

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 921**

51 Int. Cl.:
A61P 21/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **98310510 .7**
96 Fecha de presentación: **21.12.1998**
97 Número de publicación de la solicitud: **0927555**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.07.1999**

54 Título: **USO DE INHIBIDORES DE LA CICLOOXIGENASA-2 PARA EL TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE TUMORES, TRASTORNOS RELACIONADOS CON TUMORES Y CAQUEXIA.**

30 Prioridad:
24.12.1997 JP 35449997
28.01.1998 JP 1530698
21.07.1998 JP 20490798
24.09.1998 JP 26944498

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.01.2012

73 Titular/es:
Daiichi Sankyo Company, Limited
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku
Tokyo, JP

72 Inventor/es:
Kurakata, Shinichi;
Hanai, Masaharu;
Kanai, Saori y
Kimura, Tomio

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 372 921 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

Uso de inhibidores de la ciclooxigenasa-2 para el tratamiento y prevención de tumores, trastornos relacionados con tumores y caquexia

5 La presente invención se refiere al uso de ciertos compuestos, específicamente inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (en lo sucesivo denominados "inhibidores de la COX-2") para el tratamiento y la prevención de tumores y trastornos relacionados con tumores y caquexia.

10 La caquexia es una enfermedad sistémica cuyos principales síntomas son pérdida progresiva de peso, anemia, edema, pérdida del apetito etc. Se puede producir como efecto secundario de ciertas enfermedades crónicas, tales como tumores malignos, tuberculosis, diabetes, enfermedades hematológicas, enfermedades endocrinas, infecciones y síndrome de deficiencia inmunitaria adquirida. Cuando la caquexia se produce como resultado de la presencia de un tumor maligno, incluso cuando la administración de fármacos antitumorales al paciente con un tumor maligno es eficaz y se experimentan efectos antitumorales, normalmente la caquexia no mejora por los efectos adversos, tales como la mielotoxicidad que puede deberse al fármaco antitumoral.

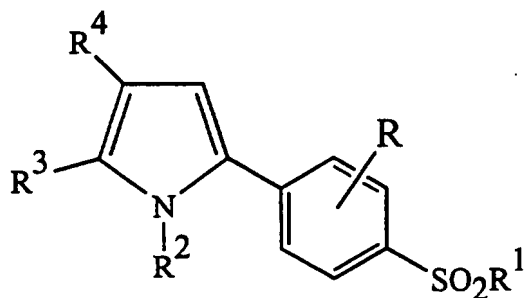
El tratamiento de la caquexia suele ser muy difícil por los motivos siguientes:

15 Dado que la fuerza de un paciente se ve considerablemente reducida a medida que la caquexia progresa, se hace imposible continuar el tratamiento usando fármacos antitumorales (que generalmente muestran un nivel elevado de toxicidad) y, por tanto, se convierte en un obstáculo para el tratamiento del tumor maligno.

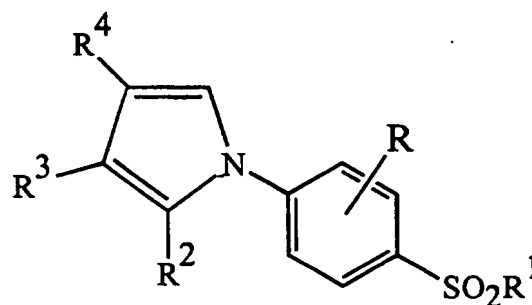
A menudo se administran suplementos nutricionales con el fin de tratar los síntomas de caquexia. No obstante, esto con frecuencia potencia el progreso del tumor maligno y puede acortar el tiempo de supervivencia del paciente.

20 En la actualidad, no se ha establecido ningún tratamiento satisfactorio para la caquexia y existe la creciente necesidad de agentes que alivien los síntomas de la caquexia.

25 Se sabe que los compuestos de fórmula (I) o (II), expuestos más adelante, que, con otros compuestos determinados, son los ingredientes activos de las composiciones de la presente invención, inhiben de forma selectiva la ciclooxigenasa-2 (COX-2). Asimismo, se sabe que inhiben la producción de citocinas inflamatorias (en particular IL-1 y TNF- α), inhiben la producción de leucotrienos (particularmente LTB₄), inhiben la resorción ósea y tienen efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos (publicación de patente europea n° 799 823A).



(I)



(II)

Antes no se sabía que estos compuestos puedan usarse para el tratamiento o la prevención de la caquexia.

30 Asimismo, aunque se sabe que otros ingredientes activos determinados empleados en la presente invención, a saber los compuestos de fórmula (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) y (XIV) tienen actividad inhibidora selectiva contra la ciclooxigenasa 2, un efecto inhibidor sobre la producción de citocinas inflamatorias (en particular IL-1 y TNF- α), una acción inhibidora sobre la producción de leucotrienos (particularmente LTB₄), una acción inhibidora sobre la resorción ósea, una acción analgésica, una acción antiinflamatoria y una acción antipirética [número de publicación internacional WO95/00501, J. Med. Chem., 40, 1347 (1997), número de publicación internacional WO94/13635, Pharmacology, 55, 44 (1997), Prostaglandins, 47, 55 (1994), número de publicación japonesa Hei 9-52882, Jpn. J. Pharmacol., 67,305 (1995), Inflamm Res., 47, Suppl. 3, S257 (1997), J. Med. Chem., 38, 4570 (1995), patente de EE.UU. n° 5 474 995, patente europea n° 863 134 y publicación de patente internacional n° WO 98/06708], anteriormente no se había divulgado que estos efectos tuvieran un efecto contra la caquexia.

40 A partir de estudios epidemiológicos se sabe que la ingesta de AINE (fármacos antiinflamatorios no esteroideos, que

son inhibidores de la COX-1 y la COX-2), el más frecuente de los cuales es la aspirina, y la incidencia de cáncer de colon tienen una correlación inversa. Además, se han dado a conocer muchos informes indicativos de que los AINE, tales como aspirina y sulindac, han mostrado actividad inhibitoria de la metástasis tumoral y la carcinogénesis en estudios preclínicos. Algunos AINE se han usado en estudios clínicos para la prevención de la carcinogénesis de colon.

No obstante, dado que los AINE convencionales no son selectivos de la COX-1 o la COX-2, la aparición de efectos adversos es inevitable.

Por tanto, sería deseable descubrir un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (inhibidor selectivo de la COX-2) para uso como agente antitumoral que tiene un nivel bajo de efectos adversos.

Entre los inhibidores selectivos de la COX-2, se sabe que la MF-tricíclica [Oshima, M. y col. "Suppression of Intestinal Polyposis in APC Δ 716 Knockout Mice by Inhibition of Cyclooxygenase 2 (COX-2)", *Cell*, 87, 803-809 (1996)] y celecoxib (Reddy, R.S. y col. "Evaluation of Cyclooxygenase-2 Inhibitor for Potential Chemopreventive Properties in Colon Carcinogenesis", *Cancer Res.*, 56, 4566-4569 (1996)] inhiben la aparición de poliposis colónica experimental, y que SC-58125 exhibe efectos inhibidores del crecimiento contra ciertos tipos de líneas celulares de cáncer de colon humano (Sheng, H. y col. "Inhibition of Human Colon Cancer Cell Growth by Selective Inhibition of Cyclooxygenase-2", *J. Clin. Invest.*, 99, 2254-2259 (1997)).

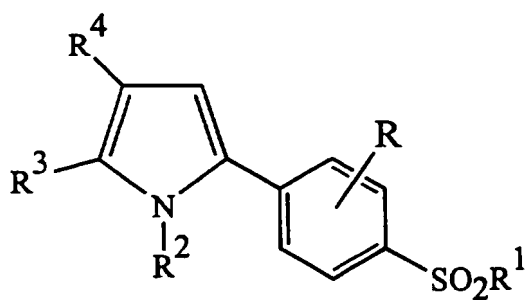
No obstante, en el caso del primero, el sistema experimental usado no es un modelo de un cáncer de colon establecido y los compuestos solamente son capaces de prevenir la aparición de poliposis en el estadio preliminar de cáncer de colon.

Por otro lado, con respecto al último, la única línea celular de cáncer de colon en la que se han observado efectos inhibidores del crecimiento contra líneas celulares de cáncer de colon humano es una línea celular que expresa ciclooxigenasa-2 (línea celular de cáncer de colon humano HCA-7) y se ha divulgado que las líneas celulares del cáncer de colon que no exhiben actividad inhibitoria del crecimiento tumoral (HCT-116) *in vitro* no exhiben efectos inhibidores del crecimiento tumoral *in vivo*. Por tanto, si los efectos inhibidores del crecimiento tumoral inducidos por el inhibidor de la COX-2 se expresan o no *in vivo* depende de la sensibilidad de las líneas celulares de cáncer de colon usadas contra la actividad inhibitoria del crecimiento celular inducida por el inhibidor de la COX-2 *in vitro*. Por tanto, es improbable que los efectos inhibidores del crecimiento tumoral de los inhibidores de la COX-2 *in vivo* se observarían contra otros diversos tipos de cáncer, especialmente los tipos de cáncer, incluidos los cánceres de colon, que son resistentes a la inhibición inducida por el inhibidor de la COX-2 del crecimiento celular *in vitro* y que no expresan ciclooxigenasa 2.

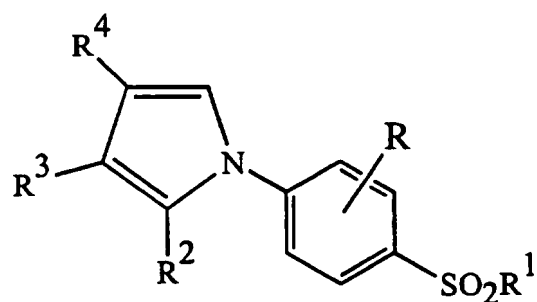
Además, no ha habido ninguna divulgación previa del uso de una combinación de un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 y un derivado de 5-fluorouracilo para la prevención o inhibición del crecimiento tumoral.

Actualmente, los inventores han descubierto que ciertos derivados de 1,2-difenilpirrol y compuestos estrechamente relacionados tienen una actividad excelente para la prevención o inhibición de la caquexia y que estos derivados de 1,2-difenilpirrol son eficaces para el tratamiento o prevención de trastornos relacionados con tumores, solos o en combinación con un derivado de 5-fluorouracilo.

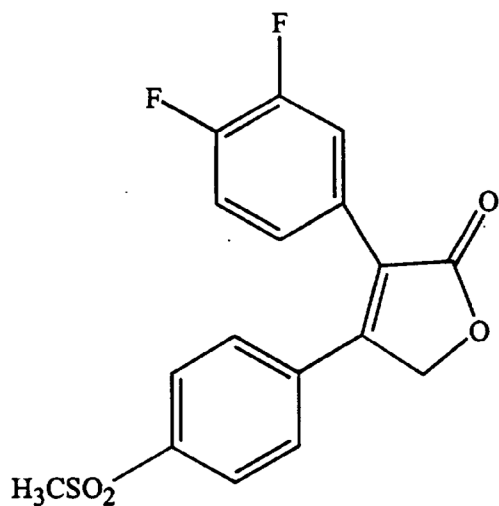
Por tanto, en una primera realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) o (XIV) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la caquexia. Los compuestos se pueden usar para tratar la caquexia en un mamífero, que puede ser un ser humano, que necesite dicho tratamiento o prevención. Los compuestos de la presente invención son compuestos de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) o (XIV):



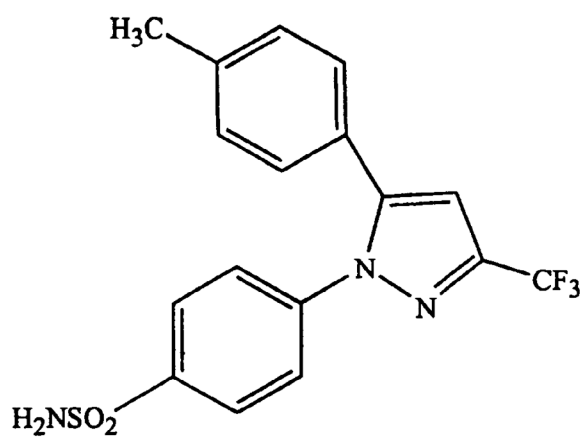
(I)



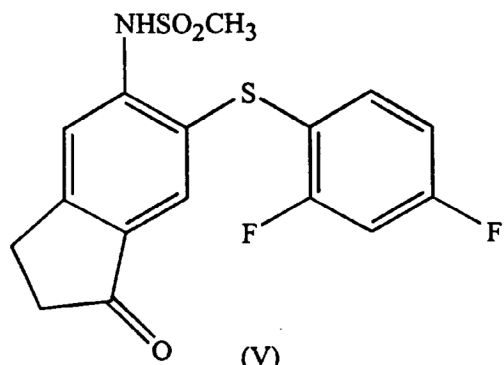
(II)



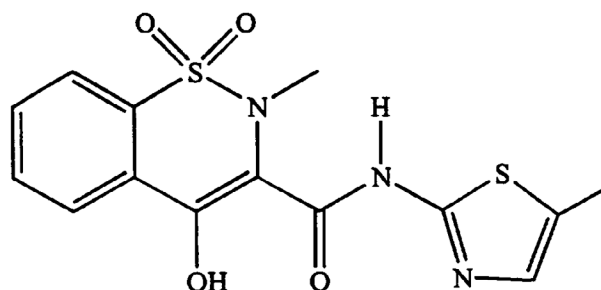
(III)



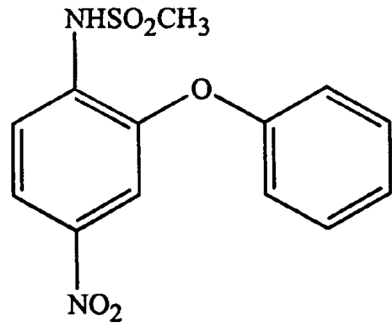
(IV)



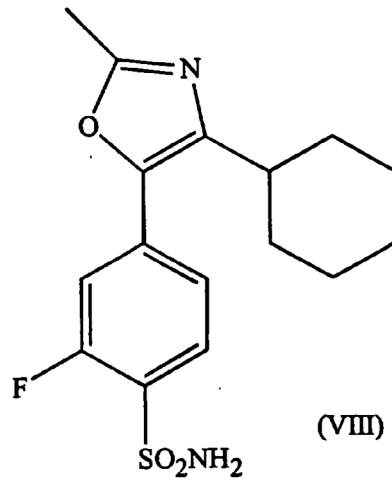
(V)



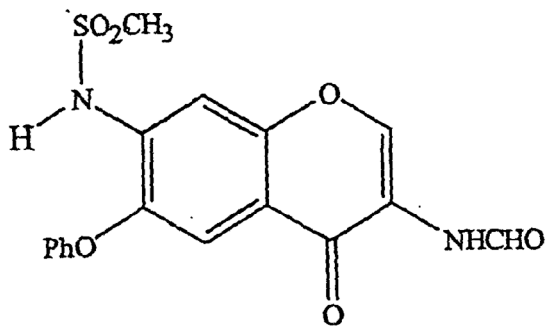
(VI)



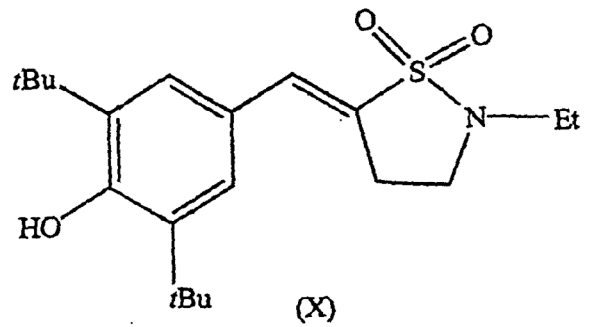
(VII)



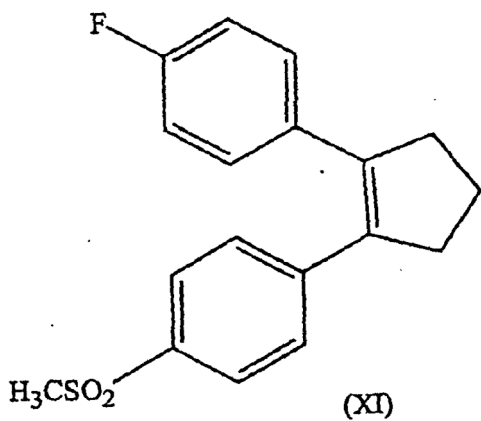
(VIII)



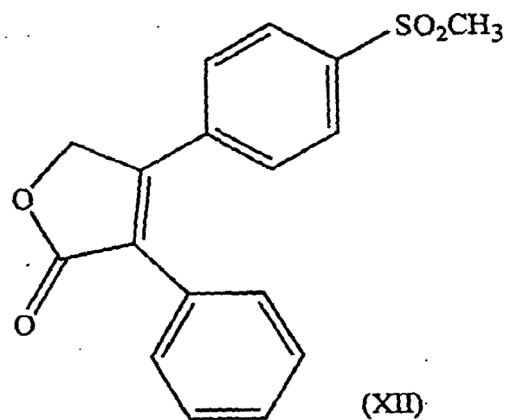
(IX)



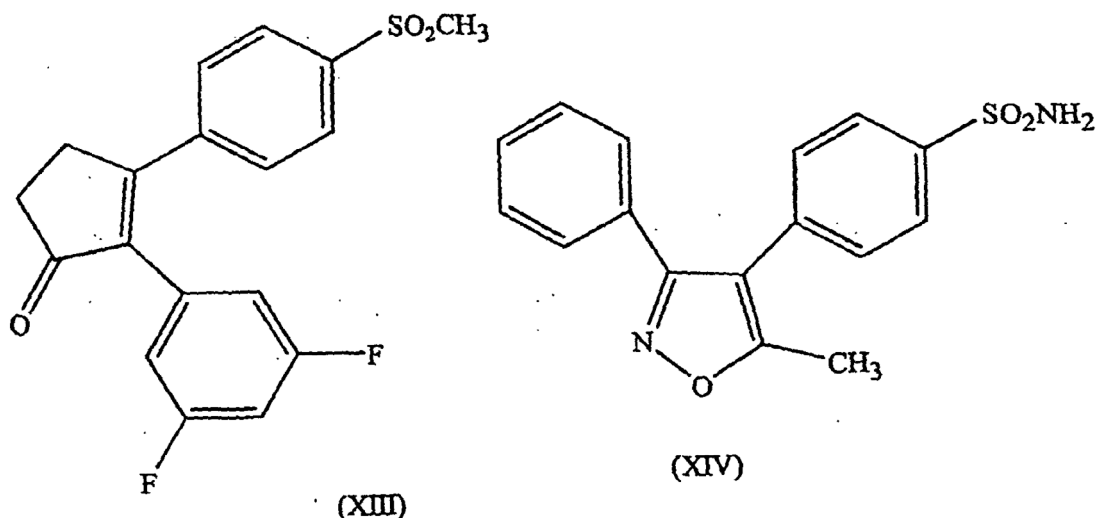
(X)



(XI)



(XII)



en las que

R representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior como se define más adelante;

5 R¹ representa un grupo alquilo inferior como se define más adelante, un grupo amino o un grupo de fórmula -NHR^a (en la que R^a representa un grupo que puede eliminarse *in vivo*);

R² representa un grupo fenilo o un grupo fenilo que está sustituido con al menos uno de los sustituyentes α o los sustituyentes β , que se definen más adelante;

10 R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior como se define más adelante o un grupo alquilo inferior como se define más adelante que está sustituido con al menos uno de los sustituyentes, α ;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior como se define más adelante, un grupo alquilo inferior como se define más adelante que está sustituido con al menos uno de los sustituyentes α , un grupo cicloalquilo, un grupo arilo como se define más adelante o un grupo aralquilo como se define más adelante.

15 dicho grupo arilo es un grupo hidrocarburo aromático carbocíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono en uno o más anillos aromáticos o un grupo tal que está condensado con un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, y el grupo está insustituido o sustituido con al menos uno de los sustituyentes α o de los sustituyentes β :

20 dicho grupo aralquilo es un grupo alquilo inferior, como se define más adelante, que está sustituido por uno o más de los grupos arilo definidos anteriormente;

tBu representa un grupo t-butilo;

Et representa un grupo etilo; y

Ph representa un grupo fenilo;

25 dichos sustituyentes α se seleccionan de grupos hidroxilo, átomos de halógeno, grupos alcoxi inferior como se definen más adelante y grupos alquiltio inferior como se definen más adelante; y

30 dichos sustituyentes β se seleccionan de grupos alquilo inferior como se definen más adelante, grupos alcanoiloxi, grupos mercapto, grupos alcanoiltio, grupos alquilsulfenilo inferior como se definen más adelante, grupos alquilo inferior como se definen más adelante que están sustituidos con al menos uno de los sustituyentes α , grupos cicloalcoxi, grupos haloalcoxi inferior como se definen más adelante y grupos alquilendioxi inferior como se definen más adelante.

dicho grupo alquilo inferior es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

dicho grupo alcoxi inferior es un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

dicho grupo alquiltio inferior es un grupo alquiltio de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

5 dicho grupo alquilsulfinilo inferior es un grupo alquilsulfinilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

dicho grupo haloalcoxi es un grupo alcoxi inferior como se ha definido anteriormente, que está sustituido con al menos un átomo de halógeno;

10 dicho grupo alquilendioxi inferior es un grupo alquilendioxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Además, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para inhibir el crecimiento tumoral en un mamífero en el que dicho tumor es sensible a la actividad inhibidora del crecimiento celular inducida por inhibidor de la COX-2. Los compuestos se pueden usar para tratar o prevenir tumores en un mamífero, que puede ser un ser humano, que necesite dicho tratamiento o prevención.

La presente invención proporciona además también el uso de un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para inhibir la metástasis tumoral en un mamífero en el que dicha metástasis tumoral es sensible a la actividad inhibidora inducida por inhibidor de la COX-2.

20 Clases preferidas de compuestos de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) y (II), en las que:

(1) R representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo metilo, más preferentemente un átomo de hidrógeno,

(2) R¹ representa un grupo metilo, un grupo amino o un grupo acetilamino, más preferentemente un grupo amino o un grupo acetilamino,

25 (3) R² representa un grupo fenilo o un grupo fenilo que está sustituido con al menos uno de los sustituyentes α^1 o de los sustituyentes β^1 , más preferentemente un grupo fenilo o un grupo fenilo que está sustituido con al menos uno de los sustituyentes α^1 o de los sustituyentes β^2 , todavía más preferentemente un grupo fenilo en el que el número de sustituyentes es de 1 a 3,

30 (4) R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo inferior que está sustituido por al menos uno de los sustituyentes α^1 , más preferentemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo inferior sustituido con un átomo de halógeno,

35 (5) R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo de alquilo inferior, un grupo de alquilo inferior que está sustituido con al menos uno de los sustituyentes α , un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo arilo que está sustituido con al menos uno de los sustituyentes α^1 o sustituyentes β^3 , un grupo aralquilo un grupo aralquilo que está sustituido con al menos uno de los sustituyentes α^1 o sustituyentes β^3 , más preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior que está sustituido con al menos uno de los sustituyentes α^2 , un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo arilo que está sustituido con al menos uno de los sustituyentes α^2 o sustituyentes β^4 , un grupo aralquilo o un grupo aralquilo que está sustituido con al menos uno de los sustituyentes α^2 o sustituyentes β^4 .

Dichos sustituyentes α^1 se seleccionan de átomos de halógeno, grupos alcoxi inferior y grupos alquiltio inferior.

Dichos sustituyentes α^2 se seleccionan de grupos hidroxilo, átomos de halógeno y grupos alcoxi inferior.

45 Dichos sustituyentes β^1 se seleccionan de grupos alquilo inferior, grupos mercapto, grupos alcanoliltio, grupos alquilo inferior, que están sustituidos por al menos uno de los sustituyentes α^1 , grupos haloalcoxi inferior y grupos alquilendioxi inferior.

Dichos sustituyentes β^2 se seleccionan de grupos alquilo inferior, grupos mercapto, grupos alcanoliltio, grupos alquilo inferior sustituidos por un átomo de halógeno, grupos haloalcoxi inferior y grupos alquilendioxi inferior.

Dichos sustituyentes β^3 se seleccionan de grupos alquilo inferior, grupos alquilo inferior que están sustituidos por al menos uno de los sustituyentes α , y grupos cicloalquilo.

50 Dichos sustituyentes β^4 se seleccionan de grupos alquilo inferior, grupos alquilo inferior que están sustituidos por un átomo de halógeno y grupos cicloalquilo.

En los compuestos de fórmula (I) y (II), en los que R, R³, el sustituyente α o el sustituyente α^1 o el sustituyente α^2 representa un átomo de halógeno, o en los que el sustituyente β^2 o el sustituyente β^4 representa un grupo alquilo inferior sustituido con átomo de halógeno, el átomo de halógeno es, preferentemente, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, preferentemente un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo.

En general, cuando en el presente documento se hace referencia a un "grupo inferior", a menos que el contexto requiera lo contrario, los inventores quieren decir un grupo que preferentemente no tiene más de 6 átomos de carbono en una cadena, aunque si dicho grupo puede estar sustituido, puede estar sustituido por un grupo que puede contener otros átomos de carbono.

Cuando R, R¹, R³, R⁴, el sustituyente β , el sustituyente β^1 , el sustituyente β^2 , el sustituyente β^3 o el sustituyente β^4 representa un grupo alquilo inferior, o R³, R⁴, el sustituyente β , el sustituyente β^1 o el sustituyente β^3 representa un grupo alquilo inferior que está sustituido por al menos uno de los sustituyentes α , o el sustituyente β^2 o el sustituyente β^4 representa un grupo alquilo inferior sustituido con un átomo de halógeno, el grupo alquilo o la parte alquilo del grupo sustituido es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y entre los ejemplos se incluyen los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo y 2-etilbutilo. De estos, los inventores prefieren los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, más preferentemente los grupos metilo o etilo. En R, R¹ y R⁴, el grupo alquilo inferior es particularmente preferentemente el grupo metilo.

Cuando el sustituyente β representa un grupo alcanilo, o el sustituyente β , el sustituyente β^1 o el sustituyente β^2 representa un grupo alcanilo, la parte alcanilo de estos grupos puede ser, por ejemplo, un grupo alcanilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 25 átomos de carbono, tales como los grupos formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, nonanoilo, decanoilo, undecanoilo, lauroilo, tridecanoilo, miristoilo, palmitoilo, estearoilo, icosanoilo, docosanoilo y pentacosanoilo. De estos, los inventores prefieren los grupos alcanilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, más preferentemente los grupos alcanilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, todavía más preferentemente los grupos alcanilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y, más preferentemente, los grupos acetilo y propionilo.

Cuando R⁴ representa un grupo cicloalquilo, este es, preferentemente, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, tal como los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. De estos, los inventores prefieren los grupos cicloalquilo que tienen de 3 a 7 átomos de carbono, más preferentemente los grupos cicloalquilo que tienen de 3 a 6 átomos de carbono, y más preferentemente el grupo ciclopropilo.

Cuando R⁴ representa un grupo arilo, este grupo arilo es un grupo de hidrocarburo aromático carbocíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono y puede estar insustituido o puede estar sustituido con al menos uno de los sustituyentes α o sustituyentes β . El grupo puede contener un anillo aromático sencillo o puede contener dos o más anillos condensados. Ejemplos de dichos grupos incluyen los grupos fenilo, indenilo, naftilo, fenantrenilo y antracenoilo. De estos, los inventores prefieren los grupos fenilo y naftilo, más preferentemente el grupo fenilo. El grupo arilo mencionado anteriormente se puede condensar con un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y ejemplos de dichos grupos condensados incluyen, por ejemplo, el grupo 2-indanilo.

Cuando R⁴ representa un grupo aralquilo, éste es un grupo alquilo, que puede ser cualquiera de los grupos alquilo definidos e indicados como ejemplo anteriormente en relación con R, etc., y que está sustituido con de 1 a 3 grupos arilo, como se ha definido e indicado como ejemplo anteriormente. Dicho grupo puede estar insustituido o puede estar sustituido con al menos uno de los sustituyentes α o β . Ejemplos de dichos grupos incluyen los grupos bencilo, fenetilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, 1-naftildifenilmetilo y 9-antrilmetilo. De estos, los inventores prefieren un grupo alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono que está sustituido con un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, preferentemente sustituidos con un grupo fenilo.

Cuando el sustituyente α o el sustituyente α^1 o el sustituyente α^1 representa un grupo alcoxi inferior, éste es un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como los grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, t-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, 2-metilbutoxi, neopentiloxi, 1-etilpropoxi, hexiloxi, isohexiloxi, 4-metilpentiloxi, 3-metilpentiloxi, 2-metilpentiloxi, 1-metilpentiloxi, 3,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi o 2-etilbutoxi. De estos, los inventores prefieren los grupos alcoxi de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, más preferentemente los grupos metoxi y etoxi.

Cuando el sustituyente α o el sustituyente α^1 representa un grupo alquiltio inferior, éste es un grupo alquiltio de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y entre los ejemplos se incluyen los grupos metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, t-butiltio, pentiltio, isopentiltio, 2-metilbutiltio, neopentiltio, 1-etilpropiltio, hexiltio, isohexiltio, 4-metilpentiltio, 3-metilpentiltio, 2-metilpentiltio, 1-metilpentiltio, 3,3-dimetilbutiltio, 2,2-dimetilbutiltio, 1,1-dimetilbutiltio, 1,2-dimetilbutiltio, 1,3-dimetilbutiltio, 2,3-dimetilbutiltio y 2-

etilbutilitio. De estos, los inventores prefieren los grupos alquiltio de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, más preferentemente los grupos metiltio y etiltio.

5 Cuando el sustituyente β representa un grupo alquilsulfínico inferior, es un grupo alquilsulfínico de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tales como los grupos metilsulfínico, etilsulfínico, propilsulfínico, isopropilsulfínico, butilsulfínico, isobutilsulfínico, sec-butilsulfínico, t-butilsulfínico, pentil-sulfínico, isopentilsulfínico, 2-metilbutil-sulfínico, neopentilsulfínico, 1-etil-propilsulfínico, hexilsulfínico, isohexilsulfínico, 4-metilpentilsulfínico, 3-metilpentilsulfínico, 2-metilpentilsulfínico, 1-metilpentilsulfínico, 3,3-dimetilbutilsulfínico, 2,2-dimetilbutil-sulfínico, 1,1-dimetilbutilsulfínico, 1,2-dimetilbutilsulfínico, 1,3-dimetilbutilsulfínico, 2,3-dimetilbutilsulfínico y 2-etilbutilsulfínico. De éstos, los inventores prefieren los grupos alquilsulfínico de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono;

10 Cuando el sustituyente β , el sustituyente β^3 el sustituyente β^4 representa un grupo cicloalquiloxi, éste puede ser, por ejemplo, un grupo cicloalquiloxi que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, tales como los grupos ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi. De estos, los inventores prefieren los grupos cicloalquiloxi que tienen de 3 a 7 átomos de carbono, más preferentemente los grupos cicloalquiloxi que tienen 5 o 6 átomos de carbono, más preferentemente el grupo ciclopentiloxi.

15 Cuando el sustituyente β , el sustituyente β^1 o el sustituyente β^2 representa un grupo haloalcoxi inferior, éste es un grupo alcoxi que puede ser como se ha definido e indicado como ejemplo anteriormente en relación con el sustituyente α etc., y que está sustituido con al menos un átomo de halógeno, tales como los que se han definido e indicado como ejemplo anteriormente. Ejemplos de dichos grupos incluyen los grupos trifluorometoxi, difluorometoxi, 20 trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 2-bromoetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, 3-fluoropropoxi, 4-fluorobutoxi, clorometoxi, triclorometoxi, yodometoxi y bromometoxi. De estos, los inventores prefieren los grupos haloalcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, más preferentemente los grupos fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 2-bromoetoxi, 3-fluoropropoxi, 4-fluorobutoxi, clorometoxi, triclorometoxi y bromometoxi, y más preferentemente los grupos fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi.

25 Cuando el sustituyente β , el sustituyente β^1 o el sustituyente β^2 representa un grupo alquilendioxi inferior, éste es un grupo alquilendioxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tales como los grupos metilendioxi, etilendioxi, trimetilendioxi, tetrametilendioxi, pentametilendioxi, hexametilendioxi y propilendioxi. De éstos, los inventores prefieren grupos alquilendioxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, más preferentemente los grupos metilendioxi y etilendioxi.

30 Cuando el sustituyente β^2 o el sustituyente β^4 representa un grupo alquilo inferior sustituido con un átomo de halógeno, puede ser cualquiera de los grupos alquilo definidos e indicados como ejemplo anteriormente en relación con R etc., que está sustituido con al menos un átomo de halógeno, también tales como se han definido e indicado como ejemplo anteriormente. Ejemplos de dichos grupos incluyen los grupos fluorometilo, difluorometilo, 35 trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 3-fluoropropilo, 4-fluorobutilo, clorometilo, triclorometilo, 2-cloroetilo, 3-cloropropilo, bromometilo, 2-bromoetilo, yodometilo, 2-yodoetilo, clorodifluorometilo y bromodifluorometilo. De estos, los inventores prefieren los grupos haloalquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, más preferentemente los grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 3-fluoropropilo, 4-fluorobutilo, clorometilo, triclorometilo y bromometilo, más preferentemente los grupos fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo.

40 Cuando R^a representa un grupo que se va a eliminar *in vivo* es un grupo que se puede eliminar en el cuerpo humano en condiciones fisiológicas, tal como hidrólisis, que es un grupo que puede producir un grupo amino libre ($-NH_2$) de un grupo de fórmula $-NHR^a$ (en la que R^a es como se ha definido anteriormente). Es fácil determinar si el grupo se puede eliminar o no *in vivo* mediante el ensayo siguiente: el compuesto que se va a someter a ensayo se administra por vía oral o intravenosa a un animal experimental, tal como una rata o ratón, y el fluido corporal se somete a ensayo para determinar la presencia o ausencia del compuesto correspondiente que tiene un grupo amino libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Dichos grupos incluyen, por ejemplo:

los grupos alcanoílo definidos e indicados como ejemplo anteriormente en relación con el sustituyente β etc.;

50 un grupo alcoxicarbonilo inferior, en el que el grupo alcoxi es como se ha definido e indicado de ejemplo anteriormente en relación con el sustituyente α etc., tal como los grupos metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo y ciclohexiloxicarbonilo;

55 un grupo aralquiloxicarbonilo en el que el grupo arilo es como se ha definido anteriormente y está insustituido o está sustituido con uno o dos grupos alcoxi inferior o nitro, tales como los grupos benciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo y 4-nitrobenciloxicarbonilo;

un grupo alcanoiloximetilo en el que el grupo alcanoílo es como se ha definido e indicado como ejemplo

anteriormente en relación con el sustituyente β etc., tal como los grupos formiloximetilo, acetoximetilo, propioniloximetilo, butiriloximetilo, pivaloiloximetilo, valeriloximetilo, isovaleriloximetilo y hexanoiloximetilo;

un grupo alcóxicarboniloximetilo inferior, en el que el grupo alcoxi es como se ha definido e indicado de ejemplo anteriormente en relación con el sustituyente α etc., tal como los grupos metoxicarboniloximetilo, etoxicarboniloximetilo, propoxicarboniloximetilo, isopropoxicarboniloximetilo, butoxicarboniloximetilo, isobutoxicarboniloximetilo y pentiloxicarboniloximetilo; y

un grupo (2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo en el que la posición 5 del anillo dioxoleno puede estar sustituida con un grupo alquilo inferior o un grupo arilo, como se ha definido e indicado como ejemplo anteriormente en relación con R y R⁴, respectivamente, tal como los grupos (5-fenil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, [5-(4-metilfenil)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il]metilo, [5-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il]metilo, [5-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il]metilo, [5-(4-clorofenil)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il]metilo, (2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, (5-etil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, (5-propil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, (5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo y (5-butil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo.

De éstos, los inventores prefieren los grupos alcanoilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, los grupos alcóxicarbonilo que tienen de 2 a 5 átomos de carbono, los grupos aralquiloalcoxicarbonilo que tienen 7 u 8 átomos de carbono, los grupos alcanoiloximetilo que tienen de 3 a 6 átomos de carbono, los grupos alcóxicarboniloximetilo que tienen de 3 a 6 átomos de carbono y el grupo (2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo sustituido en la posición 5, más preferentemente los grupos acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, acetoximetilo, propioniloximetilo, metoxi-carboniloximetilo, etoxicarboniloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo y (5-fenil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo y, más preferentemente, el grupo acetilo.

Ejemplos específicos de R¹ incluyen, preferentemente, los grupos metilo, etilo, amino, acetilamino, propionilamino, butirilamino, isobutirilamino, valerilamino, isovalerilamino, pivaloilamino, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, benciloxicarbonilamino, acetoximetilamino, propioniloximetilamino, metoxicarboniloximetilamino, etoxicarboniloximetilamino, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilamino y (5-fenil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metil-amino, más preferentemente los grupos metilo, amino y acetilamino, y, más preferentemente, los grupos amino y acetilamino.

Ejemplos específicos de R² incluyen, preferentemente:

el grupo fenilo insustituido;

grupos fenilo que tienen de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de grupos mercapto, grupos alcanoilitio de C₁-C₄, átomos de halógeno, grupos alquilo de C₁-C₄, grupos alcoxi de C₁-C₄, grupos alquilitio de de C₁-C₄ y grupos alquilsulfinilo de de C₁-C₄, tal como los grupos 4-mercaptofenilo, 4-acetilfenilo, 4-propionilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, p-tolilo, 4-etilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 4-metilsulfinilfenilo, 4-etilsulfinilfenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-dimetilfenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-metil-4-metoxifenilo, 3,5-dicloro-4-metoxifenilo y 4-metoxi-3,5-dimetilfenilo;

grupos fenilo sustituidos con trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi, tal como los grupos 4-trifluorometilfenilo, 4-difluorometoxifenilo y 4-trifluorometoxifenilo;

grupo fenilo sustituido con metilendioxi- o etilendioxi, tal como los grupos 3,4-metilendioxifenilo y 3,4-etilendioxifenilo.

En el caso en el que R² es un grupo fenilo sustituido, el número de sustituyentes es, preferentemente, de 1 a 3, más preferentemente 1 o 2.

Ejemplos específicos de R³ incluyen, preferentemente, átomos de hidrógeno; átomos de halógeno, tales como los átomos de flúor, cromo, bromo y yodo; grupos alquilo de C₁-C₄, tal como los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y t-butilo; y grupos haloalquilo de C₁-C₄, tal como los grupos fluorometilo, clorometilo, bromometilo, yodometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 3-fluoropropilo, 4-fluorobutilo, 2-cloroetilo y 3-cloropropilo, más preferentemente átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, tales como los átomos de flúor, cloro, bromo y yodo; y los grupos metilo, etilo, fluorometilo, difluorometilo, 2-fluoroetilo y 2-cloroetilo.

Ejemplos específicos de R⁴ incluyen, preferentemente, átomos de hidrógeno; grupos alquilo de C₁-C₆, tales como los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo y hexilo; cualquiera de estos grupos alquilo que opcionalmente tienen un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno (tal como flúor, cloro, bromo o yodo) y alcoxi C₁-C₄ (tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y t-butoxi); grupos cicloalquilo de C₃-C₇, tales como los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo; grupos arilo de C₆-C₁₀, tales como los grupos fenilo y naftilo, que pueden estar insustituidos o pueden tener uno o más de los sustituyentes siguientes y; grupos aril C₆-C₁₀ alquilo C₁-C₄, tal como los grupos bencilo, fenetilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 1-naftilmetilo y 2-naftilmetilo, que pueden estar insustituidos o pueden tener uno o más de

los siguientes sustituyentes γ en el resto arilo; los sustituyentes γ incluyen: átomos de halógeno, tales como los átomos de flúor, cloro, bromo y yodo; grupos alquilo C₁-C₄, tal como los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y t-butilo; grupos haloalquilo C₁-C₄, tal como los grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, triclorometilo, clorodifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 3-fluoropropilo y 4-fluoropropilo; grupos alcoxi C₁-C₄, tal como los grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y t-butoxi; y grupos cicloalquiloxi C₃-C₇, tales como los grupos ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y cicloheptiloxi.

Ejemplos preferidos de R⁴ incluyen: átomos de hidrógeno; grupos alquilo C₁-C₄, tales como los grupos metilo, etilo, isopropilo, butilo e isobutilo; grupos mono-, di- o trihaloalquilo de C₁ - C₄, tales como los grupos fluorometilo, difluorometilo, clorodifluorometilo, bromodifluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo; grupos hidroximetilo; grupos alcoximetilo C₁-C₄, tales como los grupos metoximetilo y etoximetilo; grupos cicloalquilo C₃-C₆, tales como los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; grupos fenilo; grupos mono- o difluorofenilo, tales como los grupos 4-fluorofenilo y 2,4-difluorofenilo; grupos mono- o dimetoxifenilo, tales como los grupos 4-metoxifenilo y 3,4-dimetoxifenilo; grupos toliilo, tales como los grupos p-tolilo y o-tolilo; grupos ciclopentiloxi-(metoxi)fenilo, tales como los grupos 3-ciclopentiloxi-4-metoxifenilo; grupos trifluorometilfenilo, tales como el grupo 4-trifluorometilfenilo; grupos bencilo; grupos bencilo sustituidos, tales como los grupos 4-metoxibencilo y 3-ciclopentiloxi-4-metoxibencilo; grupos fenetilo; grupos naftilo, tales como los grupos 1-naftilo y 2-naftilo; y grupos naftilmetilo, tales como los grupos 1-naftilmetilo y 2-naftilmetilo.

Ciertos de los compuestos de la presente invención, específicamente los compuestos de fórmula (I) y (II), poseen un grupo ácido y, por tanto, pueden formar sales con cationes. La naturaleza de la sal no es crucial para la presente invención, siempre que sea farmacéuticamente aceptable, es decir que la sal no sea menos activa (o inaceptablemente menos activa) ni más tóxica (o inaceptablemente más tóxica) que el ácido libre. Dichas sales incluyen, por ejemplo: sales como metales alcalinos, tales como sodio, potasio o litio; sales como metales alcalino-térreos, tales como calcio o magnesio; sales con otros metales, tales como aluminio, hierro, cinc, cobre, níquel o cobalto; otras sales inorgánicas, tales como la sal de amonio; sales con aminas orgánicas, tales como t-octilamina, dibencilamina, morfina, glucosamina, alquiléster de fenilglicina, etilendiamina, N-metilglucamina, guanidina, dietilamina, trietilamina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, procaína, dietanolamina, N-bencil-N-fenetilamina, piperazina, tetrametilamino o tris(hidroximetil)aminometano.

Además, cuando los compuestos de fórmula (I) y (II) y sales de los mismos reposan en atmósfera, pueden adsorber humedad para formar hidratos. Dichos hidratos también están incluidos en la presente invención.

Además, los compuestos de fórmula (I) y (II) y sales de los mismos en ocasiones absorben ciertos tipos de disolventes, para dar solvatos y dichos solvatos están incluidos en la presente invención.

Ciertos de los compuestos de fórmula (I) y (II) de la presente invención pueden tener átomos de carbono asimétricos en su molécula y, por tanto, existirían estereoisómeros en la configuración R o en la configuración S. Cada uno de estos estereoisómeros y mezclas de los mismos en cualquier proporción deseada están todos incluidos en la presente invención.

Ejemplos específicos de los compuestos de fórmula (I) y (II) empleados en el procedimiento y composición de la presente invención incluyen, por ejemplo, los que se muestran en la Tabla 1 siguiente [compuestos de fórmula (I)] y la Tabla 2 [compuestos de fórmula (II)].

En las Tablas se usan las siguientes abreviaturas:

	Ac	acetilo;
	Bu	butilo;
	Byr	butirilo;
45	iByr	isobutirilo;
	Bz	bencilo;
	Et	etilo;
	For	formilo;
	Me	metilo;
50	Ph	fenilo;
	Piv	pivaloilo;
	cPn	ciclopentilo;
	Pr	propilo;
	cPr	ciclopropilo;
	iPr	isopropilo;
55	Prn	propionilo;
	iVal	isovalerilo; y
	Val	valerilo.

Tabla 1

Nº de Comp.	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1-1	H	Me	Ph	H	H
1-2	H	Me	Ph	H	Me
1-3	H	Me	4-F-Ph	H	H
1-4	H	Me	4-F-Ph	F	H
1-5	H	Me	4-F-Ph	Cl	H
1-6	H	Me	4-F-Ph	Br	H
1-7	H	Me	4-F-Ph	I	H
1-8	H	Me	4-F-Ph	Me	H
1-9	H	Me	4-F-Ph	Et	H
1-10	H	Me	4-F-Ph	Pr	H
1-11	H	Me	4-F-Ph	Bu	H
1-12	H	Me	4-F-Ph	CH ₂ F	H
1-13	H	Me	4-F-Ph	CHF ₂	H
1-14	H	Me	4-F-Ph	CF ₃	H
1-15	H	Me	4-F-Ph	H	Me
1-16	H	Me	4-F-Ph	F	Me
1-17	H	Me	4-F-Ph	Cl	Me
1-18	H	Me	4-F-Ph	Br	Me
1-19	H	Me	4-F-Ph	I	Me
1-20	H	Me	4-F-Ph	Me	Me
1-21	H	Me	4-F-Ph	Et	Me
1-22	H	Me	4-F-Ph	Pr	Me
1-23	H	Me	4-F-Ph	H	Et
1-24	H	Me	4-F-Ph H		Pr
1-25	H	Me	4-F-Ph	H	Bu
1-26	H	Me	4-F-Ph	H	cPr
1-27	H	Me	4-F-Ph	H	Ph
1-28	H	Me	4-F-Ph	H	CH ₂ Ph
1-29	H	Me	4-F-Ph	H	CHF ₂
1-30	H	Me	4-F-Ph	Me	CHF ₂
1-31	H	Me	4-F-Ph	H	CF ₃
1-32	H	Me	4-F-Ph	Me	CF ₃

(continuación)

N° de Comp.	R	R1	R2	R3	R4
1-33	H	Me	4-MeO-Ph	H	H
1-34	H	Me	4-MeO-Ph	H	Me
1-35	H	Me	4-Cl-Ph	H	H
1-36	H	Me	4-Cl-Ph	H	Me
1-37	H	Me	4-Me-Ph	H	H
1-38	H	Me	4-Me-Ph	H	Me
1-39	H	Me	3-Cl-4-F-Ph	H	H
1-40	H	Me	3-Cl-4-F-Ph	H	Me
1-41	H	Me	3,4-metilendioxi-Ph	H	H
1-42	H	Me	3,4-metilendioxi-Ph	H	Me
1-43	H	Me	3-Cl-4-MeO-Ph	H	H
1-44	H	Me	3-Cl-4-MeO-Ph	H	Me
1-45	H	Me	4-CF ₃ -Ph	H	H
1-46	H	Me	4-CF ₃ O-Ph	H	H
1-47	H	Me	3-F-4-MeO-Ph	H	H
1-48	H	Me	3-F-4-MeO-Ph	H	Me
1-49	H	Me	3-Me-4-MeO-Ph	H	H
1-50	H	Me	3-Me-4-MeO-Ph	H	Me
1-51	H	Me	3,4-diF-Ph	H	H
1-52	H	Me	3,4-diF-Ph	H	Me
1-53	H	Me	2,4-diF-Ph	H	H
1-54	H	Me	2,4-diF-Ph	H	Me
1-55	H	Me	3,4-diMe-Ph	H	H
1-56	H	Me	3,4-diMe-Ph	H	Me
1-57	H	Me	3,4-diCl-Ph	H	H
1-58	H	Me	3,4-diCl-Ph	H	Me
1-59	H	Me	3,4-di(MeO)-Ph	H	H
1-60	H	Me	3,4-di(MeO)-Ph	H	Me
1-61	H	Me	4-F-Ph	H	CH ₂ OH
1-62	H	Me	4-F-Ph	Me	CH ₂ OH
1-63	H	Me	4-F-Ph	H	CH ₂ OMe

(continuación)

N° de Comp.	R	R1	R2	R3	R4
1-64	H	Me	4-MeO-Ph	H	CH ₂ OH
1-65	H	Me	4-MeO-Ph	H	CH ₂ OMe
1-66	H	Me	4-Cl-Ph	H	CH ₂ OH
1-67	H	Me	4-Cl-Ph	H	CH ₂ OMe
1-68	H	Me	4-Me-Ph	H	CH ₂ OH
1-69	H	Me	4-Me-Ph	H	CH ₂ OMe
1-70	H	NH ₂	Ph	H	H
1-71	H	NH ₂	Ph	H	Me
1-72	H	NH ₂	Ph	Me	H
1-73	H	NH ₂	4-F-Ph	H	H
1-74	H	NH ₂	4-F-Ph	H	Me
1-75	H	NH ₂	4-F-Ph	Cl	Me
1-76	H	NH ₂	4-F-Ph	Me	H
1-77	H	NH ₂	4-F-Ph	H	Et
1-78	H	NH ₂	4-F-Ph	H	Pr
1-79	H	NH ₂	4-F-Ph	H	Bu
1-80	H	NH ₂	4-F-Ph	H	cPr
1-81	H	NH ₂	4-F-Ph	H	Ph
1-82	H	NH ₂	4-F-Ph	H	CH ₂ Ph
1-83	H	NH ₂	4-F-Ph	H	CHF ₂
1-84	H	NH ₂	4-F-Ph	H	CF ₃
1-85	H	NH ₂	4-MeO-Ph	H	H
1-86	H	NH ₂	4-MeO-Ph	H	Me
1-87	H	NH ₂	4-MeO-Ph	H	Bu
1-88	H	NH ₂	4-MeO-Ph	Me	H
1-89	H	NH ₂	4-EtO-Ph	H	H
1-90	H	NH ₂	4-EtO-Ph	H	Me
1-91	H	NH ₂	4-EtO-Ph	Me	H
1-92	H	NH ₂	4-PrO-Ph	H	Me
1-93	H	NH ₂	4-MeS-Ph	H	H
1-94	H	NH ₂	4-MeS-Ph	H	Me

(continuación)

N° de Comp.	R	R1	R2	R3	R4
1-95	H	NH ₂	4-MeS-Ph	Me	H
1-96	H	NH ₂	4-Cl-Ph	H	H
1-97	H	NH ₂	4-Cl-Ph	H	Me
1-98	H	NH ₂	4-Cl-Ph	Me	H
1-99	H	NH ₂	4-Me-Ph	H	H
1-100	H	NH ₂	4-Me-Ph	H	Me
1-101	H	NH ₂	4-Me-Ph	Me	H
1-102	H	NH ₂	3-Cl-4-F-Ph	H	H
1-103	H	NH ₂	3-Cl-4-F-Ph	H	Me
1-104	H	NH ₂	3-Cl-4-F-Ph	Me	H
1-105	H	NH ₂	3,4-metilendioxi-Ph	H	H
1-106	H	NH ₂	3,4-metilendioxi-Ph	H	Me
1-107	H	NH ₂	3-Cl-4-MeO-Ph	H	H
1-108	H	NH ₂	3-Cl-4-MeO-Ph	H	Me
1-109	H	NH ₂	3-Cl-4-MeO-Ph	Me	H
1-110	H	NH ₂	4-CF ₃ -Ph	H	H
1-111	H	NH ₂	4-CF ₃ O-Ph	H	H
1-112	H	NH ₂	3-F-4-MeO-Ph	H	H
1-113	H	NH ₂	3-F-4-MeO-Ph	H	Me
1-114	H	NH ₂	3-F-4-MeO-Ph	Me	H
1-115	H	NH ₂	3-Me-4-MeO-Ph	H	H
1-116	H	NH ₂	3-Me-4-MeO-Ph	H	Me
1-117	H	NH ₂	3-Me-4-MeO-Ph	Me	H
1-118	H	NH ₂	3,4-diF-Ph	H	H
1-119	H	NH ₂	3,4-diF-Ph	H	Me
1-120	H	NH ₂	3,4-diF-Ph	Me	H
1-121	H	NH ₂	2,4-diF-Ph	H	H
1-122	H	NH ₂	2,4-diF-Ph	H	Me
1-123	H	NH ₂	2,4-diF-Ph	Me	H
1-124	H	NH ₂	3,4-diMe-Ph	H	H
1-125	H	NH ₂	3,4-diMe-Ph	H	Me

(continuación)

N° de Comp.	R	R1	R2	R3	R4
1-126	H	NH ₂	3,4-diMe-Ph	Me	H
1-127	H	NH ₂	2,4-diCl-Ph	H	H
1-128	H	NH ₂	2,4-diCl-Ph	H	Me
1-129	H	NH ₂	2,4-diCl-Ph	Me	H
1-130	H	NH ₂	3,4-diCl-Ph	H	H
1-131	H	NH ₂	3,4-diCl-Ph	H	Me
1-132	H	NH ₂	3,4-diCl-Ph	Me	H
1-133	H	NH ₂	3,4-di(MeO)-Ph	H	H
1-134	H	NH ₂	3,4-di(MeO)-Ph	H	Me
1-135	H	NH ₂	4-F-Ph	H	CH ₂ OH
1-136	H	NH ₂	4-F-Ph	H	CH ₂ OMe
1-137	H	NH ₂	4-MeO-Ph	H	CH ₂ OH
1-138	H	NH ₂	4-MeO-Ph	H	CH ₂ OMe
1-139	H	NH ₂	4-Cl-Ph	H	CH ₂ OH
1-140	H	NH ₂	4-Cl-Ph	H	CH ₂ OMe
1-141	H	NH ₂	4-Me-Ph	H	CH ₂ OH
1-142	H	NH ₂	4-Me-Ph	H	CH ₂ OMe
1-143	H	NH ₂	4-Et-Ph	H	H
1-144	H	NH ₂	4-Et-Ph	H	Me
1-145	H	NH ₂	4-Et-Ph	Me	H
1-146	H	NH ₂	2,4,6-triMe-Ph	H	Me
1-147	H	NH ₂	4-MeO-Ph	Cl	H
1-148	H	NH ₂	4-MeO-Ph	Br	H
1-149	H	NH ₂	4-MeO-Ph	Cl	Me
1-150	H	NH ₂	2-F-4-Cl-Ph	H	Me
1-151	H	NH ₂	4-EtO-Ph	Cl	H
1-152	H	NH ₂	4-MeS-Ph	Cl	H
1-153	H	NH ₂	4-MeSO-Ph	H	Me
1-154	H	NH ₂	4-EtS-Ph	H	Me
1-155	H	NH ₂	2,4-diCl-Ph	Cl	H
1-156	H	NH ₂	4-SH-Ph	H	Me

ES 2 372 921 T3

(continuación)

N° de Comp.	R	R1	R2	R3	R4
1-157	H	NH ₂	4-AcS-Ph	H	Me
1-158	3-F	NH ₂	4-MeO-Ph	H	Me
1-159	3-F	NH ₂	4-EtO-Ph	H	Me
1-160	3-F	NH ₂	3,4-diMe-Ph	H	Me
1-161	3-F	NH ₂	4-Cl-Ph	H	Me
1-162	3-F	NH ₂	4-F-Ph	H	Me
1-163	3-F	NH ₂	4-SH-Ph	H	Me
1-164	3-F	NH ₂	4-MeS-Ph	H	Me
1-165	3-F	NH ₂	4-EtS-Ph	H	Me
1-166	3-F	NH ₂	4-AcS-Ph	H	Me
1-167	3-Me	NH ₂	4-MeO-Ph	H	Me
1-168	3-Me	NH ₂	4-EtO-Ph	H	Me
1-169	3-Me	NH ₂	3,4-diMe-Ph	H	Me
1-170	3-Me	NH ₂	4-Cl-Ph	H	Me
1-171	3-Me	NH ₂	4-F-Ph	H	Me
1-172	3-Me	NH ₂	4-MeS-Ph	H	Me
1-173	H	NHFor	4-MeS-Ph	H	Me
1-174	H	NHAc	4-MeS-Ph	H	Me
1-175	H	NHPrn	4-MeS-Ph	H	Me
1-176	H	NHByr	4-MeS-Ph	H	Me
1-177	H	NHiByr	4-MeS-Ph	H	Me
1-178	H	NHVal	4-MeS-Ph	H	Me
1-179	H	NHiVal	4-MeS-Ph	H	Me
1-180	H	NHPiv	4-MeS-Ph	H	Me
1-181	H	NH(MeOCO)	4-MeS-Ph	H	Me
1-182	H	NH(EtOCO)	4-MeS-Ph	H	Me
1-183	H	NH(BzOCO)	4-MeS-Ph	H	Me
1-184	H	NH(AcOCH ₂)	4-MeS-Ph	H	Me
1-185	H	NH(PrnOCH ₂)	4-MeS-Ph	H	Me
1-186	H	NH(MeOCOOCH ₂)	4-MeS-Ph	H	Me
1-187	H	NH(EtOCOOCH ₂)	4-MeS-Ph	H	Me

(continuación)

Nº de Comp.	R	R1	R2	R3	R4
1-188	H	NH[(5-Me-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)CH ₂]	4-MeS-Ph	H	Me
1-189	H	NH[(5-Ph-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)CH ₂]	4-MeS-Ph	H	Me

Tabla 2

Nº de Comp.	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
2-1	H	Me	Ph	H	H
2-2	H	Me	Ph	H	Me
2-3	H	Me	4-F-Ph	H	H
2-4	H	Me	4-F-Ph	F	H
2-5	H	Me	4-F-Ph	Cl	H
2-6	H	Me	4-F-Ph	Br	H
2-7	H	Me	4-F-Ph	I	H
2-8	H	Me	4-F-Ph	Me	H
2-9	H	Me	4-F-Ph	Et	H
2-10	H	Me	4-F-Ph	Pr	H
2-11	H	Me	4-F-Ph	H	Me
2-12	H	Me	4-F-Ph	H	Et
2-13	H	Me	4-F-Ph	H	Pr
2-14	H	Me	4-F-Ph	H	Bu
2-15	H	Me	4-F-Ph	H	cPr
2-16	H	Me	4-F-Ph	H	Ph
2-17	H	Me	4-F-Ph	H	CH ₂ Ph
2-18	H	Me	4-F-Ph	H	CHF ₂
2-19	H	Me	4-F-Ph	H	CF ₃
2-20	H	Me	4-MeO-Ph	H	H
2-21	H	Me	4-MeO-Ph	Me	H
2-22	H	Me	4-MeO-Ph	H	Me
2-23	H	Me	4-Cl-Ph	H	H
2-24	H	Me	4-Cl-Ph	Me	H
2-25	H	Me	4-Me-Ph	H	H
2-26	H	Me	4-Me-Ph	Me	H

ES 2 372 921 T3

(Continuación)

Nº de Comp.	R	R1	R2	R3	R4
2-27	H	Me	4-Me-Ph	H	Me
2-28	H	Me	3-Cl-4-F-Ph	H	H
2-29	H	Me	3-Cl-4-F-Ph	H	Me
2-30	H	Me	3,4-metilendioxi-Ph	H	H
2-31	H	Me	3,4-metilendioxi-Ph	H	Me
2-32	H	Me	3-Cl-4-MeO-Ph	H	H
2-33	H	Me	3-Cl-4-MeO-Ph	H	Me
2-34	H	Me	4-CF ₃ -Ph	H	H
2-35	H	Me	4-CF ₃ O-Ph	H	H
2-36	H	Me	4-CHF ₂ O-Ph	H	H
2-37	H	Me	4-CHF ₂ O-Ph	Me	H
2-38	H	Me	3-F-4-MeO-Ph	H	H
2-39	H	Me	3-F-4-MeO-Ph	H	Me
2-40	H	Me	3-Me-4-MeO-Ph	H	H
2-41	H	Me	3-Me-4-MeO-Ph	H	Me
2-42	H	Me	3,4-diF-Ph	H	H
2-43	H	Me	3,4-diF-Ph	H	Me
2-44	H	Me	2,4-diF-Ph	H	H
2-45	H	Me	2,4-diF-Ph	H	Me
2-46	H	Me	3,4-diMe-Ph	H	H
2-47	H	Me	3,4-diCl-Ph	H	H
2-48	H	Me	3,4-diCl-Ph	H	Me
2-49	H	Me	3,4-di(MeO)-Ph	H	H
2-50	H	Me	3,4-di(MeO)-Ph	H	Me
2-51	H	Me	4-F-Ph	H	CH ₂ OH
2-52	H	Me	4-F-Ph	H	CH ₂ OMe
2-53	H	Me	4-MeO-Ph	H	CH ₂ OH
2-54	H	Me	4-MeO-Ph	H	CH ₂ OMe
2-55	H	Me	4-Cl-Ph	H	CH ₂ OH
2-56	H	Me	4-Cl-Ph	H	CH ₂ OMe
2-57	H	Me	4-Me-Ph	H	CH ₂ OH

(Continuación)

Nº de Comp.	R	R1	R2	R3	R4
2-58	H	Me	4-Me-Ph	H	CH ₂ OMe
2-59	H	NH ₂	Ph	H	H
2-60	H	NH ₂	Ph	H	Me
2-61	H	NH ₂	Ph	Me	H
2-62	H	NH ₂	4-F-Ph	H	H
2-63	H	NH ₂	4-F-Ph	H	Me
2-64	H	NH ₂	4-F-Ph	Me	H
2-65	H	NH ₂	4-F-Ph	H	Et
2-66	H	NH ₂	4-F-Ph	H	Pr
2-67	H	NH ₂	4-F-Ph	H	Bu
2-68	H	NH ₂	4-F-Ph	H	cPr
2-69	H	NH ₂	4-F-Ph	H	Ph
2-70	H	NH ₂	4-F-Ph	H	CH ₂ Ph
2-71	H	NH ₂	4-F-Ph	H	CHF ₂
2-72	H	NH ₂	4-F-Ph	H	CF ₃
2-73	H	NH ₂	4-MeO-Ph	H	H
2-74	H	NH ₂	4-MeO-Ph	H	Me
2-75	H	NH ₂	4-MeO-Ph	H	Et
2-76	H	NH ₂	4-MeO-Ph	Me	H
2-77	H	NH ₂	4-EtO-Ph	H	H
2-78	H	NH ₂	4-EtO-Ph	H	Me
2-79	H	NH ₂	4-EtO-Ph	Me	H
2-80	H	NH ₂	4-PrO-Ph	H	Me
2-81	H	NH ₂	4-MeS-Ph	H	H
2-82	H	NH ₂	4-MeS-Ph	H	Me
2-83	H	NH ₂	4-MeS-Ph	Me	H
2-84	H	NH ₂	4-Cl-Ph	H	H
2-85	H	NH ₂	4-Cl-Ph	H	Me
2-86	H	NH ₂	4-Cl-Ph	Me	H
2-87	H	NH ₂	4-Me-Ph	H	H
2-88	H	NH ₂	4-Me-Ph	Me	H

(Continuación)

Nº de Comp.	R	R1	R2	R3	R4
2-89	H	NH ₂	4-Me-Ph	H	Me
2-90	H	NH ₂	4-Et-Ph	H	H
2-91	H	NH ₂	4-Et-Ph	H	Me
2-92	H	NH ₂	4-Et-Ph	Me	H
2-93	H	NH ₂	4-iPr-Ph	H	Me
2-94	H	NH ₂	3-Cl-4-F-Ph	H	H
2-95	H	NH ₂	3-Cl-4-F-Ph	H	Me
2-96	H	NH ₂	3-Cl-4-F-Ph	Me	H
2-97	H	NH ₂	3,4-metilendioxi-Ph	H	H
2-98	H	NH ₂	3,4-metilendioxi-Ph	H	Me
2-99	H	NH ₂	3-Cl-4-MeO-Ph	H	H
2-100	H	NH ₂	3-Cl-4-MeO-Ph	H	Me
2-101	H	NH ₂	3-Cl-4-MeO-Ph	Me	H
2-102	H	NH ₂	4-CF ₃ -Ph	H	Me
2-103	H	NH ₂	4-CHF ₂ O-Ph	H	Me
2-104	H	NH ₂	4-CF ₃ O-Ph	H	Me
2-105	H	NH ₂	2-F-4-MeO-Ph	H	Me
2-106	H	NH ₂	3-F-4-MeO-Ph	H	Me
2-107	H	NH ₂	3-F-4-MeO-Ph	Me	H
2-108	H	NH ₂	3-Me-4-MeO-Ph	H	H
2-109	H	NH ₂	3-Me-4-MeO-Ph	H	Me
2-110	H	NH ₂	3-Me-4-MeO-Ph	Me	H
2-111	H	NH ₂	3,4-diF-Ph	H	H
2-112	H	NH ₂	3,4-diF-Ph	H	Me
2-113	H	NH ₂	3,4-diF-Ph	Me	H
2-114	H	NH ₂	2,4-diF-Ph	H	H
2-115	H	NH ₂	2,4-diF-Ph	H	Me
2-116	H	NH ₂	2,4-diF-Ph	Me	H
2-117	H	NH ₂	3,4-diMe-Ph	H	H
2-118	H	NH ₂	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-119	H	NH ₂	3,4-diMe-Ph	Me	H

ES 2 372 921 T3

(Continuación)

Nº de Comp.	R	R1	R2	R3	R4
2-120	H	NH ₂	2,4-diCl-Ph	H	H
2-121	H	NH ₂	2,4-diCl-Ph	H	Me
2-122	H	NH ₂	2,4-diCl-Ph	Me	H
2-123	H	NH ₂	3,4-diCl-Ph	H	H
2-124	H	NH ₂	3,4-diCl-Ph	H	Me
2-125	H	NH ₂	3,4-diCl-Ph	Me	H
2-126	H	NH ₂	3,4-di(MeO)-Ph	H	H
2-127	H	NH ₂	3,4-di(MeO)-Ph	H	Me
2-128	H	NH ₂	4-F-Ph	H	CH ₂ OH
2-129	H	NH ₂	4-F-Ph	H	CH ₂ OMe
2-130	H	NH ₂	4-MeO-Ph	H	CH ₂ OH
2-131	H	NH ₂	4-MeO-Ph	H	CH ₂ OMe
2-132	H	NH ₂	4-Cl-Ph	H	CH ₂ OH
2-133	H	NH ₂	4-Cl-Ph	H	CH ₂ OMe
2-134	H	NH ₂	4-Me-Ph	H	CH ₂ OH
2-135	H	NH ₂	4-Me-Ph	H	CH ₂ OMe
2-136	H	NH ₂	3,5-dicl-4-MeO-Ph	H	Me
2-137	H	NH ₂	3,5-diMe-4-MeO-Ph	H	Me
2-138	H	NH ₂	2,3-diCl-Ph	H	Me
2-139	H	NH ₂	3,5-diCl-Ph	H	Me
2-140	H	NH ₂	2,4,5-triMe-Ph	H	Me
2-141	H	NH ₂	3-cPnO-4-MeO-Ph	H	Me
2-142	H	NH ₂	3-CF ₃ -4-Cl-Ph	H	Me
2-143	H	NH ₂	3-F-4-Me-Ph	H	Me
2-144	H	NH ₂	3-Me-4-Cl-Ph	H	Me
2-145	H	NH ₂	2,4-diMe-Ph	H	Me
2-146	H	NH ₂	4-OH-Ph	H	Me
2-147	H	NH ₂	3,5-diMe-Ph	H	Me
2-148	H	NHAc .	4-MeO-Ph	H	Me
2-149	H	NHAc	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-150	H	NH ₂	4-MeO-Ph	H	3-cPnO-4-MeO-Bz

ES 2 372 921 T3

(Continuación)

Nº de Comp.	R	R1	R2	R3	R4
2-151	H	NH ₂	4-MeSO-Ph	H	Me
2-152	3-F	NH ₂	4-MeO-Ph	H	Me
2-153	3-F	NH ₂	4-EtO-Ph	H	Me
2-154	3-F	NH ₂	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-155	3-F	NH ₂	4-Cl-Ph	H	Me
2-156	3-F	NH ₂	4-F-Ph	H	Me
2-157	3-F	NH ₂	4-SH-Ph	H	Me
2-158	3-F	NH ₂	4-MeS-Ph	H	Me
2-159	3-F	NH ₂	4-EtS-Ph	H	Me
2-160	3-F	NH ₂	4-AcS-Ph	H	Me
2-161	3-Me	NH ₂	4-MeO-Ph	H	Me
2-162	3-Me	NH ₂	4-EtO-Ph	H	Me
2-163	3-Me	NH ₂	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-164	3-Me	NH ₂	4-MeS-Ph	H	Me
2-165	H	NHFor	4-MeO-Ph	H	Me
2-166	H	NHPrn	4-MeO-Ph	H	Me
2-167	H	NHByr	4-MeO-Ph	H	Me
2-168	H	NHiByr	4-MeO-Ph	H	Me
2-169	H	NHVal	4-MeO-Ph	H	Me
2-170	H	NHiVal	4-MeO-Ph	H	Me
2-171	H	NHPiv	4-MeO-Ph	H	Me
2-172	H	NH(MeOCO)	4-MeO-Ph	H	Me
2-173	H	NH(EtOCO)	4-MeO-Ph	H	Me
2-174	H	NH(BzOCO)	4-MeO-Ph	H	Me
2-175	H	NH(AcOCH ₂)	4-MeO-Ph	H	Me
2-176	H	NH(PrnOCH ₂)	4-MeO-Ph	H	Me
2-177	H	NH(MeOCOOCH ₂)	4-MeO-Ph	H	Me
2-178	H	NH(EtOCOOCH ₂)	4-MeO-Ph	H	Me
2-179	H	NH[(5-Me-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) CH ₂]	4-MeO-Ph	H	Me
2-180	H	NH[(5-Ph-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) CH ₂]	4-MeO-Ph	H	Me

ES 2 372 921 T3

(Continuación)

Nº de Comp.	R	R1	R2	R3	R4
2-181	H	NHFor	4-EtO-Ph	H	Me
2-182	H	NHAc	4-EtO-Ph	H	Me
2-183	H	NHPrn	4-EtO-Ph	H	Me
2-184	H	NHByr	4-EtO-Ph	H	Me
2-185	H	NHiByr	4-EtO-Ph	H	Me
2-186	H	NHVal	4-EtO-Ph	H	Me
2-187	H	NHiVal	4-EtO-Ph	H	Me
2-188	H	NHPiv	4-EtO-Ph	H	Me
2-189	H	NH(MeOCO)	4-EtO-Ph	H	Me
2-190	H	NH(EtOCO)	4-EtO-Ph	H	Me
2-191	H	NH(BzOCO)	4-EtO-Ph	H	Me
2-192	H	NH(AcOCH ₂)	4-EtO-Ph	H	Me
2-193	H	NH(PrnOCH ₂)	4-EtO-Ph	H	Me
2-194	H	NH(MeOCOOCH ₂)	4-EtO-Ph	H	Me
2-195	H	NH(EtOCOOCH ₂)	4-EtO-Ph	H	Me
2-196	H	NH[(5-Me-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) CH ₂]	4-EtO-Ph	H	Me
2-197	H	NH[(5-Ph-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) CH ₂]	4-EtO-Ph	H	Me
2-198	H	NHFor	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-199	H	NHPrn	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-200	H	NHByr	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-201	H	NHiByr	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-202	H	NHVal	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-203	H	NHiVal	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-204	H	NHPiv	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-205	H	NH(MeOCO)	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-206	H	NH(EtOCO)	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-207	H	NH(BzOCO)	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-208	H	NH(AcOCH ₂)	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-209	H	NH(PrnOCH ₂)	3,4-diMe-Ph	H	Me

(Continuación)

Nº de Comp.	R	R1	R2	R3	R4
2-210	H	NH(MeOCOOCH ₂)	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-211	H	NH(EtOCOOCH ₂)	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-212	H	NH[(5-Me-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) CH ₂]	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-213	H	NH[(5-Ph-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) CH ₂]	3,4-diMe-Ph	H	Me

De los compuestos enumerados en lo que antecede, se prefieren los compuestos:

- 5
- 1) 3-metil-2-(4-metilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 2) 4-metil-2-(4-metilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 3) 1-(4-fluorofenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 4) 1-(4-fluorofenil)-4-metil-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 5) 5-fluoro-1-(4-fluorofenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)pirrol,
 6) 2-(4-metoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 7) 1-(4-metoxifenil)-4-metil-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 8) 4-etil-2-(4-metoxifenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 9) 2-(4-clorofenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 10) 4-metil-2-(4-metiltiofenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 11) 2-(4-etoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 15) 12) 2-(4-metoxi-3-metilfenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 13) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 14) 4-metil-2-fenil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 15) 2-(3,4-dimetilfenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 16) 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 20) 17) 4-metil-1-(4-metiltiofenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 18) 5-cloro-1-(4-metoxifenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 19) 1-(3,4-dimetilfenil)-4-metil-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 20) 5-cloro-1-(4-etoxifenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 21) 5-cloro-1-(4-metiltiofenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 25) 22) 1-(4-etiltiofenil)-4-metil-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 23) 2-(3,5-dimetilfenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 24) 1-(4-mercaptofenil)-4-metil-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 25) 1-(4-acetiltiofenil)-4-metil-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 26) 1-(4-acetilaminosulfonilfenil)-4-metil-2-(4-metoxifenil)pirrol, y
 30) 27) 1-(4-acetilaminosulfonilfenil)-4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)pirrol.

De éstos, compuestos más preferidos son:

- 2) 4-metil-2-(4-metilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 6) 2-(4-metoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 9) 2-(4-clorofenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 35) 10) 4-metil-2-(4-metiltiofenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 11) 2-(4-etoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 12) 2-(4-metoxi-3-metilfenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 13) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 15) 2-(3,4-dimetilfenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 40) 17) 4-metil-2-(4-metiltiofenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol,

26) 1-(4-acetilaminosulfonilfenil)-4-metil-2-(4-metoxifenil)pirrol, y

27) 1-(4-acetilaminosulfonilfenil)-4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)pirrol.

De éstos, los compuestos más preferidos son:

11) 2-(4-etoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,

5 15) 2-(3,4-dimetilfenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,

17) 4-metil-1-(4-metiltiofenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol,

26) 1-(4-acetilaminosulfonilfenil)-4-metil-2-(4-metoxifenil)pirrol, y

27) 1-(4-acetilaminosulfonilfenil)-4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)pirrol.

10 Los compuestos de fórmula (I), los compuestos de fórmula (II) y las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos son compuestos conocidos y un procedimiento de preparación de estos compuestos se divulgan en la publicación de patente europea EP-799823A.

Los nombres químicos de los compuestos de fórmulas (III) a (XIV), respectivamente, son:

(III): 3-(3,4-difluorofenil)-4-(4-metanosulfonilfenil)-5H-furan-2-ona,

(IV): 4-(5-p-tolil-3-trifluorometil-1H-pirazol-1-il)bencenosulfonamida,

15 (V): N-[6-(2,4-difluorofeniltio)-1-oxoindan-5-il]metanosulfonamida,

(VI): 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metiltiazol-2-il)-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dióxido,

(VII): N-(4-Nitro-2-fenoxifenil)metanosulfonamida,

(VIII): 4-(4-ciclohexil-2-metiloxazol-5-il)-2-fluorobencenosulfonamida,

(IX): N-(3-formilamino-4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopirán-7-il)metanosulfonamida,

20 (X): (E)-2-etil-5-(3,5-di-t-butil-4-hidroxi)benciliden-1,2-isotiazolidin-1,1-dióxido,

(XI): 1-(4-metanosulfonilfenil)-2-(4-fluorofenil)ciclopenteno,

(XII): 3-fenil-4-(4-metanosulfonilfenil)-5H-furan-2-ona, y

(XIII): 2-(3,5-difluorofenil)-3-(4-metanosulfonilfenil)-2-ciclopenten-1-ona.

(XIV): 4-[5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)bencenosulfonamida.

25 Estos compuestos se divulgan en el número de publicación internacional WO95/00501, J. Med. Chem., 40, 1347 (1997), número de publicación internacional WO94/13635, Pharmacology, 55, 44 (1997), Prostaglandins, 47, 55 (1994), número de publicación japonesa Hei 9-52882, Jpn. J. Pharmacol., 67, 305 (1995), Inflamm Res., 47, Suppl. 3, S257 (1997), J. Med. Chem., 38, 4570 (1995), los documentos EP 863 134, US 5 474 995 o WO 98/06708.

30 Dado que los compuestos de la presente invención tienen una actividad excelente en la prevención o inhibición de la caquexia y muy poca toxicidad, son útiles como agentes preventivos y terapéuticos de la caquexia. También son útiles para el tratamiento de los trastornos relacionados con tumores y se pueden usar para inhibir el crecimiento y/o la metástasis de tumores.

35 Además, si se desea, se pueden usar uno o más de los compuestos de la presente invención [es decir, los compuestos de las fórmulas (I) a (XIV), incluidas] en asociación con uno o más agentes distintos para la prevención o inhibición del crecimiento tumoral, y los compuestos de la presente invención y otros agentes se pueden administrar de forma simultánea, por separado o secuencialmente.

40 El otro agente antitumoral se selecciona, preferentemente, de 5-fluorouracilo, cisplatino, tamoxifeno, paclitaxel, docetaxel e irinotecan. Especialmente en el caso de la administración simultánea, el compuesto de fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el otro agente antitumoral pueden estar contenidos en una única composición.

45 La composición de la presente invención puede estar en cualquier forma convencional en función de la vía de administración. Por ejemplo, para administración oral, puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos o jarabes. Para administración no oral puede estar en forma de inyecciones o supositorios. Estas formulaciones se preparan de acuerdo con procedimientos conocidos y pueden incluir aditivos como los bien conocidos en la técnica, por ejemplo excipientes (p. ej., excipientes orgánicos, incluidos derivados de azúcar, tales

como lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y sorbitol; derivados de almidón, tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón α y dextrina; derivados de celulosa, tales como celulosa cristalina; goma arábiga; dextrano y pululano, excipientes inorgánicos, incluidos derivados de silicato, tales como anhídrido de ácido silicio ligero, silicato de aluminio sintético, silicato de calcio y aluminato metasilicato de magnesio; fosfatos, tales como hidrogenofosfato de calcio, carbonatos, tales como carbonato cálcico; y sulfatos, tales como sulfato cálcico), lubricantes (p. ej., ácido esteárico y sales metálicas del mismo, incluidos ácido esteárico, estearato de calcio y estearato de magnesio; talco; sílice coloidal; ceras, tales como cera de abeja y esperma de ballena; ácido bórico; ácido atípico; sulfatos, tales como sulfato sódico; glicol; ácido fumárico; benzoato sódico; DL-leucina; sales de sodio de ácido graso; laurilsulfatos, tales como laurilsulfato sódico y laurilsulfato de magnesio; ácidos silícicos, tales como anhídrido de ácido silícico e hidrato de ácido silícico; y los derivados de almidón mencionados anteriormente), aglutinantes (p. ej., hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, macrogol y compuestos similares a los excipientes mencionados con anterioridad), agentes disgregantes (p. ej., derivados de celulosa, tales como hidroxipropilcelulosa con baja sustitución, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa sódica con puentes internos; celulosas de almidón químicamente modificadas, tales como carboximetilalmidón, carboximetilalmidón sódico y polivinilpirrolidona con puentes), estabilizantes (p. ej., paraoxibenzoatos, tales como metilparaben y propilparaben, alcoholes, tales como clorobutanol, alcohol bencílico y alcohol feniletílico; cloruro de benzalconio; fenoles, tales como fenol y cresol; timerosal; ácido deshidroacético; y ácido sórbico), correctores (p. ej., edulcorantes, vinagres y perfumes) y diluyentes.

La dosis varía en función de muchos factores, incluidas la afección y la edad de los pacientes, la gravedad y la naturaleza del trastorno y la vía de administración. Por ejemplo, en el caso de la administración oral, es deseable administrar 0,01 mg/kg (preferentemente 0,1 mg/kg) como límite inferior y 50 mg/kg (preferentemente 10 mg/kg) como límite superior para un adulto al día, en una dosis única o en dosis divididas, en función de los síntomas. En el caso de la administración intravenosa, es deseable administrar 0,001 mg/kg (preferentemente 0,01 mg/kg) como límite inferior y 10 mg/kg (preferentemente 5 mg/kg) como límite superior para un adulto, en una dosis única o en dosis divididas, en función de los síntomas.

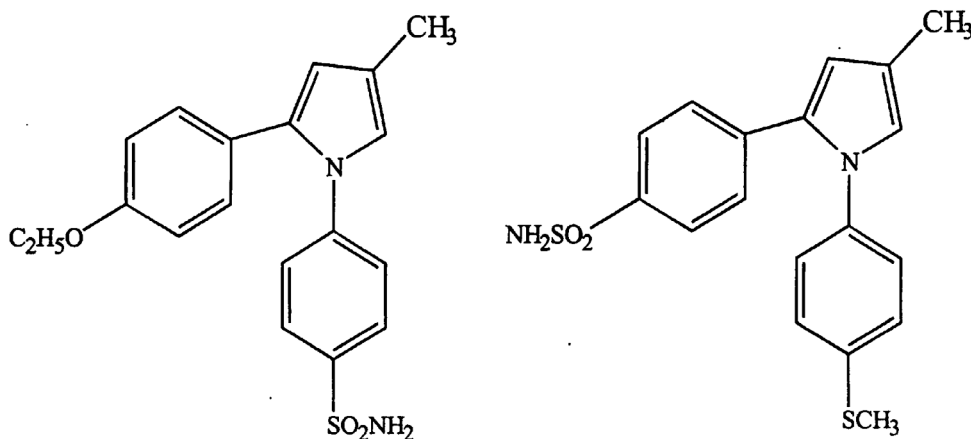
La presente invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos y ejemplos de formulación no limitantes .

EJEMPLO 1

Ensayo de los efectos antitumorigénicos en ratones portadores de células Colon 26 de cáncer de colon de ratón

Los animales de ensayo fueron ratones CDF1 (hembras, 8 semanas de edad). Se emplearon en grupos de 10 para cada ensayo. En cada animal se transplantaron por vía subcutánea 1×10^6 células Colon 26 de cáncer de colon de ratón.

Los compuestos de ensayo fueron los compuestos nº 1-94 y 2-78 como se muestra anteriormente en las Tablas 1 y 2, respectivamente, y que tienen las fórmulas siguientes:



35 **Compuesto N° 2-78**

Compuesto N° 1-94

Cada compuesto de ensayo se suspendió en agua destilada esterilizada que contiene 0,5 % p/v de carboximetilcelulosa (CMC) y se administró por vía oral una vez al día desde el día del transplante de las células tumorales.

40 Cada animal de ensayo se pesó inmediatamente tras el implante de las células tumorales y se registró el peso (A g). Después, cada animal se pesó el día 19 inmediatamente tras el implante de las células tumorales y se registró el peso (B g). La ganancia de peso el día 19 tras el implante de las células tumorales se calculó como $B-A = \Delta g$; para los animales de ensayo. El experimento se repitió con dos grupos control: El primer grupo control (grupo control 1)

- 5 se transplantó con las células tumorales, pero no se trató con ningún compuesto de ensayo y la ganancia de peso se indica como Δg_{c1} ; en el segundo grupo control (grupo control 2) no se transplantaron las células tumorales y no se trataron con ningún compuesto de ensayo, ya ganancia de peso se indicó como Δg_{c2} . Se determinó el índice de recuperación del peso corporal de acuerdo con la fórmula siguiente en base a la ganancia de peso el día 19 después del trasplante de células tumorales y este valor se usó como indicador del efecto anti-caquexia.

$$\text{Índice de recuperación del peso corporal (\%)} = (\Delta g_t - \Delta g_{c1}) / (\Delta g_{c2} - \Delta g_{c1}) \times 100$$

Los resultados se muestran en la Tabla 3 que se expone a continuación.

Tabla 3

Compuesto administrado	Dosis (mg/kg)	Ganancia de peso (Δg)	Índice de recuperación de peso corporal (%)
Compuesto 2-78	10	2,6	88
Compuesto 2-78	3	2,5	85
Compuesto 2-78	1	2,5	85
Compuesto 1-94	10	3,1	98
Compuesto 1-94	3	2,7	89
Compuesto 1-94	1	2,2	78
Grupo control 1	-	-1,4	0
Grupo control 2	-	3,2	100

- 10 A partir de los resultados anteriores queda claro que estos compuestos inhibían la caquexia por el tumor de ratón y reducían la pérdida de peso.

Ejemplo 2

Ensayo de los efectos anticaquexia en ratones portadores de células Colon 26 de cáncer de colon de ratón

- 15 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero usando el compuesto de fórmula (III) como el compuesto de ensayo y comparando la ganancia de peso (Δg_t) del grupo de ensayo de los animales a los que se había administrado el compuesto de fórmula (III) con un grupo control (Δg_c) en los que se habían transplantado las células tumorales pero a los que no se había administrado ningún compuesto antitumoral. Los animales de ensayo fueron ratones CDF1 hembras de 16 semanas de edad. Asimismo, la ganancia de peso se midió 22 días después del trasplante tumoral. El peso corporal medio de cada grupo de animales inmediatamente después del trasplante tumoral fue de 25 a 26 g. Los resultados se muestran en la Tabla 4.
- 20

Tabla 4

Compuesto	Dosis (mg/kg)	Ganancia de peso medio (Δg)
Compuesto (III)	10	0,9
Compuesto (III)	3	0,3
Compuesto (III)	1	0
Ninguno (grupo control)	-	-4,2

A partir de los resultados anteriores queda claro que el compuesto de fórmula (III) inhibía la caquexia por el tumor de ratón y reducía la pérdida de peso.

Ejemplo 3

- 25 **Ensayo de los efectos anticaquexia en ratones portadores de células Colon 26 de cáncer de colon de ratón**

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, pero usando el compuesto de fórmula (IV) como el compuesto de ensayo y comparando la ganancia de peso (Δg_t) del grupo de ensayo de los animales a los que se había administrado el compuesto de fórmula (IV) con un grupo control (Δg_c) en los que se habían transplantado las células

tumorales pero a los que no se había administrado ningún compuesto antitumoral. Los animales de ensayo fueron ratones CDF1 hembras de 7 semanas de edad. Asimismo, la ganancia de peso se midió 15 días después del trasplante tumoral. El peso corporal medio de cada grupo de animales inmediatamente después del trasplante tumoral fue de 20 a 21 g. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

5

Tabla 5

Compuesto	Dosis (mg/kg)	Ganancia de peso medio (Δ g)
Compuesto (IV)	10	-0,6
Compuesto (IV)	3	-1,3
Compuesto (IV)	1	-1,2
Ninguno (grupo control)	-	-3,4

A partir de los resultados anteriores queda claro que el compuesto de fórmula (IV) inhibía la caquexia por el tumor de ratón y reducía la pérdida de peso.

Ejemplo 4**Ensayo de los efectos anticaquexia en ratones portadores de células Colon 26 de cáncer de colon de ratón**

10 Los compuestos de ensayo [los compuestos de fórmula (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) y (XIV)] se administran del mismo modo que se ha descrito en el Ejemplo 2. Estos compuestos inhiben la caquexia por tumor de ratón y recuperan la pérdida del promedio del peso corporal.

Ejemplo 5**Ensayo de actividad de prolongación de la vida**

15 Se continuó la observación de los ratones usados en el Ejemplo 1 anterior. Se determinó el índice de prolongación de la vida en base al número de días de sobrevivió cada ratón y este valor se usó después como indicador de los efectos de prolongación de la vida de los compuestos de ensayo.

20 Cabe destacar que, en el caso del grupo de ratones tratados con un compuesto de ensayo, la administración oral del correspondiente compuesto una vez al día continuó el día 20 después del trasplante de células tumorales y también más allá.

$$\text{Índice de prolongación de la vida (\%)} = (S_i/S_c - 1) \times 100$$

S_i : Mediana del valor del tiempo de supervivencia (días) del grupo de ratones tratados con un compuesto de ensayo

25 S_c : Mediana del valor del tiempo de supervivencia (días) del grupo control a los que no se había transplantado células tumorales.

Los resultados se muestran en la tabla 6.

Tabla 6

Nombre del compuesto	Dosis (mg/kg)	Periodo de supervivencia (mediana: días)	Índice de prolongación de la vida (%)
Compuesto 2-78	10	48,5	73
Compuesto 2-78	3	50,5	80
Compuesto 2-78	1	45,0	61
Compuesto 1-94	10	45,0	61
Compuesto 1-94	3	35,0	25
Compuesto 1-94	1	48,5	73
Ninguno	-	28,0	0

A partir de la Tabla 6 queda claro que los compuestos de la presente invención exhibían un importante efecto de

prolongación de la vida.

Ejemplo 6

Ensayo de actividad de prolongación de la vida

5 El experimento indicado en el Ejemplo 5 se repitió con los animales usados en el Ejemplo 2. En el caso del grupo de ratones tratados con un compuesto de ensayo, la administración oral del correspondiente compuesto una vez al día continuó el día 23 después del transplante de células tumorales y también más allá. Los resultados se muestran en la tabla 7.

Tabla 7

Nombre del compuesto	Dosis (mg/kg)	Periodo de supervivencia (mediana: días)	Índice de prolongación de la vida (%)
Compuesto (III)	10	43,5	91
Compuesto (III)	3	37,5	63
Compuesto (III)		40,5	76
Ninguno	-	23,0	-

10 Ejemplo 7

Ensayo de actividad de prolongación de la vida

El experimento indicado en el Ejemplo 5 se repitió con los animales usados en los Ejemplos 3 y 4. Los compuestos de las fórmulas (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) y (XIV) inhiben todos ellos la caquexia por el tumor de ratón y exhiben una pronunciada prolongación de la vida.

15 Ejemplo 8

Ensayo del uso concomitante del agente antitumoral

Células de cáncer de colon de ratón se transplantan en ratones CDF1 del mismo modo que en el Ejemplo 1, seguido de la administración de los compuestos de ensayo [Compuestos N° 2-78 y 1-94 y los compuestos de las fórmulas (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) y (XIV)] y un agente antitumoral (5-fluorouracilo o cisplatino).

20 El uso concomitante de uno de los compuestos de la presente invención y un agente antitumoral inhibe considerablemente el crecimiento tumoral y la caquexia, para dar un efecto pronunciado de prolongación de la vida.

Ejemplo 9

Efecto inhibitor sobre la metástasis pulmonar de células B16-B16 de melanoma maligno de ratón

25 A grupos de ratones, cada grupo formado por diez ratones C57BL/6 (hembras, edad: 8 semanas) se transplantó por vía intravenosa en la vena de la cola 3×10^5 células B16-B16 de melanoma maligno de ratón.

Quando fue necesario, se administró a los ratones por vía intravenosa en la vena de la cola un lipopolisacárido bacteriano (LPS) en una cantidad de 3 μ g cada uno una hora antes del transplante de las células de melanoma, de modo que se acelera la metástasis pulmonar del melanoma [M. J. Anasagasti y col., J. Natl. Cancer Research, 89, 645-651 (1997).]

30 Como compuestos de ensayo, se emplearon e compuesto n° 2-118, un compuesto de fórmula (IV), un compuesto de fórmula (V) e indometacina, y cada uno se suspendió en agua destilada esterilizada que contenía 0,5 % p/v de carboximetilcelulosa (CMC) y las suspensiones se administraron por vía oral a una dosis de 1 mg/kg al día durante cinco días a partir del día del transplante de células de melanoma.

El compuesto n° 2-118 es 2-(3,4-dimetilfenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol.

35 Las actividades inhibitoras sobre las metástasis pulmonares de las células de melanoma se evaluaron en términos del índice de inhibición de metástasis pulmonar (IMP %) contando el número de colonias metastásicas en los pulmones a los 10 días del transplante intravenoso de las células B16-BL6 de melanoma maligno de ratón en la cola.

$$\text{IMP (\%)} = (1 - \text{Nt}/\text{Nc}) \times 100$$

N_i: Número de colonias metastásicas pulmonares el día 10 en los grupos a los que se administró los compuestos de ensayo; y

N_c: Número de colonias metastásicas pulmonares el día 10 en los grupos control a los que no se administró los compuestos de ensayo.

5 Los resultados se muestran en la tabla 8.

Tabla 8

Compuestos de ensayo	Administración de LPS	Dosis (mg/kg)	IMP (%)
Compuesto 2-118	No	1	64
Compuesto 2-118	Sí	1	34
Compuesto (IV)	Sí	1	9
Compuesto (V)	Sí	1	1
Indometacina	Sí	1	-1

10 A partir de la Tabla 8 queda claro que la presente composición tenía éxito en la inhibición de la metástasis de las células B16-B16 de melanoma maligno de ratón en el pulmón, acelerara o no la metástasis pulmonar la administración de LPS (inducción de reacción de inflamación).

15 En particular, la presente composición mostró una inhibición marcada de la metástasis pulmonar, mientras que el compuesto de fórmula (IV) y el compuesto de fórmula (V), que son inhibidores selectivos de la COX-2, e indometacina, que es un AINE habitual, no tuvieron actividad de inhibición en las condiciones de aceleración de la metástasis pulmonar causadas mediante la inducción de la reacción inflamatoria (como refleja la aceleración de la metástasis tumoral en una operación quirúrgica de resección de un tumor).

Ejemplo 10

Efecto antitumoral contra células S-180 de sarcoma de ratón

20 1×10^6 de células S-180 de sarcoma de ratón se transplantaron por vía subcutánea en ratones atímicos Balb/c (hembras, 8 semanas de edad) en grupos de 10.

El compuesto de ensayo, compuesto n° 2-118, se suspendió en agua destilada esterilizada que contiene 0,5 % p/v de carboximetilcelulosa (CMC) y se administró por vía oral una vez al día durante 5 días desde el día del transplante de las células tumorales.

25 La actividad antitumoral se evaluó de acuerdo con la ecuación siguiente para determinar el índice de inhibición del crecimiento tumoral (IC%) el día 7 después del transplante.

$$IC (\%) = (1 - V_i/V_c) \times 100$$

V_i: Volumen medio del tumor el día 7 en un grupo al que se administró el compuesto de ensayo (*).

V_c: Volumen medio del tumor el día 7 en un grupo control sin tratar (*).

*: El volumen tumoral se define como $1/2 \times [\text{eje largo del tumor}] \times [\text{eje corto del tumor}]^2$

30 Los resultados se muestran en la tabla 9.

Tabla 9

Compuestos de ensayo	Dosis (mg/kg)	IC (%)
Compuesto 2-118	1	54

A partir de la tabla 9 queda claro que la composición de la presente solicitud inhibía el crecimiento de células tumorales de ratón.

Ejemplo 11

Efecto antitumoral contra células KM12-HX de cáncer de colon humano

5 Las células KM12-HX de cáncer de colon humano se transplantaron ortotópicamente en el ciego de ratones atímicos de acuerdo con el procedimiento de Fu y col. [X. Fu y col., Anticancer Res., 12 (1992)] usando ratones atímicos Balb/c (hembras, 7 semanas de edad) en grupos de 10.

Específicamente, se realizó una incisión en la región abdominal inferior izquierda de cada ratón en anestesia de abacacina, tras lo cual una sección fina de tumor de 5 mm de medida lateral se suturó en el ciego usando suturas quirúrgicas absorbibles para realizar un trasplante ortotópico. La incisión se suturó usando suturas quirúrgicas absorbibles y se calentó a los ratones y se les despertó rápidamente de la anestesia.

10 El compuesto de ensayo se suspendió en agua destilada esterilizada que contiene 0,5 % p/v de carboximetilcelulosa (CMC) y se administró por vía oral en un total de 9 dosis consistentes en una dosis al día desde los días 3 a 7 tras el trasplante de las células tumorales y desde los días 10 a 13 tras el trasplante.

La actividad antitumoral se evaluó de acuerdo con la ecuación siguiente para determinar el índice de inhibición del peso tumoral (IC%) el día 14 después del trasplante.

15
$$IC (\%) = (1 - V_t' / V_c') \times 100$$

V_t' : Peso medio del tumor el día 14 en el grupo al que se administró el compuesto de ensayo

V_c' : Peso medio del tumor el día 14 en un grupo control sin tratar

Los resultados se muestran en la tabla 10.

Tabla 10

Compuesto de ensayo	Dosis (mg/kg)	IC (%)
Compuesto 2-118	0,3	12
Compuesto 2-118	1	35
Compuesto 2-118	3	45
Compuesto 2-118	10	59

20 A partir de la tabla 10 queda claro que la composición de la presente invención inhibía el crecimiento de las células de cáncer de colon humanas en el lugar del trasplante ortotópico.

La preparación de formulaciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes Ejemplos de Formulación no limitantes.

Ejemplo de formulación 1

25 **Cápsulas**

Una mezcla de un compuesto de la presente invención, tal como el compuesto de fórmula (III), el compuesto nº 1-94, 2-78 o 2-118, se prepara en una sustancia oleosa digestiva, tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva, y se cargó en gelatina con una bomba de reemplazo positivo para obtener cápsulas blandas que contienen 100 mg del ingrediente activo. Después, las cápsulas se lavan y se secan.

30 **Ejemplo de formulación 2**

Comprimidos

35 Los comprimidos se fabrican de acuerdo con procedimientos convencionales usando 100 mg de un compuesto de la presente invención, tal como el compuesto de fórmula (III), compuesto nº 1-94, 2-78 o 2-118, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 mg de lactosa.

En este caso, los comprimidos se pueden recubrir con un recubrimiento de la preparación, si se desea.

Ejemplo de formulación 3

Inyecciones

1,5 % en peso de un compuesto de la presente invención, tal como el compuesto de fórmula (III), el compuesto nº 1-

94, 2-78 o 2-118, se agita en 10 % en volumen de propilenglicol y, después, se ajusta hasta un volumen constante mediante la adición de agua para inyectables, tras lo cual se esterilizó para preparar inyecciones.

Ejemplo de formulación 4

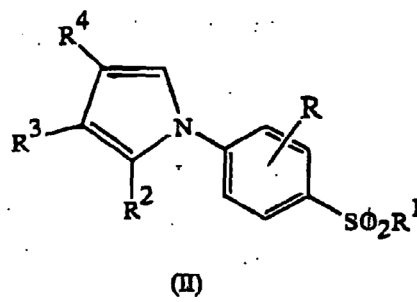
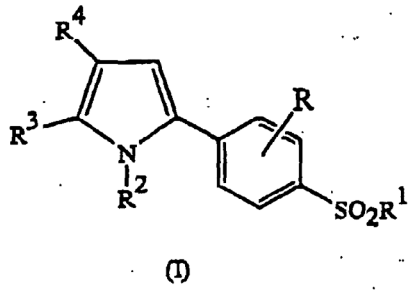
Suspensiones

- 5 Se produce una suspensión de modo que contenga 100 mg de un compuesto de la presente invención, tal como el compuesto de fórmula (III), compuesto nº 1-94, 2-78 o 2-118, que se muele en un polvo fino, 100 mg de carboximetilcelulosa sódica, 5 mg de benzoato sódico, 1,0 mg de solución de sorbitol (Farmacopea japonesa) y 0,025 ml de vanillina en 5 ml de la suspensión.

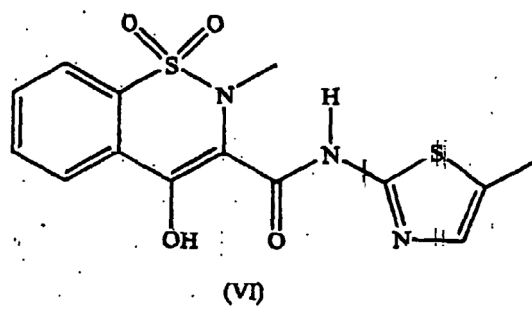
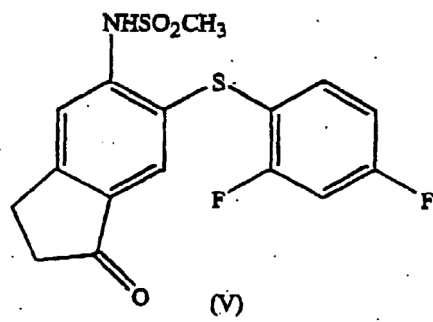
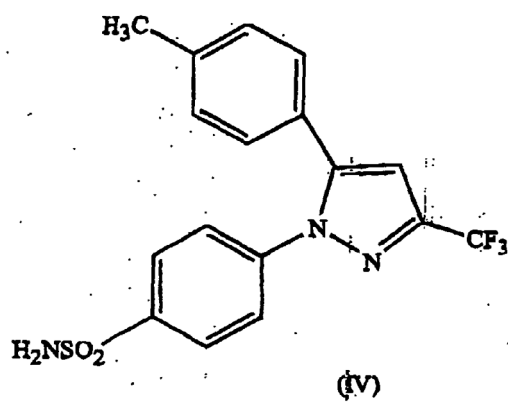
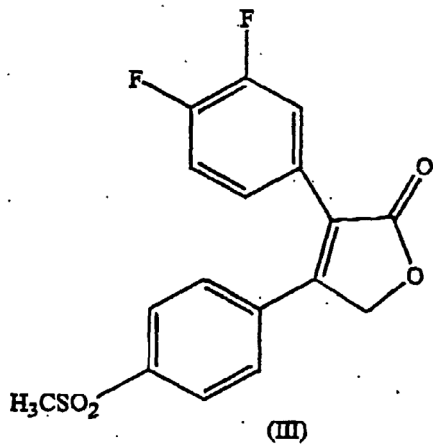
10

REIVINDICACIONES

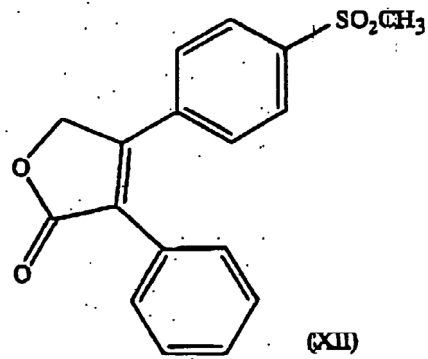
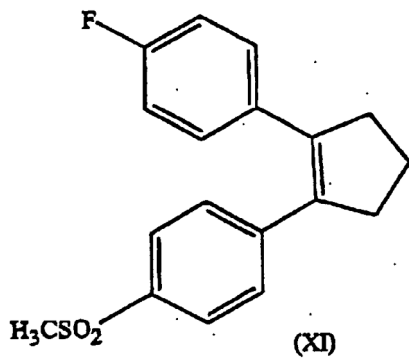
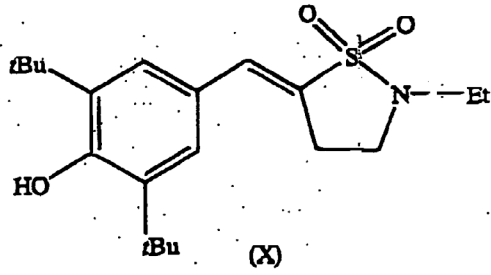
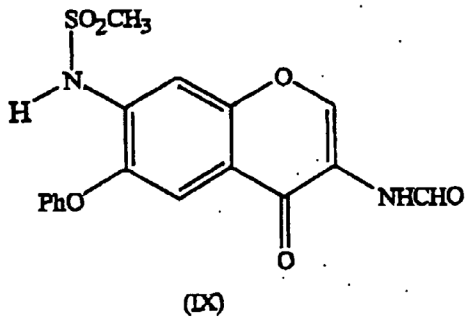
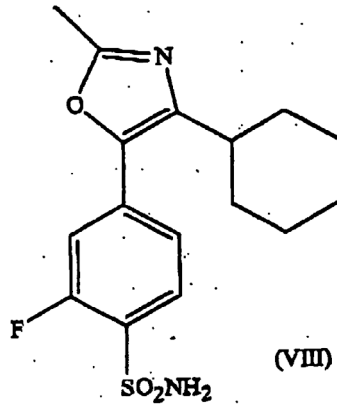
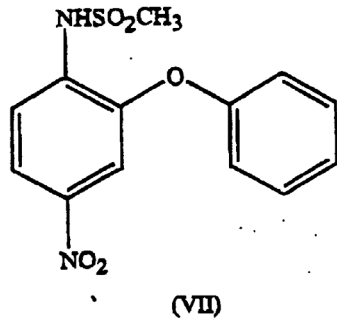
1. El uso de un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) o (XIV):

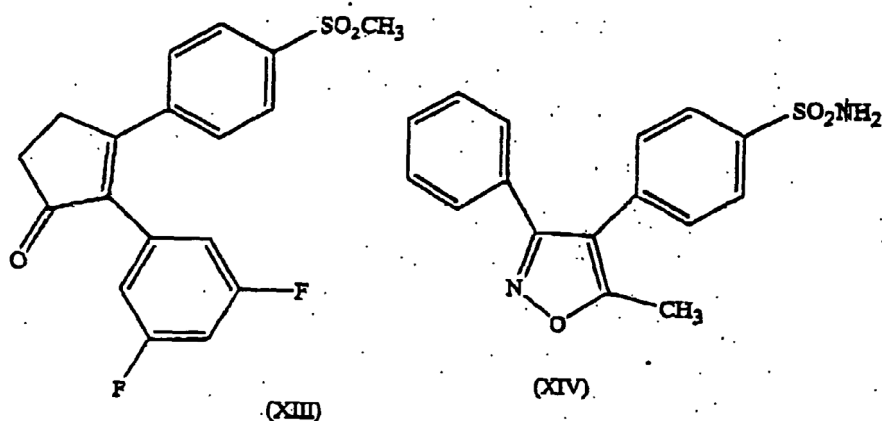


5



10





en las que:

R representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior como se define más adelante;

R¹ representa un grupo alquilo inferior como se define más adelante, un grupo amino o un grupo de fórmula -NHR^a (en la que R^a representa un grupo que puede eliminarse *in vivo*);

R² representa un grupo fenilo o un grupo fenilo que está sustituido con al menos uno de los sustituyentes α o de los sustituyentes β , que se definen más adelante;

R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior como se define más adelante o un grupo alquilo inferior como se define más adelante sustituido con al menos uno de los sustituyentes, α ;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior como se define más adelante, un grupo alquilo inferior como se define más adelante sustituido con al menos uno de los sustituyentes α , un grupo cicloalquilo, un grupo arilo como se define más adelante y un grupo aralquilo como se define más adelante, dicho grupo arilo es un grupo hidrocarburo aromático carbocíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono en uno o más anillos aromáticos o un grupo tal que está condensado con un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, y el grupo está insustituido o sustituido con al menos uno de los sustituyentes α o de los sustituyentes β ;

dicho grupo aralquilo es un grupo alquilo inferior, como se define más adelante, que está sustituido por uno o más de los grupos arilo definidos anteriormente;

tBu representa un grupo t-butilo;

Et representa un grupo etilo; y

Ph representa un grupo fenilo;

dichos sustituyentes α se seleccionan de grupos hidroxilo, átomos de halógeno, grupos alcoxi inferior como se definen más adelante y grupos alquiltio inferior como se definen más adelante; y

dichos sustituyentes β se seleccionan de grupos alquilo inferior como se definen más adelante, grupos alcaniloxi, grupos mercapto, grupos alcaniltio, grupos alquilsulfinilo inferior como se definen más adelante, grupos alquilo inferior como se definen más adelante que están sustituidos con al menos uno de los sustituyentes α , grupos cicloalcoxi, grupos haloalcoxi inferior como se definen más adelante y grupos alquilendioxi inferior como se definen más adelante.

dicho grupo alquilo inferior es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

dicho grupo alcoxi inferior es un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

dicho grupo alquiltio inferior es un grupo alquiltio de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

dicho grupo alquilsulfinilo inferior es un grupo alquilsulfinilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

dicho grupo haloalcoxi es un grupo alcoxi inferior como se ha definido anteriormente, que está sustituido con al menos un átomo de halógeno;

dicho grupo alquilendioxi inferior es un grupo alquilendioxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la caquexia en un mamífero.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto activo es un compuesto de fórmula (I) o (II).

3. Uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un

átomo de cloro o un grupo metilo.

4. Uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R representa un átomo de hidrógeno.

5. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que R¹ representa un grupo metilo, un grupo amino o un grupo acetilamino.

5 6. Uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R¹ representa un grupo amino o un grupo acetilamino.

7. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en el que R² representa un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido con al menos uno de los sustituyentes α^1 o

sustituyentes β^1 ;

10 los sustituyentes α^1 se seleccionan de átomos de halógeno, grupos alcoxi inferior y grupos alquiltio inferior; y los sustituyentes β^1 se seleccionan de grupos alquilo inferior, grupos mercapto, grupos alcanoilto, grupos alquilo inferior, sustituidos con al menos uno de los sustituyentes α^1 , grupos haloalcoxi inferior y grupos alquilendioxi inferior.

8. Uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R² representa un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido con al menos uno de los sustituyentes α^1 y los sustituyentes β^2 .

15 los sustituyentes α^1 se seleccionan de átomos de halógeno, grupos alcoxi inferior y grupos alquiltio inferior. los sustituyentes β^2 se seleccionan de grupos alquilo inferior, grupos mercapto, grupos alcanoilto, grupos alquilo inferior sustituidos con un átomo de halógeno, grupos haloalcoxi inferior y grupos alquilendioxi inferior.

9. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, en el que R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo inferior sustituido con al menos uno de los sustituyentes α^1 ;

los sustituyentes α^1 se seleccionan de átomos de halógeno, grupos alcoxi inferior y grupos alquiltio inferior.

10. Uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo inferior sustituido con un átomo de halógeno.

11. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10, en el que R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido con al menos uno de los sustituyentes α , un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo arilo sustituido con al menos uno de los sustituyentes α^1 o sustituyentes β^3 , un grupo aralquilo o un grupo aralquilo sustituido con al menos uno de los sustituyentes α^1 o sustituyentes β^3 ;

30 los sustituyentes α^1 se seleccionan de átomos de halógeno, grupos alcoxi inferior y grupos alquiltio inferior; y los sustituyentes β^3 se seleccionan de grupos alquilo inferior, grupos alquilo inferior sustituidos con al menos uno de los sustituyentes α y grupos cicloalquilo.

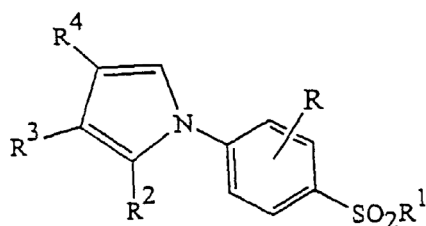
12. Uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido con al menos uno de los sustituyentes α^2 , un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo arilo sustituido con al menos uno de los sustituyentes α^2 o sustituyentes β^4 , un grupo aralquilo o un grupo aralquilo sustituido con al menos uno de los sustituyentes α^2 o sustituyentes β^4 ;

35 los sustituyentes α^2 se seleccionan de grupos hidroxilo, átomos de halógeno y grupos alcoxi inferior; y los sustituyentes β^4 se seleccionan de grupos alquilo inferior, grupos alquilo inferior que están sustituidos por un átomo de halógeno y grupos cicloalquilo.

13. Uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicho compuesto activo es:

40 3-metil-2-(4-metilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
4-metil-2-(4-metilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
1-(4-fluorofenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
1-(4-fluorofenil)-4-metil-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
5-fluoro-1-(4-fluorofenil)-2-(4-metilsulfamoilfenil)pirrol,
2-(4-metoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
45 1-(4-metoxifenil)-4-metil-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
4-etil-2-(4-metoxifenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
2-(4-clorofenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
4-metil-2-(4-metilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
2-(4-etoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
50 2-(4-metoxi-3-metilfenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
4-metil-2-fenil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
2-(3,4-dimetilfenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,

- 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 4-metil-1-(4-metiltiofenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 5-cloro-1-(4-metoxifenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 1-(3,4-dimetilfenil)-4-metil-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 5
 5-cloro-1-(4-etoxifenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 5-cloro-1-(4-metiltiofenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 1-(4-etiltiofenil)-4-metil-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 2-(3,5-dimetilfenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 1-(4-mercaptiofenil)-4-metil-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 10
 1-(4-acetiltiofenil)-4-metil-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 1-(4-acetilaminosulfonilfenil)-4-metil-2-(4-metoxifenil)pirrol, o
 1-(4-acetilaminosulfonilfenil)-4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)pirrol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
14. Uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicho compuesto activo es:
- 15
 2-(4-clorofenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 2-(4-etoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 2-(3,4-dimetilfenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
 4-metil-1-(4-metiltiofenil)-2-(4-sulfamoilfenil)pirrol, o
 20
 1-(4-acetilaminosulfonilfenil)-4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)pirrol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
15. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto activo es un compuesto de fórmula (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) o (XI).
16. Uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que dicho compuesto activo es 3-(3,4-difluorofenil)-4-(4-metanosulfonilfenil)-5H-furan-2-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25
 17. Uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que dicho compuesto activo es 4-(5-p-tolil-3-trifluorometil-1H-pirazol-1-il)benzenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
18. Uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que dicho compuesto activo es N-[6-(2,4-difluorofenil)-1-oxoindan-5-il]metanosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30
 19. Uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que dicho compuesto activo es 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metiltiazol-2-il)-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dióxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
20. Uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que dicho compuesto activo es N-(4-nitro-2-fenoxifenil)metanosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
21. Uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que dicho compuesto activo es 4-(4-ciclohexil-2-metiloxazol-5-il)-2-fluorobenzenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35
 22. Uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que dicho compuesto activo es N-(3-formilamino-4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopiran-7-il)metanosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
23. Uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que dicho compuesto activo es (E)-2-etil-5-(3,5-di-t-butil-4-hidroxi)enciliden-1,2-isotiazolidin-1,1-dióxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40
 24. Uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que dicho compuesto activo es 1-(4-metanosulfonilfenil)-2-(4-fluorofenil)ciclopenteno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
25. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto activo es un compuesto de fórmula (XII), (XIII) y (XIV).
26. Uso de acuerdo con la reivindicación 25, en el que dicho compuesto activo es 3-fenil-4-(4-metanosulfonilfenil)-5H-furan-2-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45
 27. Uso de acuerdo con la reivindicación 25, en el que dicho compuesto activo es 2-(3,5-difluorofenil)-3-(4-metanosulfonilfenil)-2-ciclopenten-1-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
28. Uso de acuerdo con la reivindicación 25, en el que dicho compuesto activo es 4-[5-metil-3-fenilisoxazol-4-il]benzenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
29. El uso de un compuesto de fórmula (II):



(II)

en la que

5 R representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior como se define más adelante;

R¹ representa un grupo alquilo inferior como se define más adelante, un grupo amino o un grupo de fórmula –NHR^a (en la que R^a representa un grupo que puede eliminarse *in vivo*);

R² representa un grupo fenilo o un grupo fenilo que está sustituido con al menos uno de los sustituyentes α o los sustituyentes β , como se definen más adelante;

10 R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior como se define más adelante o un grupo alquilo inferior como se define más adelante sustituido con al menos uno de los sustituyentes, α ;

15 R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior como se define más adelante, un grupo alquilo inferior como se define más adelante sustituido con al menos uno de los sustituyentes α , un grupo cicloalquilo, un grupo arilo como se define más adelante y un grupo aralquilo como se define más adelante, dicho grupo arilo es un grupo hidrocarburo aromático carbocíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono en uno o más anillos aromáticos o un grupo tal que está condensado con un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, y el grupo está insustituido o sustituido con al menos uno de los sustituyentes α o de los sustituyentes β ;

20 dicho grupo aralquilo es un grupo alquilo inferior, como se define más adelante, que está sustituido por uno o más de los grupos arilo definidos anteriormente;

dichos sustituyentes α se seleccionan de grupos hidroxilo, átomos de halógeno, grupos alcoxi inferior como se definen más adelante y grupos alquiltio inferior como se definen más adelante; y

25 dichos sustituyentes β se seleccionan de grupos alquilo inferior como se definen más adelante, grupos alcanoiloxi, grupos mercapto, grupos alcanoiltio, grupos alquilsulfinilo inferior como se definen más adelante, grupos alquilo inferior como se definen más adelante sustituidos con al menos uno de los sustituyentes α , grupos cicloalcoxi, grupos haloalcoxi inferior como se definen más adelante y grupos alquilendioxi inferior como se definen más adelante.

30 dicho grupo alquilo inferior es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

dicho grupo alcoxi inferior es un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

dicho grupo alquiltio inferior es un grupo alquiltio de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

35 dicho grupo alquilsulfinilo inferior es un grupo alquilsulfinilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

dicho grupo haloalcoxi es un grupo alcoxi inferior como se ha definido anteriormente, que está sustituido con al menos un átomo de halógeno;

40 dicho grupo alquilendioxi inferior es un grupo alquilendioxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

para la fabricación de un medicamento para inhibir el crecimiento tumoral en un mamífero, en el que dicho tumor es sensible a la actividad inhibidora del crecimiento celular inducida por el inhibidor de la COX-2.

30. Uso de acuerdo con la reivindicación 29, en el que R representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo metilo.

31. Uso de acuerdo con la reivindicación 30, en el que R representa un átomo de hidrógeno.

32. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 31, en el que R¹ representa un grupo metilo, un grupo amino o un grupo acetilamino.

33. Uso de acuerdo con la reivindicación 32, en el que R¹ representa un grupo amino o un grupo acetilamino.

34. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 33, en el que R^2 representa un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido con al menos uno de los sustituyentes α^1 o sustituyentes β^1 ;

los sustituyentes α^1 se seleccionan de átomos de halógeno, grupos alcoxi inferior y grupos alquiltio inferior; y

5 los sustituyentes β^1 se seleccionan de grupos alquilo inferior, grupos mercapto, grupos alcanoilto, grupos alquilo inferior, sustituidos con al menos uno de los sustituyentes α^1 , grupos haloalcoxi inferior y grupos alquilendioxi inferior.

35. Uso de acuerdo con la reivindicación 34, en el que R^2 representa un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido con al menos uno de los sustituyentes α^1 y los sustituyentes β^2 ;

10 los sustituyentes α^1 se seleccionan de átomos de halógeno, grupos alcoxi inferior y grupos alquiltio inferior; los sustituyentes β^2 se seleccionan de grupos alquilo inferior, grupos mercapto, grupos alcanoilto, grupos alquilo inferior sustituidos con un átomo de halógeno, grupos haloalcoxi inferior y grupos alquilendioxi inferior.

36. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 35, en el que R^3 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo inferior sustituido con al menos uno de los sustituyentes α^1 ; los sustituyentes α^1 se seleccionan de átomos de halógeno, grupos alcoxi inferior y grupos alquiltio inferior.

37. Uso de acuerdo con la reivindicación 36, en el que R^3 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo inferior sustituido con un átomo de halógeno.

38. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 37, en el que R^4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido con al menos uno de los sustituyentes α , un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo arilo sustituido con al menos uno de los sustituyentes α^1 o sustituyentes β^3 , un grupo aralquilo o un grupo aralquilo sustituido con al menos uno de los sustituyentes α^1 o sustituyentes β^3 ;

los sustituyentes α^1 se seleccionan de átomos de halógeno, grupos alcoxi inferior y grupos alquiltio inferior; y los sustituyentes β^3 se seleccionan de grupos alquilo inferior, grupos alquilo inferior sustituidos con al menos uno de los sustituyentes α y grupos cicloalquilo.

39. Uso de acuerdo con la reivindicación 38, en el que R^4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido con al menos uno de los sustituyentes α^2 , un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo arilo sustituido con al menos uno de los sustituyentes α^2 o sustituyentes β^4 ;

los sustituyentes α^2 se seleccionan de grupos hidroxilo, átomos de halógeno y grupos alcoxi inferior; y

30 los sustituyentes β^4 se seleccionan de grupos alquilo inferior, grupos alquilo inferior sustituidos con un átomo de halógeno y grupos cicloalquilo.

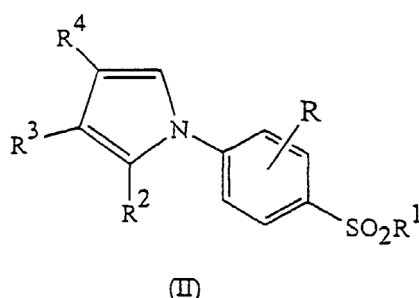
40. Uso de acuerdo con la reivindicación 29, en el que dicho compuesto activo es:

35 3-metil-2-(4-metilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
4-metil-2-(4-metilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
2-(4-metoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
4-etil-2-(4-metoxifenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
2-(4-clorofenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
4-metil-2-(4-metilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
2-(4-etoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
2-(4-metoxi-3-metilfenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
40 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
4-metil-2-fenil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
2-(3,4-dimetilfenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
2-(3,5-dimetilfenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
45 1-(4-acetilaminosulfonilfenil)-4-metil-2-(4-metoxifenil)pirrol, o
1-(4-acetilaminosulfonilfenil)-4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)pirrol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

41. Uso de acuerdo con la reivindicación 29, en el que dicho compuesto activo es:

50 2-(4-clorofenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
2-(4-etoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
2-(3,4-dimetilfenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
1-(4-acetilaminosulfonilfenil)-4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)pirrol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

42. El uso de un compuesto de fórmula (II):



en la que

- 5 R^1 representa un grupo alquilo inferior como se define más adelante, un grupo amino o un grupo de fórmula $-NHR^a$ (en la que R^a representa un grupo que puede eliminarse *in vivo*);
- R^2 representa un grupo fenilo o un grupo fenilo que está sustituido con al menos uno de los sustituyentes α o los sustituyentes β , como se definen más adelante;
- 10 R^3 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior como se define más adelante o un grupo alquilo inferior como se define más adelante sustituido con al menos uno de los sustituyentes, α ;
- R^4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior como se define más adelante, un grupo alquilo inferior como se define más adelante sustituido con al menos uno de los sustituyentes α , un grupo cicloalquilo, un grupo arilo como se define más adelante y un grupo aralquilo como se define más adelante,
- 15 dicho grupo arilo es un grupo hidrocarburo aromático carbocíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono en uno o más anillos aromáticos o un grupo tal que está condensado con un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, y el grupo está insustituido o sustituido con al menos uno de los sustituyentes α o de los sustituyentes β ;
- dicho grupo aralquilo es un grupo alquilo inferior, que está sustituido por uno o más de los grupos arilo definidos anteriormente;
- 20 dichos sustituyentes α se seleccionan de grupos hidroxilo, átomos de halógeno, grupos alcoxi inferior como se definen más adelante y grupos alquiltio inferior como se definen más adelante; y
- dichos sustituyentes β se seleccionan de grupos alquilo inferior como se definen más adelante, grupos alcaniloxi, grupos mercapto, grupos alcaniltio, grupos alquilsulfinilo inferior como se definen más adelante, grupos alquilo inferior como se definen más adelante sustituidos con al menos uno de los sustituyentes α ,
- 25 grupos cicloalcoxi, grupos haloalcoxi inferior como se definen más adelante y grupos alquilendioxi inferior como se definen más adelante.
- dicho grupo alquilo inferior es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;
- dicho grupo alcoxi inferior es un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;
- 30 dicho grupo alquiltio inferior es un grupo alquiltio de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;
- dicho grupo alquilsulfinilo inferior es un grupo alquilsulfinilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;
- 35 dicho grupo haloalcoxi es un grupo alcoxi inferior como se ha definido anteriormente, que está sustituido con al menos un átomo de halógeno;
- dicho grupo alquilendioxi inferior es un grupo alquilendioxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;
- 40 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para inhibir la metástasis tumoral en un mamífero, en el que dicha metástasis tumoral es sensible a la actividad inhibidora del crecimiento celular inducida por el inhibidor de la COX-2.

43. Uso de acuerdo con la reivindicación 42, en el que R representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo metilo.

44. Uso de acuerdo con la reivindicación 43, en el que R representa un átomo de hidrógeno.

45. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 42 a 44, en el que R^1 representa un grupo metilo, un grupo amino o un grupo acetilamino.

46. Uso de acuerdo con la reivindicación 45, en el que R^1 representa un grupo amino o un grupo acetilamino.

47. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 42 a 46, en el que R^2 representa un grupo fenilo o un

grupo fenilo sustituido con al menos uno de los sustituyentes α^1 o sustituyentes β^1 ;

los sustituyentes α^1 se seleccionan de átomos de halógeno, grupos alcoxi inferior y grupos alquiltio inferior; y los sustituyentes β^1 se seleccionan de grupos alquilo inferior, grupos mercapto, grupos alcanoilto, grupos alquilo inferior, sustituidos con al menos uno de los sustituyentes α^1 , grupos haloalcoxi inferior y grupos alquilendioxi inferior.

48. Uso de acuerdo con la reivindicación 47, en el que R^2 representa un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido con al menos uno de los sustituyentes α^1 y los sustituyentes β^2 ;

los sustituyentes α^1 se seleccionan de átomos de halógeno, grupos alcoxi inferior y grupos alquiltio inferior. los sustituyentes β^2 se seleccionan de grupos alquilo inferior, grupos mercapto, grupos alcanoilto, grupos alquilo inferior sustituidos con un átomo de halógeno, grupos haloalcoxi inferior y grupos alquilendioxi inferior.

49. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 42 a 48, en el que R^3 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo inferior sustituido con al menos uno de los sustituyentes α^1 ;

los sustituyentes α^1 se seleccionan de átomos de halógeno, grupos alcoxi inferior y grupos alquiltio inferior.

50. Uso de acuerdo con la reivindicación 49, en el que R^3 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo inferior sustituido con un átomo de halógeno.

51. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 42 a 50, en el que R^4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido con al menos uno de los sustituyentes α , un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo arilo sustituido con al menos uno de los sustituyentes α^1 o sustituyentes β^3 , un grupo aralquilo o un grupo aralquilo sustituido con al menos uno de los sustituyentes α^1 o sustituyentes β^3 ;

los sustituyentes α^1 se seleccionan de átomos de halógeno, grupos alcoxi inferior y grupos alquiltio inferior; y los sustituyentes β^3 se seleccionan de grupos alquilo inferior, grupos alquilo inferior sustituidos con al menos uno de los sustituyentes α y grupos cicloalquilo.

52. Uso de acuerdo con la reivindicación 51, en el que R^4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido con al menos uno de los sustituyentes α^2 , un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo arilo sustituido con al menos uno de los sustituyentes α^2 o sustituyentes β^4 , un grupo aralquilo o un grupo aralquilo sustituido con al menos uno de los sustituyentes α^2 o sustituyentes β^4 ;

los sustituyentes α^2 se seleccionan de grupos hidroxi, átomos de halógeno y grupos alcoxi inferior; y los sustituyentes β^4 se seleccionan de grupos alquilo inferior, grupos alquilo inferior que están sustituidos por un átomo de halógeno y grupos cicloalquilo.

53. Uso de acuerdo con la reivindicación 42, en el que dicho compuesto activo es:

3-metil-2-(4-metilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
4-metil-2-(4-metilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
2-(4-metoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
4-etil-2-(4-metoxifenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
2-(4-clorofenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
4-metil-2-(4-metilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
2-(4-etoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
2-(4-metoxi-3-metilfenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
4-metil-2-fenil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
2-(3,4-dimetilfenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
2-(3,5-dimetilfenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
1-(4-acetilaminosulfonilfenil)-4-metil-2-(4-metoxifenil)pirrol, o
1-(4-acetilaminosulfonilfenil)-4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)pirrol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

54. Uso de acuerdo con la reivindicación 42, en el que dicho compuesto activo es:

2-(4-clorofenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
2-(4-etoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
2-(3,4-dimetilfenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)pirrol,
1-(4-acetilaminosulfonilfenil)-4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)pirrol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;