.

20 25. El uso según una de las reivindicaciones 1 a 24, en el que dicho derivado es ácido (2*E*, 4*E*)-5-(3,3-dimetil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzo-xepin-5-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico, o sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, entre los que está su etiléster.

25 26. Nuevas composiciones médicas para el tratamiento de la hiperuricemia y/o los trastornos o las enfermedades anteriormente mencionados y/o para reducir los niveles de ácido úrico en suero que comprenden, en un vehículo aceptable para un ser humano, una cantidad eficaz de al menos un derivado de ácido 2,4-pentadienoico según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, siendo la cantidad eficaz en una dosis para una administración de un día para un adulto de 0,15 a 4 mg/kg de un cuerpo humano.

27. Composiciones médicas según la reivindicación 26, en las que dicha cantidad eficaz es de 0,3 a 1,0 mg/kg de un cuerpo humano.

30 28. Composiciones médicas según la reivindicación 26 ó 27 formuladas para una administración oral.

35 29. Un medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 26 a 28, en el que dicho derivado es ácido (2*E*, 4*E*)-5-(3-dimetil-7-metoxi-2,3-dihidrobenzo-xepin-5-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico, o sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, entre los que está su etiléster.

40

45

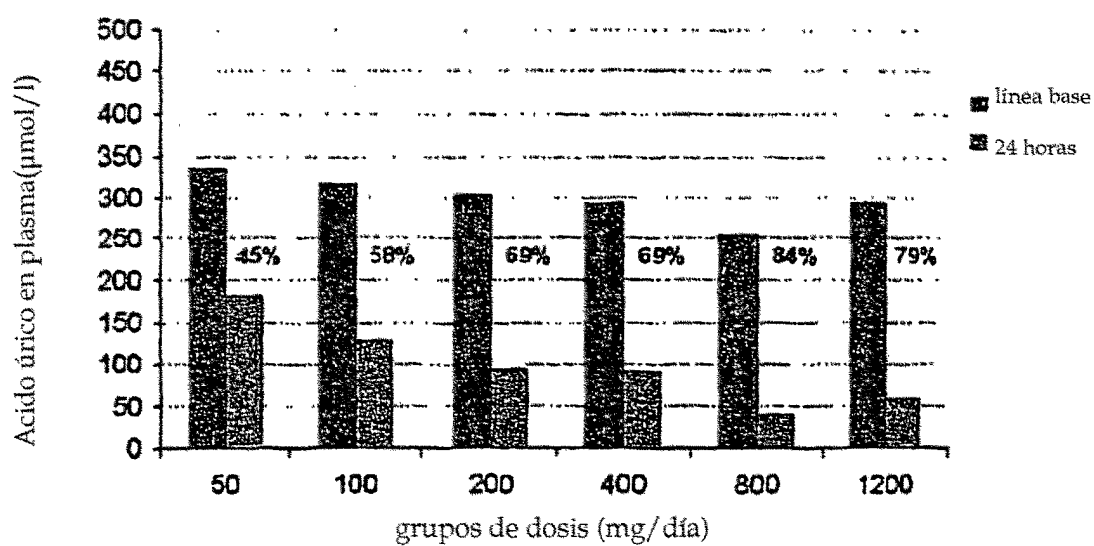
50

55

60

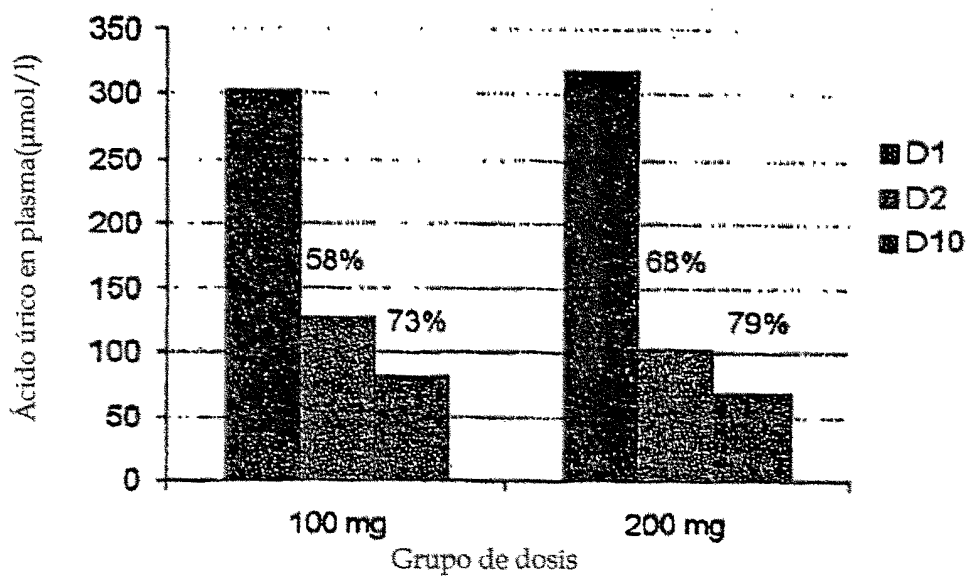
65

**CONCENTRACIÓN DE ÁCIDO ÚRICO EN PLASMA 24 DESPUÉS  
DE UNA ÚNICA ADMINISTRACIÓN DE COMPUESTO**



**FIG. 1**

CONCENTRACIÓN DE ÁCIDO ÚRICO EN PLASMA 24 HORAS DESPUÉS DE UNA ADMINISTRACIÓN REPETIDA DE COMPUESTO



**FIG. 2**