

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 223**

51 Int. Cl.:

**C07C 219/14** (2006.01)  
**C07C 327/48** (2006.01)  
**C07D 209/18** (2006.01)  
**C07D 209/32** (2006.01)  
**C07D 309/30** (2006.01)  
**C07D 339/04** (2006.01)  
**C07D 409/12** (2006.01)  
**A61K 31/385** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2007 E 07763931 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013 EP 2057139**

54 Título: **Derivados de sulfuro de hidrógeno de fármacos antiinflamatorios no esteroideos**

30 Prioridad:

**18.07.2006 US 807639 P**  
**30.01.2007 US 887188 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**09.01.2014**

73 Titular/es:

**ANTIBE HOLDINGS INC. (100.0%)**  
**300, 2912 Memorial Drive S.E.**  
**Calgary, AB T2A 6R1, CA**

72 Inventor/es:

**WALLACE, JOHN L.;**  
**CIRINO, GIUSEPPE;**  
**SANTAGADA, VINCENZO y**  
**CALIENDO, GIUSEPPE**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 437 223 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

Derivados de sulfuro de hidrógeno de fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

### Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que tienen mejores propiedades antiinflamatorias útiles en el tratamiento de la inflamación, del dolor y de la fiebre. Más particularmente, los AINE se obtienen con un resto liberador de sulfuro de hidrógeno (H<sub>2</sub>S) para producir nuevos compuestos antiinflamatorios que tienen menos efectos secundarios.

### Antecedentes de la invención

10 Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se usan ampliamente para el tratamiento de diversas afecciones asociadas con dolor, fiebre e inflamación, incluyendo osteoartritis, artritis reumatoide, gota y espondilitis anquilosante. También se usan ampliamente para tratar el dolor agudo asociado con lesiones y procedimientos quirúrgicos (incluidos procedimientos dentales) y dolores de cabeza. En gran medida se cree que los efectos beneficiosos de los AINE son atribuibles a su capacidad para suprimir la síntesis de prostaglandinas inhibiendo la ciclooxigenasa 1 (COX) y la ciclooxigenasa 2 (COX-2).

15 No obstante, el uso prolongado de AINE está limitado significativamente por su capacidad para producir lesiones clínicamente significativas en el tracto gastrointestinal (Wallace, J.L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: the second hundred years. *Gastroenterology*. 1997; 112:1000-1016). Los inhibidores selectivos de la COX-2 se han visto como un avance en los AINE convencionales, ya que parecían producir menos daños gastrointestinales. No obstante, se han planteado problemas sobre la toxicidad cardiovascular de estos fármacos y posiblemente también con respecto a los AINE convencionales (Grosser et al., Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest*. 2006; 116: 4-15).

20 Se sabe bien que los AINE estimulan la adherencia de los leucocitos y reducen el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica y estas acciones son importantes contribuyentes a la patogenia del daño gastrointestinal inducido por AINE (Wallace, 1997). La inducción de la adherencia de los leucocitos por los AINE no selectivos y selectivos de la COX-2 también puede contribuir a complicaciones cardiovasculares de estos fármacos.

25 Recientemente se ha observado que el sulfuro de hidrógeno (H<sub>2</sub>S) ejerce actividades antiinflamatorias y analgésicas. El H<sub>2</sub>S es una sustancia endógena producida en muchos tejidos y que afecta a muchas funciones (Wang, Two's company, three's a crowd: can H<sub>2</sub>S be the third endogenous gaseous transmitter? *FASEB J* 2002; 16: 1792-1798). También se ha observado que es un vasodilatador y puede suprimir la adherencia leucocitaria al endotelio vascular (Wang, 2002; Fiorucci et al., Inhibition of hydrogen sulfide generation contributes to gastric injury caused by anti-inflammatory nonsteroidal drugs. *Gastroenterology*. 2005; 129: 1210-1224). Además, Fiorucci et al. (2005) han demostrado que el pretratamiento con un donante de H<sub>2</sub>S puede disminuir la gravedad del daño gástrico inducido por AINE en ratas.

30 Sorprendentemente, los inventores han demostrado en la presente solicitud que la actividad antiinflamatoria de diversos AINE se ve potenciada significativamente cuando están unidos a o se forman sales de AINE con un resto liberador de H<sub>2</sub>S. Además, se ha demostrado que estos derivados de AINE tienen menos efectos secundarios. En concreto, los inventores han demostrado que los derivados de AINE tienen de la presente invención tienen una o más de las características adicionales siguientes: (1) producen menos daño gastrointestinal que los AINE convencionales; (2) aceleran la curación de las úlceras gástricas preexistentes y (3) provocan significativamente menos incremento de la presión arterial sistémica que los AINE convencionales. Además, los derivados de AINE de la presente invención reducen la adherencia leucocitaria al endotelio vascular, lo que puede contribuir a menos daños gastrointestinales y a menos efectos secundarios cardiovasculares.

El documento WO 2006/066894 divulga determinados derivados no liberadores de ácido acetilsalicílico.

### Sumario de la invención

45 En un aspecto de la presente invención se proporcionan derivados de AINE, comprendiendo dichos derivados un resto liberador de H<sub>2</sub>S que está unido covalentemente a un AINE o forma una sal con un AINE. Sorprendentemente, los compuestos de la presente invención exhiben actividad antiinflamatoria potenciada en un modelo de edema de pata inducido con carragenina en ratas cuando se comparó con el AINE solo, el resto liberador de H<sub>2</sub>S solo y la combinación de AINE y resto liberador de H<sub>2</sub>S administrados por separado pero de forma concomitante. Además, los derivados de AINE de la presente invención producen un modesto incremento de vida corta de las concentraciones plasmáticas de H<sub>2</sub>S. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, el incremento de corta vida de las concentraciones plasmáticas de H<sub>2</sub>S, todavía dentro del intervalo fisiológico, puede contribuir a su mayor actividad antiinflamatoria.

55 Sorprendentemente, los compuestos de la presente invención también pueden exhibir una mayor capacidad para suprimir la actividad ciclooxigenasa 2 (COX-2) y/o de ciclooxigenasa 1 (COX-1) cuando se compara con sus respectivos homólogos de AINE no derivados. Dicha mayor capacidad para suprimir la COX-2 y/o la COX-1 también puede

contribuir al incremento de la actividad antiinflamatoria observada. Además, los compuestos de la presente invención que tienen una mayor inhibición de la COX-1 mostraron una supresión significativa de la producción de tromboxano B<sub>2</sub> en plaquetas, que puede contribuir a reducir la toxicidad cardiovascular.

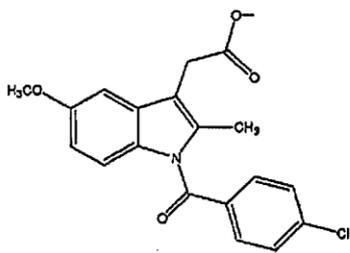
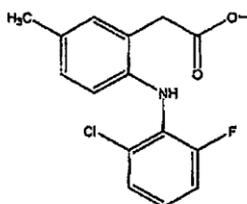
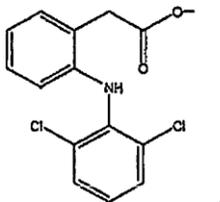
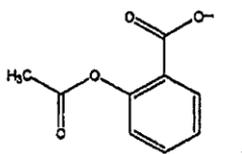
5 Además, los compuestos de la presente invención exhiben menos efectos secundarios que sus respectivos homólogos derivados. Por ejemplo, algunos compuestos indujeron sorprendentemente menos lesiones gástricas que el AINE solo, a pesar de que los compuestos suprimían marcadamente la síntesis gástrica de prostaglandinas. Aunque se observa seguridad gástrica con estos derivados de AINE liberadores de H<sub>2</sub>S, no se da el caso su el AINE y el resto liberador de H<sub>2</sub>S se administran a las ratas por separado pero de forma concomitante. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se demostró que los compuestos de la presente invención reducían la adherencia leucocitaria al endotelio vascular, que puede contribuir a su seguridad gástrica. Además, la menor adherencia leucocitaria al endotelio vascular puede reducir los efectos secundarios cardiovasculares que con frecuencia se observan con el uso prolongado de AINE.

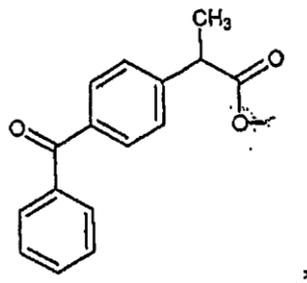
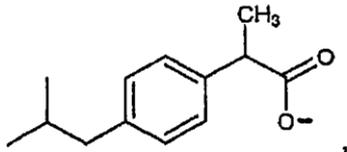
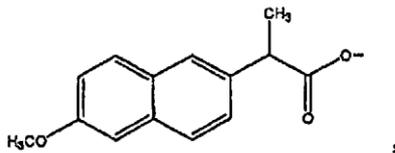
15 Además, los compuestos de la presente invención indujeron, sorprendentemente, significativamente menos incremento de la presión arterial sistólica cuando se administraron a ratas con hipertensión de lo que se observó cuando se administraron AINE convencionales. Una menor propensión a la hipertensión arterial puede reducir los efectos secundarios cardiovasculares que con frecuencia se observan con el uso prolongado de AINE.

De acuerdo con la presente invención se proporcionan compuestos nuevos de la siguiente fórmula general:

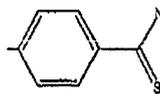
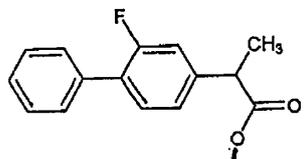


en la que B-C(O)O- es un AINE que tiene un grupo carboxilo libre seleccionado del grupo que consiste en:

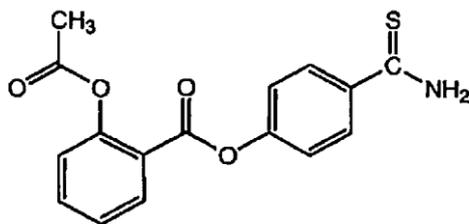
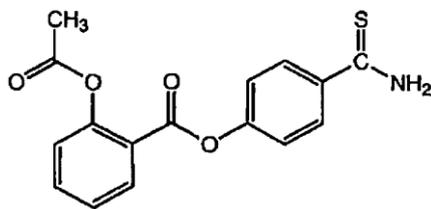




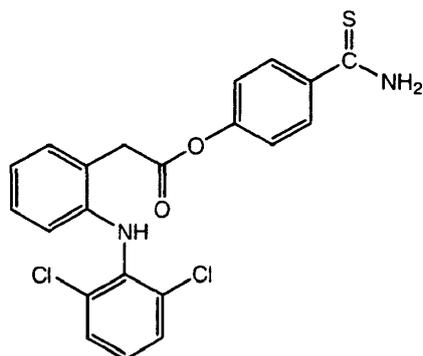
y



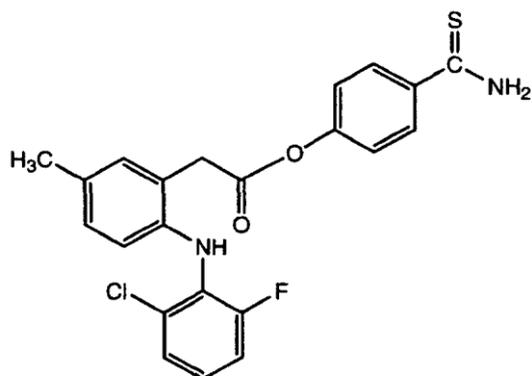
Compuestos preferidos son los de las fórmulas siguientes:



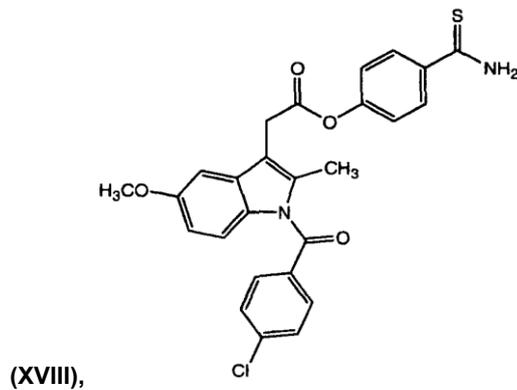
Éster 4-tiocarbamoilfenilo de ácido 2-acetoxibenzoico (XVI),



Éster 4-tiocarbamoil-fenilo de ácido [2-(2,6-diclorofenilamino)-fenil-acético (XVII),

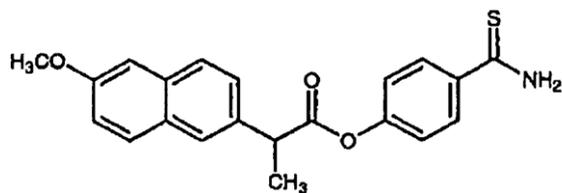


Éster 4-tiocarbamoil-fenilo de ácido [2-(2-cloro-6-fluoro-fenilamino)-5-metil-fenil-acético

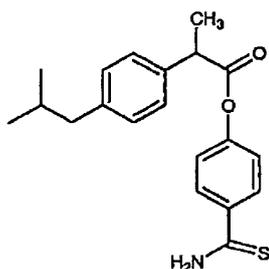


(XVIII),

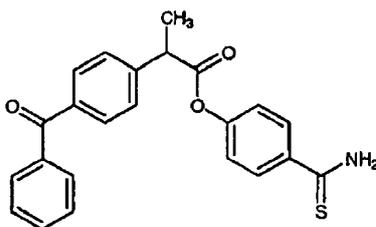
Éster 4-tiocarbamoil-fenilo de ácido [1-(4-cloro-benzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]-acético (XIX),



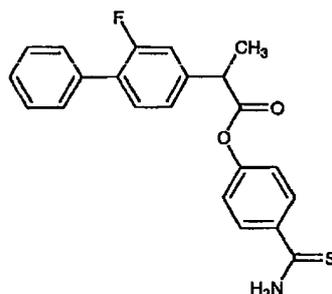
Éster 4-tiocarbamoil-fenilo de ácido 2-(6-metoxi-naftalen-2-il) propiónico (XX),



2-(4-isobutilfenil)propanoato de 4-tiocarbamoilfenilo (XXIX),



2-(4-oxofenil)-fenilpropanoato de 4-tiocarbamoilfenilo (XXX),



2-(2-fluoro-4-bifenilil)propanoato de 4-tiocarbamoilfenilo (XXXI),

5

10

Las sales farmacéuticas aceptables de los compuestos de la presente invención, tales como, por ejemplo, las sales con metales alcalinos y metales alcalinos térreos, aminas no tóxicas y aminoácidos también forman parte de la presente invención. Sales preferidas de los compuestos de la presente invención son las sales con arginina y agmatina. También se incluyen las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

15

Los AINE de la presente invención derivan con el resto liberador de H<sub>2</sub>S 4-hidroxitio benzamida (en lo sucesivo en el presente documento TBZ). Los derivados de TBZ mostraron consistentemente mejor actividad antiinflamatoria global y menos efectos secundarios en comparación con los derivados de 5-*p*-hidroxifenil-1,2-ditiol-3-tiona (ADT-OH). Sorprendentemente, los derivados de TBZ generaron significativamente más H<sub>2</sub>S que los derivados de ADT-OH, que pueden contribuir al incremento de la actividad antiinflamatoria y a la reducción de los efectos secundarios.

20

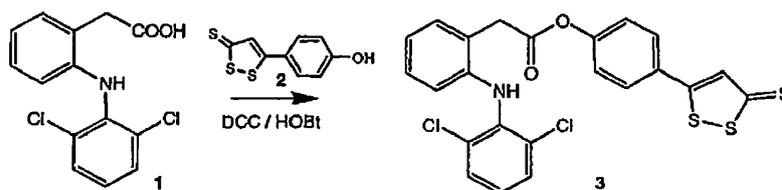
Además, los derivados de TBZ conservaban la capacidad para inhibir las COX-1/COX-2 de un modo más consistente que los derivados de ADT-OH. De hecho, muchos derivados de TBZ realmente mostraron un incremento de la inhibición de la COX-1 o inhibición de la COX-2 o ambos. Además, el compuesto **XX** (naproxeno-derivado de TBZ) fue significativamente mejor en la inhibición de la síntesis del tromboxano B<sub>2</sub> que el ADT-OH equivalente. El compuesto **V** (naproxeno-ADT-OH) y el compuesto **XIX** (indometacina-derivado de TBZ) fueron significativamente mejores en la inhibición de la síntesis del tromboxano B<sub>2</sub> que el ADT-OH equivalente, el compuesto **IV** (indometacina-derivado de ADT-OH). La inhibición potenciada de tromboxano B<sub>2</sub> puede contribuir a la seguridad cardiovascular de los presentes derivados.

25

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar como se ilustra en el esquema 2 siguiente:

#### Esquema 1 (Comparativo)

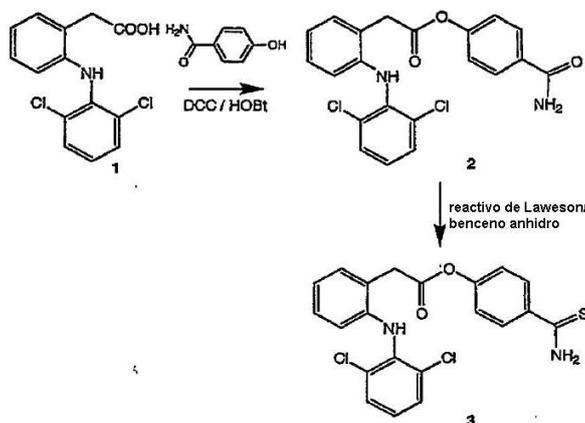
El esquema 1 se muestra a continuación como ejemplo de la síntesis de 2-(2-(2,6-diclorofenilamino)fenil)acetato de 4-(5-tioxo-5*H*-1,2-ditiol-3-il)fenilo (Compuesto II)



Primero se disuelve un AINE que tiene un grupo carboxilo libre (o un AINE con carboxi sustituido), por ejemplo diclofenaco (1) en dimetilformamida y se añaden hidroxibenzotriazol (HOBt) y 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC). A esta mezcla se añaden un resto liberador de sulfuro de hidrógeno, tal como 5-*p*-hidroxifenil-1,2-ditiol-3-tiona (ADT-OH) (2), en condiciones adecuadas para formar los compuestos de la invención tales como 4(5-tioxo-5H-1,2-ditiol-3-il)fenil 2-(2-(2,6-diclorofenilamino)fenil)acetato (3). Se entiende que otros restos liberadores de sulfuro de hidrógeno se pueden usar con este esquema, tal como 4-hidroxifenilisotiocianato (denominado en el presente documento HPI).

### Esquema 2

El esquema 2 se muestra a continuación como ejemplo de la síntesis de éster 4-tiocarbamoilfenilo de ácido [2-(2,6-dicloro-fenilamino)-fenil]acético (Compuesto XVII) En el esquema se usa reactivo de Lawesson para añadir un grupo azufre al resto liberador de sulfuro de hidrógeno después de unirse covalentemente al AINE.



Primero se disuelve un AINE que tiene un grupo carboxilo libre, diclofenaco (1) en dimetilformamida y se añaden hidroxibenzotriazol (HOBt) y 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC). A esta mezcla se añade el precursor liberador de sulfuro de hidrógeno 4-hidroxibenzamida en condiciones adecuadas para formar un precursor (p. ej., 2-(2-(2,6-diclorofenilamino)fenil)acetato de 4-carbamoilfenilo (2)) de un compuesto de la presente invención, cuyo precursor carece de un azufre. Un compuesto adecuado que puede añadir un grupo azufre, como el reactivo de Lawesson, se añade para formar un compuesto de la presente invención (p. ej., éster 4-tiocarbamoil-fenilo de ácido [2-(2,6-dicloro-fenilamino)-fenil]-acético (3).

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica de los compuestos de la presente invención y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en particular uno para usar en el tratamiento de una afección inflamatoria del tracto GI.

Los compuestos de la presente invención serían útiles para, entre otros, el tratamiento de la inflamación en un sujeto y para el tratamiento de otros trastornos asociados con inflamación, por ejemplo como un analgésico, en el tratamiento del dolor y los dolores de cabeza o como antipirético para el tratamiento de la fiebre. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención serían útiles para tratar la artritis, incluyendo, entre otras, la artritis reumatoide, las espondiloartropatías, la artritis gotosa, la osteoartritis, el lupus eritematoso sistémico y la artritis juvenil. Estos compuestos de la invención serían útiles en el tratamiento del asma, bronquitis, calambres menstruales, tendinitis, bursitis, afecciones relacionadas con la piel tales como psoriasis, eccema, quemaduras y dermatitis, y de inflamación postoperatoria, incluyendo cirugía oftálmica tal como la cirugía de cataratas y cirugía de refracción. Los compuestos de la invención también serían útiles para tratar afecciones gastrointestinales, tales como enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable y colitis ulcerosa, y para la prevención o tratamiento del cáncer, tal como cáncer colorrectal. Los compuestos de la invención serían útiles en el tratamiento de la inflamación en enfermedades tales como enfermedades vasculares, dolores de cabeza por migraña, periarteritis nodosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodermia, fiebre reumática, diabetes de tipo U, enfermedad de la unión neuromuscular, incluyendo miastenia gravis, enfermedad de la sustancia blanca incluida la esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Behcet, polimiositis, gingivitis, nefritis, hipersensibilidad, inflamación tras lesión, isquemia miocárdica y similares. Los compuestos también serían útiles en el tratamien-

to de enfermedades oftálmicas, tales como retinitis, retinopatías, uveítis, fotofobia ocular y lesión aguda en el tejido ocular. Los compuestos también serían útiles en el tratamiento de inflamación pulmonar, tal como la asociada con infecciones virales y fibrosis quística. Los compuestos también serían útiles para el tratamiento de ciertos trastornos del sistema nervioso central, tales como demencias corticales, incluyendo la enfermedad de Alzheimer. Los compuestos de la invención son útiles como agentes antiinflamatorios, tal como para el tratamiento de la artritis, con el beneficio adicional de tener significativamente menos efectos secundarios dañinos. Estos compuestos también serían útiles en el tratamiento de la rinitis alérgica, el síndrome de dificultad respiratoria, el síndrome del shock endotóxico, aterosclerosis y daños en el sistema nervioso central causados por ictus, isquemia y traumatismos. Los compuestos también serían útiles en el tratamiento del dolor, sin estar limitado al dolor postoperatorio, el dolor dental, el dolor muscular y el dolor por cáncer. Además de ser útiles para el tratamiento en seres humanos, estos compuestos también son útiles para el tratamiento de mamíferos, incluidos caballos, perros, gatos, ratas, ratones, ovejas, cerdos etc.

Dependiendo de la afección o enfermedad específica a tratar, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a los sujetos a cualquier dosis segura y terapéuticamente eficaz adecuada, como se determinará fácilmente en la experiencia en la técnica. Estos compuestos se administran, más deseablemente, en dosis que varían de aproximadamente 1 a aproximadamente 2.000 mg al día en una dosis o en dosis divididas, aunque necesariamente se producirán variaciones dependiendo del peso y la afección del sujeto que se va a tratar y de la vía de administración concreta elegida. Se entiende que las dosis se verán afectadas por el AINE concreto usado para formar los compuestos de la presente invención. No obstante, un nivel de dosis que está en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg, preferentemente entre aproximadamente 5 y 90 mg/kg y, más preferentemente, entre aproximadamente 5 y 50 mg/kg, es más deseable. No obstante, se pueden producir variaciones dependiendo del peso y las afecciones de las personas a tratar y sus respuestas individuales a dicho medicamento, así como del tipo de formulación farmacéutica elegida y el periodo e intervalo de tiempo durante el cual se lleva a cabo dicha administración. En algunos casos, niveles de dosis inferiores al límite inferior del intervalo mencionado en lo que antecede pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis incluso mayores sin causar ningún efecto secundario dañino, siempre que dichas dosis grandes se dividan primero en varias dosis pequeñas para administrar a lo largo del día.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma de cualquier formulación farmacéutica, cuya naturaleza dependerá de la vía de administración. Estas composiciones farmacéuticas se pueden preparar mediante procedimientos convencionales usando excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables compatibles. Ejemplos de dichas composiciones incluyen cápsulas, comprimidos, parches transdérmicos, pastillas, trociscos, pulverizaciones, jarabes, polvos, granulados, geles, elixires, supositorios y similares, para la preparación de soluciones extemporáneas, preparaciones inyectables, rectales, nasales, oculares, vaginales etc. Una vía de administración preferida es la vía oral y rectal.

Para administración oral, se pueden usar comprimidos que contienen excipientes, tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dicálcico y glicina junto con varios disgregantes tales como almidón (preferentemente almidón de maíz, patata o tapioca), ácido alginico y determinados silicatos complejos, junto con aglutinantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, se pueden usar agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico talco con el fin de formar comprimidos. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden usar como cargas en cápsulas de gelatina, materiales preferidos a este respecto también incluyen lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para administración oral, el ingrediente activo se puede combinar con varios agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes y, si se desea, agentes emulsionantes y/o de suspensión junto con dichos diluyentes, tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y varias combinaciones de los mismos.

La forma de dosificación se puede diseñar para la liberación inmediata, liberación controlada, liberación extendida, liberación retardada o liberación dirigida. Los expertos en la técnica conocen las definiciones de estos términos. Además, el perfil de liberación de la forma de dosificación se puede realizar mediante una composición de mezclas poliméricas, una composición de matriz recubierta, una composición multiparticulada, una composición multiparticulada revestida, una composición basada en una resina de intercambio iónico, una composición basada en ósmosis o una composición polimérica biodegradable. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que la liberación se puede realizar a través de difusión favorable, difusión, erosión, intercambio iónico, ósmosis favorables o combinaciones de los mismos.

Para administración parenteral se puede usar una solución de un compuesto activo en aceite de sésamo de cachaete o en propilenglicol acuoso. Las soluciones acuosas se deberán tamponar adecuadamente (preferentemente a un pH mayor de 8), en caso necesario, y el diluyente líquido se hace primero isotónico. Las soluciones acuosas son adecuadas para fines de inyección intravenosa. La preparación de todas estas soluciones en condiciones estériles se realiza fácilmente mediante técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas para los expertos en la técnica.

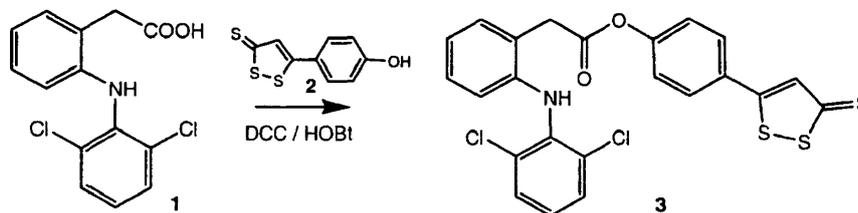
Los ejemplos siguientes describen adicionalmente, y permiten que un experto en la técnica prepare y use, la invención. No obstante, deberá apreciarse que estas realizaciones son para fines ilustrativos de la presente invención y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención como se define en las reivindicaciones.

**BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

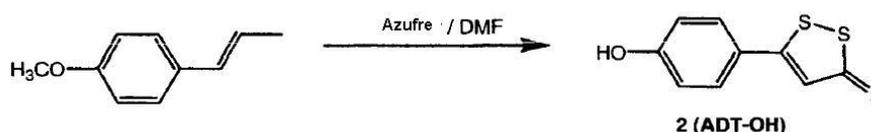
- La Figura 1 ilustra la puntuación de daños gástricos medidos en ratas tratadas con vehículo, diclofenaco y dos derivados de diclofenaco, compuesto II (comparativo) y compuesto **XVII** (de la presente invención).
- 5 La Figura 2 ilustra la cantidad de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) gástrica producida en ratas tratadas con vehículo, diclofenaco, compuesto II y compuesto **XVII**.
- La Figura 3 ilustra la puntuación de daños gástricos medidos en ratas tratadas con vehículo, naproxeno y dos derivados de naproxeno, compuesto V (comparativo) y compuesto **XX** (de la presente invención).
- La Figura 2 ilustra la cantidad de síntesis de tromboxano B<sub>2</sub> en sangre de las ratas de la figura 3.
- 10 La Figura 5 ilustra la longitud total de la ulceración en el intestino delgado en ratas tratadas con vehículo, diclofenaco y compuesto II.
- La Figura 6 ilustra el hematocrito en porcentaje en ratas antes y después de ser tratadas con vehículo, diclofenaco y compuesto II.
- La Figura 7 ilustra la cantidad de exudado de PGE<sub>2</sub> en la bolsa subcutánea de ratas usando el ensayo de saco aéreo de rata cuando se tratan con vehículo, diclofenaco, compuesto II y compuesto **XVII**.
- 15 La Figura 8 ilustra la cantidad de tromboxano B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) en sangre entera de las ratas de la figura 7.
- La Figura 9 ilustra la inhibición del incremento del volumen de la pata en ratas tratadas con vehículo, diclofenaco y compuesto II.
- La Figura 10 ilustra la inhibición del incremento del volumen de la pata en ratas tratadas con vehículo, diclofenaco y compuesto **XVII**.
- 20 La Figura 11 ilustra la cantidad de exudado de PGE<sub>2</sub> en la bolsa subcutánea de ratas usando el ensayo de saco aéreo de rata cuando se tratan con vehículo, naproxeno, compuesto V y compuesto **XX**.
- La Figura 12 ilustra la síntesis de tromboxano (ng/ml) por la sangre humana (*in vitro*) como función de la concentración de indometacina, compuesto IV (comparativo) y compuesto **XIX**.
- 25 La Figura 13 ilustra el área de superficie en mm<sup>2</sup> de las úlceras gástricas en ratas tras el tratamiento diario durante una semana con vehículo, diclofenaco, compuesto **XVII**, naproxeno y compuesto **XX**.
- La Figura 14 ilustra el incremento de la presión arterial sistólica (mm Hg) en ratas tratadas con vehículo, diclofenaco, compuesto II, naproxeno y compuesto **XVII**.
- La Figura 15 ilustra la concentración de sulfuro de hidrógeno en plasma cuando en ratas tratadas con 50 µmol/kg por vía oral del **compuesto II**.
- 30 La Figura 16 ilustra la cantidad de sulfuro de hidrógeno generado por el compuesto II y el compuesto **XVII** cuando se incubaba en tampón y en homogeneizado hepático.

**DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION****Preparación de los compuestos**

- 35 Se realizó cromatografía en capa fina en 50 placas de gel de sílice Macherey-Nagel con indicador fluorescente y las placas se visualizaron con luz UV (254 nm). Para la cromatografía en columna se usó Kieselgel 60. Todos los reactivos sintéticos se adquirieron en Aldrich-Sigma Chemical Company y se usaron sin purificar. Los disolventes eran reactivos de grado analítico o de mayor pureza y se usaron según se suministraron. Se usó un evaporador rotatorio Buchi R-114 para la eliminación de los disolventes al vacío. Las estructuras se verificaron espectroscópicamente mediante RMN de <sup>1</sup>H y RMN de <sup>13</sup>C. Los espectros se registraron en un instrumento Varian Mercury Plus 400. Los desplazamientos químicos se denominan Me<sub>4</sub>Si como patrón interno. Los espectros de masas de los productos sintetizados se realizaron en un espectrómetro de masas Applied Biosystem API 2000. El punto de ebullición se realizó en un instrumento Buchi B-540. La pureza del compuesto final se determinó mediante RP-HPLC. La columna se conectó a un inyector Rheodyne modelo 7725, un sistema Waters 600 HPLC, un detector de absorbancia ajustable Waters 486 fijado a 215-235 nm y un registrador de gráficos Waters 746. Los compuestos sintetizados dieron análisis elementales satisfactorios, análisis que solo se indican con los símbolos de los elementos, los resultados están en ± 0,4 % de los valores teóricos.
- 45

**Ejemplo 1 (comparativo)****Síntesis de éster 4-(5-tioxo-5H-[1,2]ditiol-3-il)-fenilo de ácido [2-(2,6-dicloro-fenilamino)-fenil]-acético (Compuesto II)**

5

**Esquema 1****Síntesis de 5-p-hidroxifenil-1,2-ditiol-3-tiona (2; ADT-OH)**

10

Anetol (31 g, 0,21 mol) y azufre (44,8 g, 1,40 mol) se calentaron en N,N-dimetilformamida (250 ml) durante 8 horas; después de eliminar el disolvente, el residuo era casi completamente soluble en tolueno. Un intento de extraer los licores de tolueno con hidróxido sódico acuoso 2N dio un precipitado sólido naranja (8,5 g; p.f. más de 300 °C). Este producto se disolvió en agua en ebullición y después de añadir ácido clorhídrico dio **2** como un precipitado naranja (6,2 g, rendimiento del 13 %) P.f. 188 - 189 °C.

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 6,86 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 10,51 (s, -OH); EM (ESI),  $m/z$  225 ( $M^+$ ).

**Síntesis de éster 4-(5-tioxo-5H-[1,2]ditiol-3-il)-fenilo de ácido [2-(2,6-dicloro-fenilamino)-fenil]-acético (3)**

15 A la solución de **1** (diclofenaco, 890 mg, 3,0 mmol) en 50 ml de N,N-dimetilformamida se añadió hidroxibenzotriazol (445 mg, 3,3 mmol) y DCC (680 mg, 3,3 mmol) con agitación a 0 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió 5-*p*-hidroxifenil-1,2-ditiol-3-tiona (**2**; 678 mg, 3 mmol) y se agitó durante 1 hora a 0 °C y 3 h a temperatura ambiente. Después de filtrar, el filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo oleoso obtenido de este modo se disolvió en acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó en  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente. El producto bruto **3** se cargó en una columna abierta de gel de sílice y se eluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (9/1), del cual se obtuvo éster 4-(5-tioxo-5H-[1,2]ditiol-3-il)-fenilo de ácido [2-(2,6-dicloro-fenilamino)-fenil]-acético (1,1 g, rendimiento del 74 %).

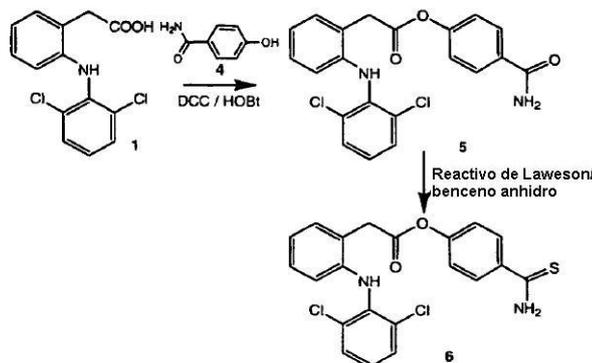
20 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  4,12 (s, 2H), 6,21 (d, 1 H), 6,87 (t, 1 H), 7,14 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,22 (t, 1 H), 7,34 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,80 (s, 1 H), 7,97 (d, 2H);

25 RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  37,4, 116,1, 121,0, 122,3, 123,5, 123,7, 127,0, 128,7, 129,3, 129,8, 132,0, 132,2, 136,4, 137,7, 143,8, 154,2, 170,3, 173,3, 213,2,

EM (ESI)  $m/e$  504 ( $M^+$ );

P.f.: 83 - 86 °C.

## EJEMPLO 2

**Síntesis de éster 4-tiocarbamoil-fenilo de (ácido [2-(2,6-dicloro-fenilamino)-fenil]-acético (Compuesto XVII)**

Esquema 2

5 **Síntesis de 4-carbamoilfenil-2-[2-(2,6-diclorofenilamino)fenil]acetato (5)**

A la solución de **1** (diclofenaco, 890 mg, 3,0 mmol) en 50 ml de N,N-dimetilformamida, se añadió hidroxibenzotriazol (445 mg, 3,3 mmol) y DCC (680 mg, 3,3 mmol) con agitación a 0 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió 4-hidroxibenzamida (**4**; 616 mg, 4,5 mmol) y se agitó durante 1 hora a 0 °C y 3 h a temperatura ambiente. Después de filtrar, el filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo oleoso obtenido de este modo se disolvió en cloroformo, se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó en MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente. El producto bruto **5** se cargó en una columna abierta de gel de sílice y se eluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9/1), del cual se obtuvo 4-carbamoilfenil 2-(2-(2,6-dicloro-fenilamino)-fenil)-acético (**5**) (212 mg, rendimiento del 17 %).

**Síntesis de éster 4-tiocarbamoil-fenilo de (ácido [2-(2,6-dicloro-fenilamino)-fenil]-acético (6)**

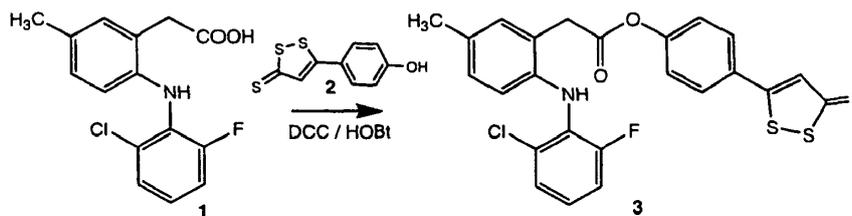
2-(2-(2,6-diclorofenilamino)fenil)acetato de 4-carbamoilfenilo (**5**, 480 mg, 1,14 mmol) y el reactivo de Lawesson (460 mg, 1,14 mmol) se disolvieron en 20 ml de benceno anhidro. La reacción se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 6 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano/alcohol metílico 9,5/0,5) para dar el compuesto puro **6** (446 mg, rendimiento del 91 %).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 4,07 (s, 2H), 6,59 (d, 1H), 6,67 (s, 1 H), 6,98 (t, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,19 (d, 1 H), 7,28 (t, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,97 (d, 2H);

RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 38,8, 118,8, 121,8, 122,6, 123,7, 124,4, 128,7, 129,1, 129,6, 131,2, 137,2, 137,8, 142,9, 153,5, 170,5, 193,2, 201,7

EM (ESI) m/e 431 (M<sup>+</sup>);

P.f.: 170 - 172 °C.

25 **EJEMPLO 3 (comparativo)****Síntesis de éster 4-(5-tioxo-5H-[1,2]ditiol-3-il)-fenilo de ácido [2-(2-dicloro-6-fluorofenilamino)-fenil]-acético (Compuesto III)**

Esquema 1

30 **Síntesis de éster 4-(5-tioxo-5H-[1,2]ditiol-3-il)-fenil -2-(2-(2-cloro-6-fluorofenilamino)-5-metilfenil)-acetato (3)**

A la solución de **1** (lumiracoxib, , 600 mg, 2,03 mmol) en 40 ml de N,N-dimetilformamida, se añadió hidroxibenzotriazol (301 mg, 2,23 mmol) y DCC (459 mg, 2,23 mmol) con agitación a 0° durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió 5-*p*-hidroxifenil-1,2-ditiol-3-tiona (**2**; 504 mg, 3 mmol) y se agitó durante 1 hora a 0 °C y 3 h a temperatura ambiente. Tras la filtración, el filtrado se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo oleoso obtenido de este modo se disolvió en acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó en MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente. El producto bruto **3** se cargó en una columna abierta de gel de sílice y se eluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9/1), del cual se obtuvo 2-(2-(2-cloro-6-fluorofenilamino)-5-metilfenil]-acetato de 4-(5-tioxo-5H-[1,2]ditiol-3-il)-fenilo (**3**) (299 mg, rendimiento del 37 %).

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO): δ 2,32 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 6,41 (s, 1 H), 6,71 (d, 1 H), 6,93 (t, 1 H), 6,95 (d, 2H), 7,14 (d, 1 H), 7,19 (d, 2H), 7,39 (s, 1 H), 7,66 (d, 2H);

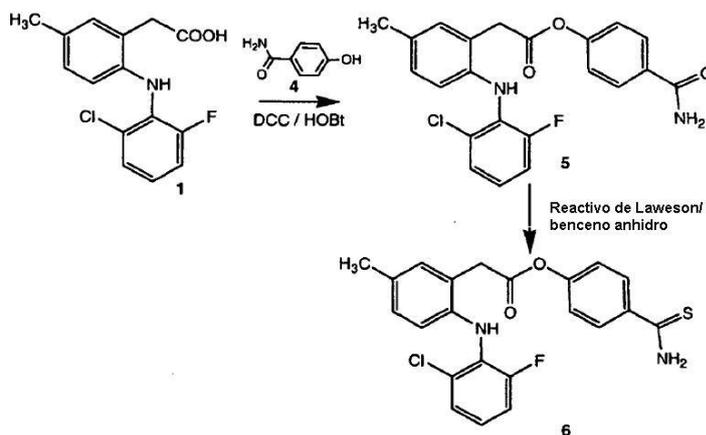
RMN de <sup>13</sup>C (DMSO): δ20,8, 38,7, 115,2, 119,2, 122,5, 123,2, 124,0, 126,1, 127,2, 129,3, 130,3, 131,7, 132,2, 133,6, 136,4, 140,3, 153,7, 154,4, 156,8, 170,3, 171,6, 215,7

EM (ESI) m/e 503 (M<sup>+</sup>);

P.f.: 131 - 133 °C.

#### 15 EJEMPLO 4

##### *Síntesis de 2-(2-(2-cloro-6-fluorofenilamino)-5-metilfenil) acetato de 4-tiocarbamoilfenilo (compuesto XVIII)*



Esquema 2

##### *Síntesis de 2-(2-(2-cloro-6-fluorofenilamino)-5-metilfenil) acetato de 4-carbamoilfenilo (5)*

A la solución de **1** (lumiracoxib, 223 mg, 0,75 mmol) en 15 ml de N,N-dimetilformamida, se añadió hidroxibenzotriazol (111 mg, 0,825 mmol) y DCC (170 mg, 0,825 mmol) con agitación a 0° durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió hidroxibenzamida (**4**; 154 mg, 3 mmol) y se agitó durante 1 hora a 0 °C y 3 h a temperatura ambiente. Tras la filtración, el filtrado se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo oleoso obtenido de este modo se disolvió en cloroformo, se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó en MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente. El producto bruto **5** se cargó en una columna abierta de gel de sílice y se eluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9/1), del cual se obtuvo 2-(2-(2-cloro-6-fluorofenilamino)-5-metilfenil]-acetato de 4-carbamoilfenilo (**5**) (111 mg, rendimiento del 35 %).

##### *Síntesis de 2-(2-(2-cloro-6-fluorofenilamino)-5-metilfenil) acetato de 4-tiocarbamoilfenilo (6)*

El 2-(2-(2-cloro-6-fluorofenilamino)-5-metilfenil) acetato de 4-carbamoilfenilo (**5**, 110 mg, 0,27 mmol) y el reactivo de Lawesson (109 mg, 0,27 mmol) se disolvieron en 15 ml de benceno anhidro. La reacción se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 3 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano/alcohol metílico 9,5/0,5) para dar el compuesto puro **6** (59 mg, rendimiento del 51 %).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,32 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,70 (d, 1 H), 6,92 (t, 1 H), 7,01 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,62 (s, NH), 7,84 (d, 2H);

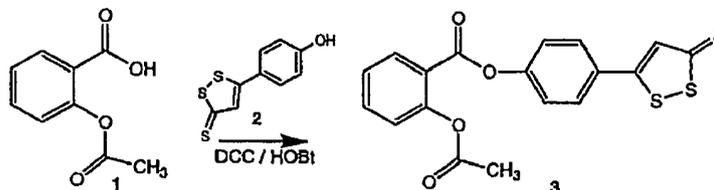
RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>): δ20,8, 30,7, 115,1, 119,2, 122,0, 122,3, 124,1, 124,9, 126,1, 128,2, 129,2, 132,3, 134,8, 138,6, 140,9, 153,7, 154,6, 156,2, 170,4, 201,7

EM (ESI) m/e 429 (M<sup>+</sup>);

P.f.: 120 - 122 °C.

### EJEMPLO 5 (comparativo)

#### Síntesis de 2-acetoxibenzoato de 4-(5-tioxo-5H-1,2-ditioil-3-il)fenilo (Compuesto I)



5

Esquema 1

#### Síntesis de 2-acetoxibenzoato de 4-(5-tioxo-5H-1,2-ditioil-3-il)fenilo (3)

A la solución de **1** (ácido acetilsalicílico, 416 mg, 2,31 mmol) en 40 ml de N,N-dimetilformamida, se añadió hidroxibenzotriazol (343 mg, 2,54 mmol) y DCC (523 mg, 2,54 mmol) con agitación a 0 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió 5-*p*-hidroxifenil-1,2-ditioil-3-tiona (**2**; 574 mg, 2,54 mmol) y se agitó durante 1 hora a 0 °C y 3 h a temperatura ambiente. Tras la filtración, el filtrado se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo oleoso obtenido de este modo se disolvió en acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó en MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente. El producto bruto **3** se cargó en una columna abierta de gel de sílice y se eluyó con éter etílico/éter de petróleo (1/1), del cual se obtuvo 2-acetoxibenzoato de 4-(5-tioxo-5H-1,2-ditioil-3-il)fenilo (**3**) (354 mg, rendimiento del 40 %).

10

15

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,32 (s, 3H), 7,20 (d, 1 H), 7,33 (d, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,67 (t, 1 H), 7,73 (d, 2H), 8,21 (d, 1 H)

RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 21,3, 122,1, 123,4, 124,4, 126,6, 128,6, 129,7, 132,4, 135,4, 136,4, 151,6, 153,7, 162,6, 169,8, 171,9, 215,7

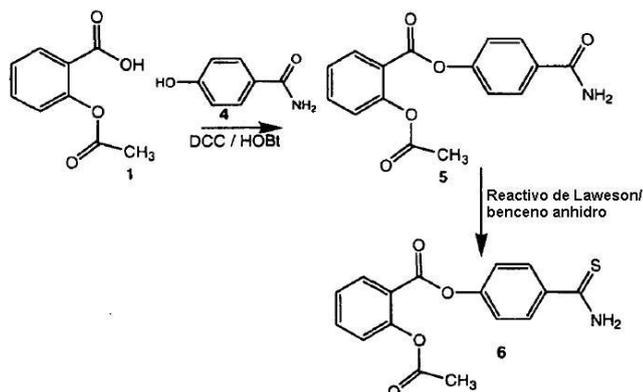
20

EM (ESI) m/e 389 (M<sup>+</sup>);

P.f.: 120 - 122 °C.

### EJEMPLO 6

#### Síntesis de éster 4-tiocarbamoil-fenilo de ácido 2-acetoxi-benzoico (Compuesto XVI)



25

Esquema 2

#### Síntesis de 4-carbamoilfenil-2-acetoxibenzoato (5)

A la solución de **1** (ácido acetilsalicílico, 500 mg, 2,77 mmol) en 15 ml de N,N-dimetilformamida, se añadió hidroxibenzotriazol (412 mg, 3,05 mmol) y DCC (628 mg, 3,05 mmol) con agitación a 0 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió hidroxibenzamida (**4**; 418 mg, 3,05 mmol) y se agitó durante 1 hora a 0 °C y 3 h a temperatura

ambiente. Tras la filtración, el filtrado se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo oleoso obtenido de este modo se disolvió en cloroformo, se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó en MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente. El producto bruto **5** se cargó en una columna abierta de gel de sílice y se eluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9/1), del cual se obtuvo 2-acetoxibenzoato de 4-carbamoilfenilo (**5**) (410 mg, rendimiento del 47 %).

#### Síntesis de 2-(2-(2-cloro-6-fluorofenilamino)-5-metilfenil) acetato de 4-tiocarbamoilfenilo (**6**)

El 2-acetoxibenzoato de 4-carbamoilfenilo, **5** (410 mg, 1,37 mmol) y el reactivo de Lawesson (554 mg, 1,137 mmol) se disolvieron en 35 ml de benceno anhidro. La reacción se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 3 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano/alcohol metílico 9,5/0,5) para dar el compuesto crudo **6**. El compuesto obtenido se purificó mediante HPLC-RP preparativa llevado a cabo mediante dos sistemas de disolventes. A: 100 % de acetonitrilo en 0,1 % de TFA, B: 100 % de H<sub>2</sub>O en 0,1 % de TFA (gradiente lineal de 10 % de A a 60 % de A en 35 min, detección UV a 254 nm, caudal 30 ml/min) dando el compuesto puro **6** (324 mg, rendimiento del 71 %).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,30 (s, 3H), 7,17 (d, 1 H), 7,21 (d, 2H), 7,40 (t, 1 H), 7,66 (t, 1 H), 7,94 (d, 2H), 8,2 (d, 1H),

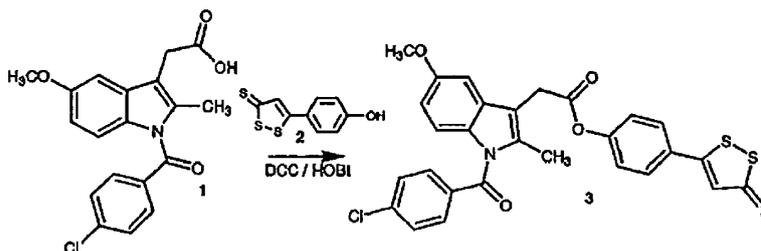
RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 21,2, 121,9, 122,4, 124,3, 126,4, 128,7, 132,4, 135,1, 137,3, 151,5, 153,7, 162,7, 169,8, 201,8

EM (ESI) m/e 316 (M<sup>+</sup>);

P.f.: 154 - 156 °C.

#### EJEMPLO 7 (comparativo)

#### Síntesis de éster 4-(5-tioxo-5H-[1,2]ditiol-3-il)-fenilo de ácido [1-(4-cloro-benzoil)-5-metoxi-2-metil-1-H-indo-3-il]-acético (Compuesto IV)



Esquema 1

#### Síntesis de éster 4-(5-tioxo-5H-[1,2]ditiol-3-il)-fenil-2-(1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-indol-3-il)acetato (**3**)

A la solución de **1** (indometacina, 720 mg, 2,01 mmol) en 30 ml de N,N-dimetilformamida, se añadió hidroxibenzo-triazol (301 mg, 2,21 mmol) y DCC (456 mg, 2,21 mmol) con agitación a 0 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió 5-p-hidroxifenil-1,2-ditiol-3-tiona (**2**; 500 mg, 2,21 mmol) y se agitó durante 1 hora a 0 °C y 2 h a temperatura ambiente. Tras la filtración, el filtrado se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo oleoso obtenido de este modo se disolvió en acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con salmuera, con NaHCO<sub>3</sub> 5 %, con ácido cítrico 10 % y, después, se secó en MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente. El producto bruto **3** se cargó en una columna abierta de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/alcohol metílico (98/2), del cual se obtuvo 4-(5-tioxo-5H-[1,2]ditiol-3-il)-fenil-2-(2-(1-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-indol-3-il)-acetato (**3**) (257 mg, rendimiento del 23 %).

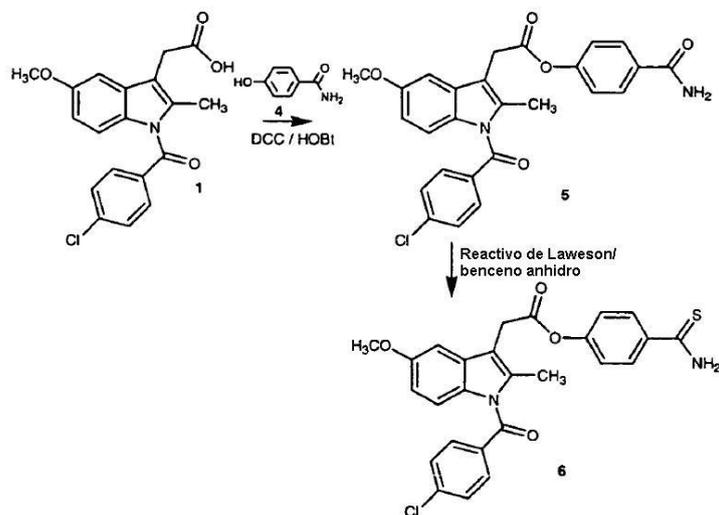
RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,47 (s, 3H), 3,84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,93 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,88 (d, 1 H), 7,04 (s, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,37 (s, 1 H), 7,48 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,67 (d, 2H)

RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,6, 30,8, 56,0, 101,5, 111,6, 111,9, 115,3, 122,9, 128,4, 129,4, 129,6, 130,6, 131,1, 131,4, 133,9, 136,3, 136,6, 139,7, 153,8, 156,4, 167,5, 168,9, 170,4, 215,7

EM (ESI) m/e 567 (M<sup>+</sup>);

P.f.: 90 - 92 °C.

## EJEMPLO 8

**Síntesis de éster 4-tiocarbamoil-fenilo de ácido [1-(4-cloro-benzoil)-5-metoxi-2-metil-1-H-indol-3-il]-acético (Compuesto XIX)**

Esquema 2

**Síntesis de 4-carbamoilfenil-2-[1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-indol-3-il]acetato (5)**

A la solución de **1** (indometacina, 3 g, 8,38 mmol) en 60 ml de dimetilformamida (se añadió hidroxibenzotriazol (1,25 g, 9,22 mmol) y DCC (1,9 g, 9,22 mmol) con agitación a 0 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió 4-hidroxibenzamida (**4**, 1,72 g, 12,6 mmol) y se agitó durante 1 hora a 0 °C y 2 horas a temperatura ambiente. Tras la filtración, el filtrado se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo oleoso obtenido de este modo se disolvió en acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con salmuera, con NaHCO<sub>3</sub> 5 %, con ácido cítrico 10 % y, después, se secó en MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente. El producto bruto **5** se cargó en una columna abierta de gel de sílice y se eluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9,5/0,5), del cual se obtuvo 4-carbamoilfenil-2-(1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-indol-3-il)acetato (**5**) (479 mg, rendimiento del 12 %).

**Síntesis de 4-tiocarbamoilfenil-2-[1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-indol-3-il]acetato (6)**

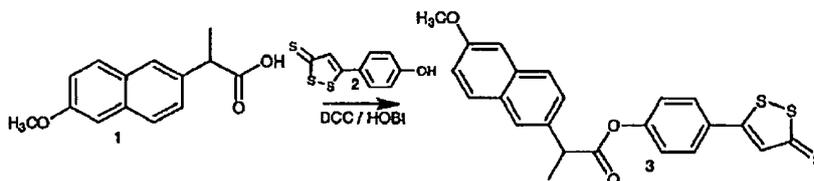
El 4-carbamoilfenil-2-[1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-indol-3-il]acetato **5** (340 mg, 0,71 mmol) y el reactivo de Lawesson (287 mg, 0,71 mmol) se disolvieron en 15 ml de benceno anhidro. La reacción se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 4 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano/alcohol metílico 9,5/0,5) para dar 178 mg del compuesto crudo **6**. El compuesto obtenido se purificó mediante HPLC-RP preparativa llevada a cabo mediante dos sistemas de disolventes. A: 100 % de acetonitrilo en 0,1 % de TFA, B: 100 % de H<sub>2</sub>O en 0,1 % de TFA (gradiente lineal de 10 % de A a 80 % de A en 30 min, detección UV a 254 nm, caudal 30 ml/min) dando el compuesto puro **6** (56 mg, rendimiento del 16 %).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,45 (s, 3H), 3,83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,91 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 7,88 (d, 2H),

RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,6, 30,8, 56,0, 101,5, 111,9, 112,0, 115,3, 121,7, 128,6, 129,4, 130,8, 131,2, 131,4, 134,0, 136,8, 137,1, 139,7, 156,2, 157,9, 167,6, 169,8, 201,8

EM (ESI) m/e 493 (M<sup>+</sup>);

P.f.: 224 - 226 °C.

**EJEMPLO 9** (comparativo)**Síntesis de éster 4-(5-tioxo-5H-[1,2]ditiol-3-il)-fenilo de ácido 2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propiónico (Compuesto V)**

5

**Esquema 1****Síntesis de 2-(2-metoxinaftalen-6-il)propanoato de 4-(5-tioxo-5H-1,2-ditiol-3-il)fenilo (3)**

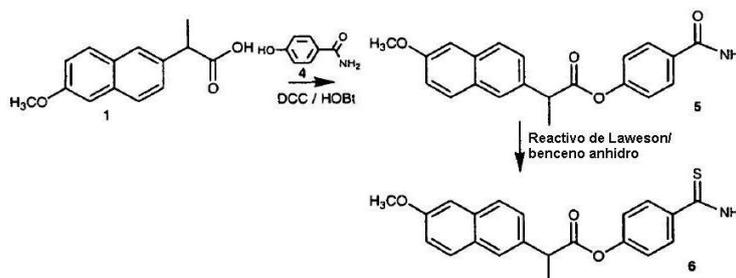
A la solución de **1** (naproxeno, 595 mg, 2,58 mmol) en 20 ml de N,N-dimetilformamida, se añadió hidroxibenzotriazol (388 mg, 2,87 mmol) y DCC (593 mg, 2,87 mmol) con agitación a 0 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió 5-p-hidroxifenil-1,2-ditiol-3-tiona (**2**; 650 mg, 2,87 mmol) y se agitó durante 1 hora a 0 °C y 2 h a temperatura ambiente. Tras la filtración, el filtrado se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo oleoso obtenido de este modo se disolvió en acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con salmuera, con 5 % de NaHCO<sub>3</sub>, con 10 % de ácido cítrico y, después, se secó en MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente. El producto bruto **3** se cargó en una columna abierta de gel de sílice y se eluyó con diclorometano del cual se obtuvo 2-(2-metoxinaftalen-6-il)propanoato de 4-(5-tioxo-5H-[1,2]ditiol-3-il)fenilo (**3**) (406 mg, rendimiento del 36 %).

15 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,59 (d, 3H), 3,86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,24 (dd, 1H), 7,18 (d, 1 H), 7,22 (d, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,50 (d, 1 H), 7,77 (s, 1 H) 7,85 (d, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,87 (d, 1H), 7,91 (d, 2H)

RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 19,1, 45,2, 55,9, 106,5, 119,6, 123,5, 126,6, 126,9, 128,0, 129,2, 129,4, 129,5, 129,6, 129,9, 134,2, 135,6, 136,5, 154,2, 158,1, 173,2, 216,2

EM (ESI) m/e 439 (M<sup>+</sup>);

20 P.f.: 111 - 113 °C.

**EJEMPLO 10****Síntesis de éster 4-tiocarbamil-fenilo de ácido 2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propiónico (Compuesto XX)****Esquema 2****Síntesis de 2-(2-metoxinaftalen-6-il)propanoato de 4-carbamoylfenilo (5)**

25 A la solución de **1** (naproxeno, 4 g, 17,4 mmol) en 80 ml de dimetilformamida (se añadió hidroxibenzotriazol (2,59 g, 19,14 mmol) y DCC (2,59 g, 19,14 mmol) con agitación a 0 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió 4-hidroxibenzamida (**4**, 3,58 g, 26,1 mmol) y se agitó durante 1 hora a 0 °C y 2 horas a temperatura ambiente. Tras la filtración, el filtrado se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo oleoso obtenido de este modo se disolvió en acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con salmuera, con 5 % de NaHCO<sub>3</sub>, con 10 % de ácido cítrico y, después, se secó en MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente. El producto bruto **5** se cargó en una columna abierta de gel de sílice y se eluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9,5/0,5), del cual se obtuvo 2-(2-metoxinaftalen-6-il).propanoato de 4-carbamoylfenilo (**5**) (1,91 g, rendimiento del 32 %).

30

**Síntesis de 2-(2-metoxinaftalen-6-il).propanoato de 4-tiocarbamoilfenilo (6)**

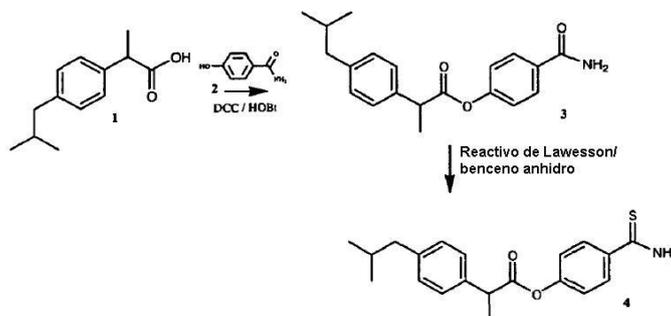
5 El 2-(2-metoxinaftalen-6-il).propanoato de 4-carbamoilfenilo, **5** (1,80 g, 4,34 mmol) y el reactivo de Lawesson (1,75 g, 4,34 mmol) se disolvieron en 130 ml de benceno anhidro. La reacción se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 4 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano/alcohol metílico 9,75/0,5) para dar 2,9 g del compuesto crudo **6**. El compuesto obtenido se purificó mediante columna abierta en gel de sílice y eluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9,5/0,5), dando el compuesto puro **6** (970 mg, rendimiento del 61 %).

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,59 (d, 3H), 3,86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,24 (dd, 1 H), 7,06 (d, 2H), 7,18 (d, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,84 (s, 1H) 7,85 (d, 1 H), 7,86 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 9,47 y 9,84 (s, 2H, NH<sub>2</sub>),

10 RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 19,1, 45,2, 55,9, 106,5, 119,6, 121,6, 126,6, 126,9, 128,0, 129,4, 129,9, 134,2, 135,6, 137,8, 153,4, 158,1, 173,3, 199,7,

EM (ESI) m/e 366 (M<sup>+</sup>);

P.f.: 196 - 198 °C.

**EJEMPLO 11****15 Síntesis de 2-(4-isobutilfenil)propanoato de 4-tiocarbamoilfenilo (Compuesto XXIX)**

20 A la solución de **1** (ibuprofeno 3,87 g, 18,8 mmol) en 80 ml de dimetilformamida (se añadió hidroxibenzotriazol (2,8 g, 20,7 mmol) y DCC (4,27 g, 20,7 mmol) con agitación a 0 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió 4-hidroxibenzamida (**2**, 3,9 g, 28mmol) y se agitó durante 1 hora a 0 °C y 2 horas a temperatura ambiente. Tras la filtración, el filtrado se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo oleoso obtenido de este modo se disolvió en acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con salmuera, con 5 % de NaHCO<sub>3</sub>, con 10 % de ácido cítrico y, después, se secó en MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente. El producto bruto **3** se cargó en una columna abierta de gel de sílice y se eluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9,5/0,5), del cual se obtuvo 2-(4-isobutilfenil)propanoato de 4-carbamoilfenilo (**3**) (2,48 g, rendimiento del 40 %).

**25 Síntesis de 2-(4-isobutilfenil)propanoato de 4-tiocarbamoilfenilo (4)**

El 2-(4-isobutilfenil)propanoato de 4-carbamoilfenilo **3** (2,48 g, 7,62 mmol) y el reactivo de Lawesson (3,1 g, 7,62 mmol) se disolvieron en 130 ml de benceno anhidro. La reacción se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 4 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El compuesto obtenido se purificó mediante una columna abierta de gel de sílice y se eluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9,5/0,5), dando el compuesto **4** puro (1,45 g, rendimiento del 55 %).

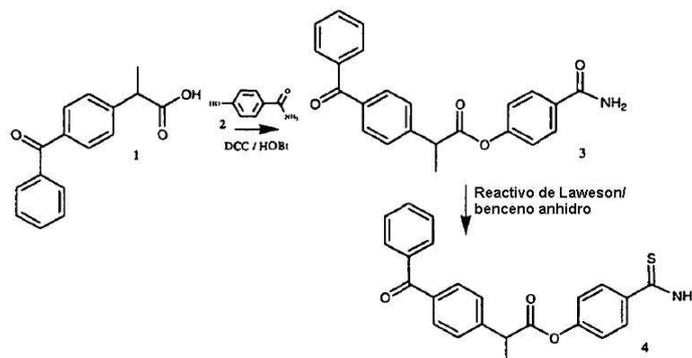
30 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,84 (d, 6H), 1,48 (d, 3H), 1,79-1,82 (m, 1H), 2,42 (d, 2H), 4,05 (dd, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,28 (d, 2H) 7,88 (d, 2H), 9,49 y 9,87(s, 2H, NH<sub>2</sub>),

RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 19,2, 22,9, 30,3, 44,9, 121,6, 127,9, 129,5, 130,0, 137,8, 138,0, 140,8, 153,3, 173,3, 199,6,

EM (ESI) m/e 341 (M<sup>+</sup>);

35 P.f.: 121 - 123 °C.

## EJEMPLO 12

**Síntesis de 2-(4-oxofenil)fenilpropanoato de 4-tiocarbamoilfenilo (Compuesto XXX)****Síntesis de 2-(4-oxofenil)fenilpropanoato de 4-carbamoilfenilo (3)**

- 5 A la solución de 1 (ketoprofeno, 3 g, 11,8 mmol) en 80 ml de dimetilformamida (se añadió hidroxibenzotriazol (1,76 g, 13 mmol) y DCC (2,68 g, 13 mmol) con agitación a 0 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió 4-hidroxibenzamida (2, 2,43 g, 17,7 mmol) y se agitó durante 1 hora a 0 °C y 2 horas a temperatura ambiente. Tras la filtración, el filtrado se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo oleoso obtenido de este modo se disolvió en acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con salmuera, con 5 % de NaHCO<sub>3</sub>, con 10 % de ácido cítrico y, después, se secó en MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente. El producto bruto 3 se cargó en una columna abierta de gel de sílice y se eluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9,5/0,5), del cual se obtuvo 2-(4-oxofenil)propanoato de 4-carbamoilfenilo (3) (1,84 g, rendimiento del 42 %).

**Síntesis de 2-(4-oxofenil)fenilpropanoato de 4-tiocarbamoilfenilo (4)**

- 15 El 2-(4-oxofenil)-fenilpropanoato de 4-carbamoilfenilo (3) (1,84 g, 4,93 mmol) y el reactivo de Lawesson (2 g, 4,93 mmol) se disolvieron en 100 ml de benceno anhidro. La reacción se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 4 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El compuesto obtenido se purificó mediante una columna abierta de gel de sílice y se eluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9,5/0,5), dando el compuesto 4 puro (0,45 g, rendimiento del 23 %).

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,53 (d, 3H), 4,25 (dd, 1 H), 7,08 (d, 2H), 7,54-7,73 (m, 9H), 7,90 (d, 2H), 9, 51 y 9,88 (s, 2H, NH<sub>2</sub>),

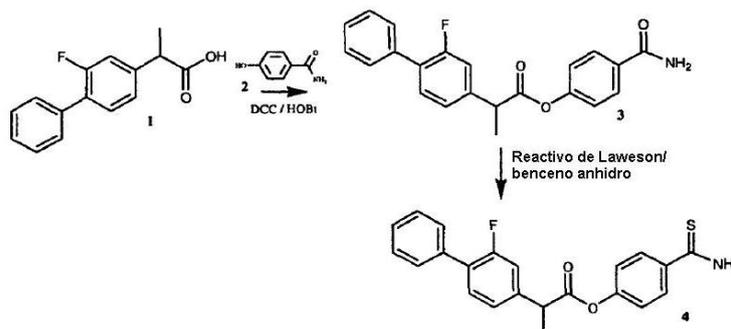
- 20 RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 19,2, 44,9, 121,6, 129,3, 129,5, 129,8, 130,3, 132,6, 133,5, 137,6, 137,9, , 138,1, 141,2, 153,3, 154,5, 156,1, 163,8, 172,9, 199,6,

EM (ESI) m/e 390 (M<sup>+</sup>);

P.f.: 114 - 116 °C.

## EJEMPLO 13

- 25 **Síntesis de 2-(3-fluoro-4-fenil)fenilpropanoato de 4-tiocarbamoilfenilo (Compuesto XXXI)**



**Síntesis de 2-(3-fluoro-4-fenil)fenilpropanoato de 4-carbamoilfenilo (3)**

A la solución de **1** (flurbiprofeno, 2 g, 8,2 mmol) en 80 ml de dimetilformamida (se añadió hidroxibenzotriazol (1,22 g, 9,02 mmol) y DCC (1,86 g, 9,02 mmol) con agitación a 0 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió 4-hidroxibenzamida (**2**, 1,7 g, 12,2 mmol) y se agitó durante 1 hora a 0 °C y 2 horas a temperatura ambiente. Tras la filtración, el filtrado se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo oleoso obtenido de este modo se disolvió en acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con salmuera, con 5 % de NaHCO<sub>3</sub>, con 10 % de ácido cítrico y, después, se secó en MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente. El producto bruto **3** se cargó en una columna abierta de gel de sílice y se eluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9,5/0,5), del cual se obtuvo 2-(3-fluoro-4-fenil)fenilpropanoato de 4-carbamoilfenilo (**3**) (1,09 g, rendimiento del 37 %).

**10 Síntesis de 2-(3-fluoro-4-fenil)fenilpropanoato de 4-tiocarbamoilfenilo (4)**

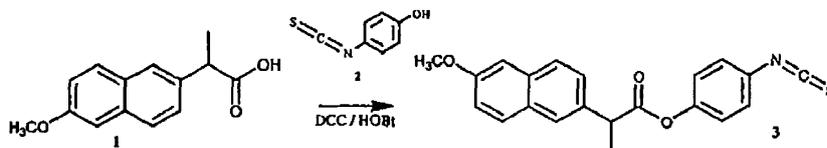
El 2-(3-fluoro-4-fenil)fenilpropanoato de 4-carbamoilfenilo **3** (1,09 g, 3 mmol) y el reactivo de Lawesson (1,21 g, 3 mmol) se disolvieron en 70 ml de benceno anhidro. La reacción se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 4 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El compuesto obtenido se purificó mediante una columna abierta de gel de sílice y se eluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9,5/0,5), dando el compuesto **4** puro (0,35 g, rendimiento del 31 %).

15 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,55 (d, 3H), 4,21 (dd, 1H), 7,32-7,55 (m, 8H), 7,90 (d, 2H), 9,51 y 9,88 (s, 2H, NH<sub>2</sub>),

RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 19,1, 44,7, 115,9, 116,2, 121,7, 124,8, 128,6, 129,3, 129,4, 129,5, 131,7, 135,8, 137,7, 142,6, 153,7, 158,3, 163,5, 173,1, 199,6,

EM (ESI) m/e 380 (M<sup>+</sup>);

P.f.: 142 - 144 °C.

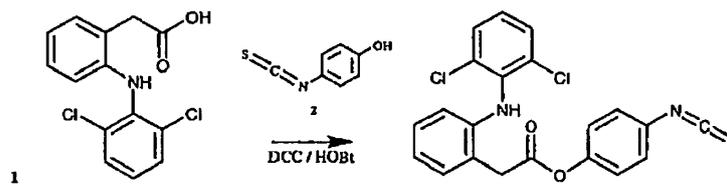
**20 EJEMPLO 14 (comparativo)****Síntesis de 2-(2-metoxinaftalen-6-il)propanoato de 4-(isotiocianato)fenilo (Compuesto XXV)**

A la solución de **1** (naproxeno, 691 mg, 3 mmol) en 20 ml de N,N-dimetilformamida, se añadió hidroxibenzotriazol (446 mg, 3,3 mmol) y DCC (619 mg, 3,3 mmol) con agitación a 0 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió con agitación 4-hidroxifenilisotiocianato (**2**; 500 mg, 3,3 mmol) y se agitó durante 1 hora a 0 °C y 2 h a temperatura ambiente. Tras la filtración, el filtrado se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo oleoso obtenido de este modo se disolvió en acetato de etilo y se eliminó el precipitado. El disolvente se evaporó y el producto bruto se cargó en una columna abierta de gel de sílice y se eluyó con diclorometano, del cual se obtuvo 2-(2-metoxinaftalen-6-il)propanoato de 4-(isotiociano)-fenilo (**3**) (230 mg, rendimiento del 21 %).

30 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,57 (d, 3H), 3,86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,20 (dd, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,29 (s, 1 H), 7,43 (d, 2H), 7,48 (d, 1 H), 7,78 (d, 1H) 7,80 (s, 1 H), 7,83 (d, 1 H),

RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 19,1, 45,2, 55,9, 106,5, 119,6, 123,8, 126,6, 126,9, 128,0, 128,3, 129,2, 129,9, 134,2, 134,6, 135,7, 150,2, 158,1, 173,2, 215,1,

P.f. 66-68 °C; EM (EI) m/e 364 (M<sup>+</sup>).

**35 EJEMPLO 15 (comparativo)****Síntesis de 2-[2-(2,6-diclorofenilamino)fenil]acetato de 4-isotiocianatofenilo (Compuesto XXII)****2-(2-(2,6-diclorofenilamino)fenil)acetato de 4-isotiocianatofenilo (3)**

A la solución de **1** (diclofenaco, 1.717 mg, 5,8 mmol) en 60 ml de N,N-dimetilformamida, se añadió hidroxibenzotriazol (862 mg, 6,38 mmol) y DCC (1.316 mg, 6,38 mmol) con agitación a 0 °C durante 2 horas. A la mezcla de reac-

ción se añadió con agitación 4-hidroxifenilisotiocianato (**2**; 965 mg, 6,38 mmol) y se agitó durante 1 hora a 0 °C y 2 h a temperatura ambiente. Tras la filtración, el filtrado se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo oleoso obtenido de este modo se disolvió en acetato de etilo y se eliminó el precipitado. El disolvente se evaporó y el producto bruto se cargó en una columna abierta de gel de sílice y se eluyó con cloroformo/n-hexano (9:1), del cual se obtuvo 2-(2-(2,6-dicloro-fenilamino)-fenil)acetato de 4-isotiocianatofenilo (**3**) (580 mg, rendimiento del 23 %).

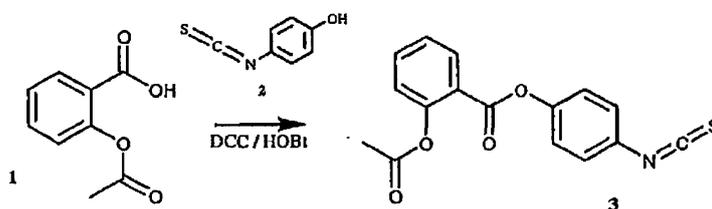
RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  4,09 (s, 2H), 6,19 (d, 1H), 6,83 (t, 1 H), 7,05 (t, 1 H), 7,14 (bs, 1H, NH), 7,21 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,47 - 7,54 (m, 3H),

RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  37,4,116,1, 121,0, 122,7, 124,0, 127,1, 127,8, 128,3, 128,7, 129,8, 132,0, 132,2, 137,7, 144,0, 150,3, 170,5, 215,1,

P.f. 132-134 °C; EM (EI) m/e 430 ( $\text{M}^+$ ).

#### EJEMPLO 16 (comparativo)

##### Síntesis de 2-acetoxibenzoato de 4-isotiocianatofenilo (Compuesto XXI)



#### 15 2-acetoxibenzoato de 4-isotiocianatofenilo (**3**)

A la solución de **1** (ácido acetilsalicílico, 1.200 mg, 6,67 mmol) en 60 ml de N,N-dimetilformamida, se añadió hidroxibenzotriazol (992 mg, 7,34 mmol) y DCC (1.520 mg, 7,34 mmol) con agitación a 0 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió con agitación 4-hidroxifenilisotiocianato (**2**; 1.109 mg, 7,34 mmol) y se agitó durante 1 hora a 0 °C y 2 h a temperatura ambiente. Tras la filtración, el filtrado se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo oleoso obtenido de este modo se disolvió en acetato de etilo y se eliminó el precipitado. El disolvente se evaporó y el producto bruto se cargó en una columna abierta de gel de sílice y se eluyó con cloroformo/n-hexano (6:4), del cual se obtuvo 2-acetoxibenzoato de 4-isotiocianatofenilo (**3**) (150 mg, rendimiento del 7%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,31 (s, 3H), 7,17 (d, 1 H), 7,19 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,66 (t, 1H, 8,20 (d, 1 H),

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  21,3, 122,2, 123,3, 124,4, 126,6, 127,2, 129,4, 132,4, 135,2, 149,3, 151,5, 163,0, 170,0, 215,1,

P.f. 8486 °C; EM (EI) m/e 272 ( $\text{M}^+$ ).

#### EJEMPLO 17

##### Seguridad gastrointestinal de los compuestos de la presente invención

Dos derivados de diclofenaco, el compuesto II comparativo y el compuesto **XVII** de la presente invención se evaluaron según su seguridad gastrointestinal en ratas. En particular se midieron los daños gástricos, la síntesis gástrica de  $\text{PGE}_2$ , la ulceración en el intestino delgado y el hematocrito.

Ratas macho Wistar de 175-200 g se dejaron en ayunas durante 18 horas antes de la administración oral de 1 % de carboximetilcelulosa (vehículo, 0,2 ml) sola o uno de los siguientes disuelto en este vehículo: diclofenaco (20 mg/kg), Compuesto II (32 mg/kg), ADT-OH (12 mg/kg), diclofenaco más ADT-OH, Compuesto **XVII** (27,3 mg/kg), 4-hidroxitiobenzamida (TBZ) (7,3 mg/kg), el resto liberador de sulfuro de hidrógeno en el compuesto **XVII** o diclofenaco más TBZ. Las dosis del compuesto II y del compuesto **XVII** son equimolares a una dosis de 20 mg/kg de diclofenaco. De un modo similar, las dosis de ADT-OH and TBZ son equimolares a las dosis del compuesto II y del compuesto **XVII**, respectivamente.

En cada grupo se incluyeron 5 ratas. Tres horas después de la administración de los compuestos de ensayo se sacrificó a las ratas y de forma enmascarada se midió los daños hemorrágicos gástricos (en mm). Se produjo una "puntuación del daño gástrico" sumando las longitudes de todas las lesiones en el estómago. Con referencia primero a la figura 1 no se observaron daños gástricos en los grupos de "vehículo", "compuesto II" o "compuesto **XVII**". El compuesto II y el compuesto **XVII** provocaron significativamente menos daños gástricos que el diclofenaco. Además, no se observó un efecto protector gástrico si el resto AINE (diclofenaco) y el resto liberador de  $\text{H}_2\text{S}$  del compuesto II y el compuesto **XVII** (ADT-OH y TBZ, respectivamente) se administraron por separado, pero al mismo tiempo.

Estas observaciones se confirmaron mediante la posterior evaluación histológica enmascarada. Se escindieron muestras (100-200) de tejido gástrico para medir la síntesis de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), como se ha descrito con detalle anteriormente (Wallace et al., Cyclooxygenase 1 contributes to Inflammatory responses in rats and mice: implications for gastrointestinal toxicity. *Gastroenterology* 1998; 115: 101-109, incorporado en el presente documento por referencia). En resumen, las muestras de tejido se trituraron con tijeras durante 30 minutos, después se introdujeron en 1 ml de tampón fosfato sódico (pH 7,4) y se introdujeron en un baño de agua en agitación (37 °C) durante 20 minutos. Inmediatamente después se centrifugaron las muestras durante 1 minuto a 9.000 g y el sobrenadante se congeló inmediatamente a -80 °C para la medición posterior de la concentración de PGE<sub>2</sub> usando un ELISA específico (Wallace et al., 1998).

Con referencia a la Figura 2, se puede ver que el diclofenaco (con o sin administración concomitante de ADT-OH o TBZ), el compuesto **II** y el compuesto **XVII** redujeron significativamente la cantidad de síntesis gástrica de PGE<sub>2</sub>, lo que indica inhibición de COX-1 y/o de COX-2. ADT-OH y TBZ solos no redujeron la síntesis gástrica de PGE<sub>2</sub> en comparación con el vehículo. Por tanto, la falta de daños gástricos en ratas tratadas con el compuesto **II** o el compuesto **XVII** como se muestra en la Figura 1 no era atribuible a una alteración en la capacidad de estos fármacos para suprimir la síntesis gástrica de prostaglandinas. La supresión de la síntesis gástrica de PGE<sub>2</sub> fue casi completa con estos fármacos y con una dosis equimolar de diclofenaco.

La Figura 3 muestra que dos derivados de naproxeno (compuestos **V** y **XX**) provocaban significativamente menos daños que el propio naproxeno. Estos experimentos se realizaron exactamente del mismo modo que los mostrados en la Figura 1. El naproxeno, el compuesto **V** y el compuesto **XX** se administraron cada uno por vía oral a una dosis de 60 µmol/kg y los daños gástricos se evaluaron de forma enmascarada 3 horas después. Los daños gástricos no se pudieron detectar en ninguna de las ratas tratadas con el compuesto **V** o el compuesto **XX**. Cada grupo estaba formado por 5 ratas. Estas observaciones se confirmaron mediante la posterior evaluación histológica enmascarada.

La inhibición de la COX-1 también se midió usando las mismas ratas. Inmediatamente después de recoger los exudados de la bolsa se extrajo 1 ml de sangre de la vena cava inferior de cada rata y se introdujo en un tubo de cristal y se dejó coagular durante 45 minutos, como se ha descrito anteriormente (Wallace et al., *Gastroenterology* 1998). Después, las muestras se centrifugaron durante 3 minutos a 9.000 g y el sobrenadante se congeló a -80 °C para la posterior medición de las concentraciones de tromboxano B<sub>2</sub> usando un ELISA específico. Como se muestra en la Figura 4, el naproxeno, el compuesto **V** y el compuesto **XX** inhibían significativamente (\*p < 0,05) la actividad de la COX-1 en comparación con el grupo tratado con vehículo. La extensión de la inhibición de la COX-1 fue algo inferior con el compuesto **V** que con naproxeno o el compuesto **XX**.

Los AINE también pueden producir lesiones significativas en el intestino delgado y los efectos del diclofenaco sobre la inducción de lesiones en el intestino delgado después de administraciones repetidas se comparó con el compuesto **II**. En grupos de 5 ratas macho Wistar se administró diclofenaco o compuesto **II** a una dosis de 50 µmol/kg a tiempo 0 y de nuevo 12 y 24 horas después. Otro grupo de ratas recibió vehículo (1 % de carboximetilcelulosa).

Se midió el hematocrito, la porción de sangre que está formada por el concentrado de glóbulos rojos, que se expresa en forma de un porcentaje por volumen, en una muestra de sangre extraída de una vena de la cola al principio del experimento y 24 horas después de la última dosis de fármacos. Se sacrificó a las ratas 24 horas después de la última dosis de los fármacos y se abrió el abdomen. Un investigador que no conocía los tratamientos que habían recibido las ratas midió las longitudes de todas las úlceras/erosiones hemorrágicas en el intestino delgado. Se calculó una puntuación del daño en el intestino delgado sumando las longitudes de todas las lesiones en cada rata.

Como se muestra en la figura 5, la administración de diclofenaco tres veces en un periodo de 24 horas tuvo como resultado en desarrollo de grandes erosiones y úlceras en el intestino delgado. Por otro lado, la extensión del daño observado en ratas tratadas con el compuesto **II** fue >90 % menor que la de las ratas tratadas con diclofenaco. Además, como se muestra en la figura 6, el tratamiento con diclofenaco tuvo como resultado una profunda reducción del hematocrito (\*p < 0,05), probablemente como resultado de hemorragia en el intestino delgado, mientras que el tratamiento con el compuesto **II** no tuvo un efecto significativo sobre el hematocrito.

## EJEMPLO 18

### *Inhibición de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y la ciclooxigenasa-1 (COX-1)*

La inhibición de la COX-2 *in vivo* se determinó usando una versión modificada de un modelo descrito previamente (Wallace et al., Limited anti-inflammatory efficacy of cyclo-oxygenase-2 inhibition in carrageenan-airpouch inflammation. *Br J Pharmacol* 1999; 126:1200-1204, incorporado en el presente documento por referencia). En resumen, se crea una "bolsa" subcutánea mediante inyecciones repetidas de aire durante varios días. Una vez establecida, la inflamación en la bolsa se puede inducir mediante inyección de 1 ml de 1 % de zymosan. Esto induce un gran incremento de la prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) dentro de la bolsa, que se ha demostrado que deriva casi exclusivamente de la COX-2. Cada grupo de 5 ratas se trató por vía oral 30 minutos antes de la inyección de carragenina, con vehículo (1 % de carboximetilcelulosa), diclofenaco (3 mg/kg), compuesto **II** (4,8 mg/kg) o compuesto **XVII** (4,1 mg/kg). Otro grupo de 5 ratas se trató con el vehículo, pero recibió una inyección de 0,9 % de solución salina estéril en el bolso en lugar de zymosan.

Como se puede ver en la figura 7, el pretratamiento con diclofenaco, el compuesto **II** o el compuesto **XVII** redujo marcadamente las concentraciones de PGE<sub>2</sub> dentro de la bolsa producidas en respuesta a la inyección de zymosan. \*p < 0,05 frente al grupo tratado con vehículo + zymosan. Estos resultados indican que los tres compuestos inhibían significativamente la COX-2. Por el contrario, ninguno de los restos liberadores de sulfuro de hidrógeno (ADT-OH y TBZ) afectó significativamente a la actividad de la COX-2.

La inhibición de la COX-2 también se midió usando las mismas ratas usando el mismo procedimiento descrito para la Figura 4. Como se muestra en la figura 8, el diclofenaco, el compuesto **II** y el compuesto **XVII** inhibió cada uno la síntesis de tromboxano en sangre entera, que se produce a través de la COX-1, en más de un 80 %. Por el contrario, ninguno de los restos liberadores de sulfuro de hidrógeno (ADT-OH y TBZ) afectó significativamente a la actividad de la COX-1.

#### EJEMPLO 19

##### **Efectos de los derivados de AINE sobre el daño gástrico, la actividad de COX-1 y COX-2 in vivo**

Los efectos antiinflamatorios (inhibición de COX-2 y COX-1) y la seguridad gástrica de una serie de compuestos se compararon usando los ensayos descritos anteriormente. Los resultados se resumen en la Tabla 1. Todos los AINE parentales produjeron un daño gástrico significativo. No obstante, los derivados liberadores de H<sub>2</sub>S de la presente invención mostraron mejor seguridad gástrica en comparación con los fármacos parentales. En la Tabla 1 también se puede ver que los derivados de TBZ mantenían o en realidad aumentaban su capacidad para inhibir la COX-1 y la COX-2 en comparación con el fármaco parental.

**Tabla 1**

<b>Efectos de los derivados de AINE sobre el daño gástrico, la actividad de COX-1 y COX-2 in vivo</b>						
Compuesto	Resto AINE	Resto H <sub>2</sub> S	Dosis (µmol/kg)	Daño gástrico	Inhibición de la COX-1	Inhibición de la COX-2
<b>II</b>	Diclofenaco	ADT-OH	30	↓	↓	↔
<b>XVII</b>	Diclofenaco	TBZ	30	↓	↔	↔
<b>V</b>	Naproxeno	ADT-OH	60	↓	↓	↔
<b>XX</b>	Naproxeno	TBZ	60	↓	↔	↑
<b>IV</b>	Indometacina	ADT-OH	30	↓	↔	↔
<b>XIX</b>	Indometacina	TBZ	30	↓	↑	↔

**Definiciones**

↑: Incremento estadísticamente significativo frente al fármaco parental (p < 0,05)

↓: disminución estadísticamente significativo frente al fármaco parental (p < 0,05)

↔: Sin cambios significativos frente al fármaco parental

ADT-OH: 5-p-hidroxifenil-1,2-ditiol-3-tiona

TBZ: 4-hidroxitio benzamida

#### EJEMPLO 20

##### **Efecto de los compuestos de la presente invención sobre la inflamación**

Los efectos antiinflamatorios del compuesto **II** y el compuesto **XVII** con los del diclofenaco se evaluaron usando el modelo de edema de la pata trasera inducido con carragenina como se ha descrito previamente en Wallace et al., Gastroenterology 1998. Ratas macho Wistar de 175-200 g recibieron los compuestos de ensayo por vía oral 30 minutos antes de la inyección subplantar de 100 µl de 1 % de carragenina de lambda. El volumen de la pata medido usando un hidropletismómetro Ugo Basile antes de la inyección de carragenina y a intervalos de 1 hora, después durante 5 horas. Cada grupo, compuesto por 5 ratas, se trató con diclofenaco a dosis de 1, 3 o 10 mg/kg o con el compuesto **II** o el compuesto **XVII** a dosis equimolares a diclofenaco a 3 mg/kg.

Como se muestra en la Figura 9, el diclofenaco redujo de forma dependiente de la dosis el edema de la pata inducido mediante inyección subplantar de carragenina. El compuesto **II**, administrado a una dosis equimolar al diclofenaco a 3 mg/kg redujo el edema de pata en mayor medida. De hecho, el efecto del compuesto **II** sobre el edema de la pata fue comparable al efecto del diclofenaco a una dosis de 10 mg/kg. De un modo similar, como se muestra en la Figura 10, el compuesto **XVII**, que también se administró a una dosis equimolar al diclofenaco a 3 mg/kg, redujo el edema de la pata en mayor medida, comparable al efecto del diclofenaco a una dosis de 10 mg/kg.

Dado que tanto el compuesto **II** como el compuesto **XVII** suprimen la síntesis de prostaglandinas en la misma medida que el diclofenaco, la actividad potenciada de los nuevos compuestos de la invención en el modelo de edema de pata está más probablemente relacionada con otra característica de estos compuestos. Se ha demostrado anteriormente que los donantes de sulfuro de hidrógeno pueden reducir significativamente el edema de pata inducido por carragenina en ratas (Zanardo et al., Hydrogen sulphide is an endogenous modulator of leukocyte-mediated inflammation. FASEB J 2006; 20: 2118-2120, incorporado en el presente documento por referencia) por tanto, sin quedar ligado a teoría alguna, es probable que la liberación de H<sub>2</sub>S del compuesto **II** y del compuesto **XVII** represente los efectos antiinflamatorios potenciados en comparación con diclofenaco.

Sin quedar ligado a teoría alguna, también es posible que parte de la actividad adicional de los compuestos de la presente invención en modelos de inflamación pueda atribuirse a una inhibición potenciada de la actividad de la COX-2. Los efectos del vehículo, el naproxeno, el compuesto **V** y el compuesto **XX** se compararon en el modelo de bolsa de aire de rata (como se describe en la Figura 7). Cada grupo estaba formado por 5 ratas. El naproxeno, el compuesto **V** y el compuesto **XX** se administraron cada uno a una dosis de 60 µmol/kg. Como se muestra en la figura 11, los tres fármacos suprimieron significativamente la actividad COX-2 en comparación con el grupo tratado con vehículo (\*p < 0,05, \*\*p < 0,01). No obstante, el compuesto **XX** provocó una reducción significativamente mayor de la actividad COX-2 que se observó con naproxeno o con el compuesto **V** (p < 0,05).

Sin quedar ligado a teoría alguna, también es posible que alguna de la actividad adicional de los compuestos de la presente invención en modelos de inflamación pueda atribuirse a una inhibición potenciada de la actividad de la COX-1. Los efectos del vehículo, la indometacina y el compuesto **IV** y el compuesto **XIX** se compararon según sus efectos sobre la síntesis de tromboxano B<sub>2</sub> en sangre entera *in vitro*. Alícuotas (0,5 ml) de sangre de voluntarios humanos sanos se añadieron a tubos de cristal que contenían 10 µl de metanol solo o uno de los fármacos de ensayo preparados de un modo tal que la concentración final fuera 0,1, 0, 1 o 3 µM. Los tubos se introdujeron en un baño de agua (37 °C) con agitación suave durante 45 minutos, tras lo cual se centrifugaron (1.000 xg) durante 10 minutos. La concentración de tromboxano B<sub>2</sub> en cada muestra se determinó después usando un ELISA específico, como en los estudios mostrados en la Figura 4. Como se muestra en la Figura 12, los tres fármacos produjeron una inhibición dependiente de la concentración de la actividad COX-1 en comparación con el grupo tratado con vehículo. No obstante, a concentraciones de 1 y 3 µM, el compuesto **XIX** produjo una inhibición significativamente mayor (\*p < 0,05) de la actividad COX-1 que la producida con indometacina.

## EJEMPLO 21

### ***Adherencia leucocitaria al endotelio vascular de los compuestos de la presente invención***

La adherencia leucocitaria al endotelio vascular es un acontecimiento temprano en las reacciones inflamatorias y contribuye a la formación del trombo. Se ha demostrado que los donantes de sulfuro de hidrógeno reduce la adherencia leucocitaria inducida por el ácido acetilsalicílico o por el tripéptido proinflamatorio fMLP (Zanardo et al., FASEB J 2006; 20: 2118-2120). Los efectos de varios derivados de AINE de la presente invención sobre la adherencia leucocitaria se evaluaron usando microscopia infravital en ratas, como se describe con detalle en Zanardo et al. FASEB J 2006; 20: 2118-2120.

En resumen, las vénulas mesentéricas poscapilares en ratas anestesiadas se examinaron con un microscopio óptico. Después de un periodo de registro basal de 5 minutos, uno de los compuestos de ensayo enumerados en la Tabla 2 siguiente se administró por vía intragástrica a una dosis de 30 µmol/kg, con la excepción de naproxeno y los derivados de naproxeno (Compuestos **V** y **XX**), que se administraron a una dosis de 60 µmol/kg. Todos los compuestos de ensayo se prepararon en un vehículo de 1 % de carboximetilcelulosa. Los cambios en la adherencia leucocitaria se evaluaron dentro de la vénula se registraron con una cámara de vídeo unida al microscopio y se cuantificaron los números de leucocitos adherentes de un modo enmascarado mediante la evaluación de las imágenes grabadas. Cada grupo estaba formado por 5 ratas macho Wistar de 150-175 g de peso. Un leucocito se consideró "adherente" si permanecía quieto durante 30 segundos o más (los resultados siguientes se expresan como la media ± SEM). Al final del experimento se abrió el estómago y se examinó la presencia de daño gástrico con un microscopio de disección.

TABLA 2

Adherencia leucocitaria al endotelio vascular		
Compuesto analizado	Número de leucocitos adherentes (por longitud de vaso de 100 µm)	Porcentaje de incidencia del daño gástrico
Vehículo (1 %)	2,0 ± 0,2	0
Ácido acetilsalicílico	7,1 ± 0,4*	80
Compuesto I	2,5 ± 0,3	20
Compuesto XVI	2,3 ± 0,3	0
Diclofenaco	8,6 ± 0,6*	100
Compuesto II	3,0 ± 0,5	0
Compuesto XVII	2,8 ± 0,5	20
Lumiracoxib	9,3 ± 1,0*	0
Compuesto III	1,7 ± 0,3	0
Compuesto XVIII	2,3 ± 0,4	0
Indometacina	14,4 ± 0,7*	100
Compuesto IV	3,6 ± 0,7	20
Compuesto XIX	3,0 ± 0,4	0
Naproxeno	10,2 ± 0,4*	100
Compuesto V	3,5 ± 0,7	0
Compuesto XX	2,3 ± 0,5	0

\*p < 0,05 frente al grupo tratado con vehículo (ANOVA y prueba de comparación múltiple de Dunnet).-

5 En la tabla 2 se puede ver que los derivados de ácido acetilsalicílico, en concreto el compuesto XVI y el compuesto I, reducían ambos significativamente el número de leucocitos adherentes por longitud de vaso de 100 µm en comparación con el ácido acetilsalicílico solo. Además, tanto el compuesto XVI como el compuesto I redujeron significativamente el porcentaje de incidencia de daños gástricos en comparación con el ácido acetilsalicílico solo. De un modo similar, la tabla 2 muestra también que los derivados de diclofenaco, en concreto el compuesto II y el compuesto XVII, reducían ambos significativamente el número de leucocitos adherentes por longitud de vaso de 100 µm y reducían significativamente el porcentaje de incidencia de daños gástricos en comparación con el diclofenaco solo. 10 Asimismo, la tabla 2 muestra también que los derivados de naproxeno, en concreto el compuesto V y el compuesto XX, reducían ambos significativamente el número de leucocitos adherentes por longitud de vaso de 100 µm y reducían significativamente el porcentaje de incidencia de daños gástricos en comparación con el naproxeno solo.

15 Es interesante el hecho de que los derivados de lumiracoxib, un inhibidor selectivo de la COX” que ha reducido los efectos secundarios gástricos, en concreto el compuesto III y el compuesto XBIII, seguían sin mostrar incidencias de daños gástricos pero ambos derivados rehúían significativamente el número de leucocitos adherentes por longitud de vaso de 100 µm en comparación con el lumiracoxib solo. Por tanto, la unión covalente de un resto liberador de sulfuro de hidrógeno a AINE selectivos de la COX-2 podría reducir os efectos secundarios cardiovasculares de estos inhibidores de la COX-2 también.

20 Por tanto, los derivados de AINE de la presente invención pueden dar como resultado menos efectos secundarios cardiovasculares de los AINE reduciendo la adherencia leucocitaria.

**EJEMPLO 22*****Efecto de los compuestos de la presente invención sobre la cicatrización de la úlcera gástrica***

Los AINE, incluyendo los selectivos de la COX-2, a menudo inhiben la cicatrización de úlceras gástricas preexistentes (Stadler et al., Diclofenac delays healing of gastroduodenal mucosal lesions. Double-blind, placebo-controlled endoscopic study in healthy volunteers. Digestive Diseases and Sciences 1991; 36: 594-600). Para determinar los efectos de dos compuestos de la presente invención (el compuesto **XVII** y el compuesto **XX**), en comparación con diclofenaco y naproxeno, respectivamente, sobre la cicatrización de las úlceras, las ratas fueron tratadas con estos fármacos después de inducir úlceras en sus estómagos. Las úlceras gástricas se indujeron mediante aplicación serosal de ácido acético, como describen Elliott et al., A nitric oxide-releasing nonsteroidal anti-inflammatory drug accelerates gastric ulcer healing in rats. Gastroenterology 1995; 109: 524-530. Comenzando tres días después, grupos de 5 ratas cada uno se trataron dos veces al día por vía oral con vehículo, diclofenaco, (30 µmol/kg), Compuesto **XVII** (30 µmol/kg), naproxeno (60 µmol/kg) o Compuesto **XX** (60 µmol/kg). Tras 4 días de este tratamiento se sacrificó a las ratas y se escindió el estómago y se fotografió. Un individuo enmascarado para los tratamientos administrados a las ratas determinó el área (en mm<sup>2</sup>) de la úlcera planimétricamente. En un subgrupo de 5 ratas sacrificadas 3 días después de la inducción de úlceras gástricas (es decir, antes del inicio del tratamiento con el fármaco), el área de superficie media de las úlceras fue 24 ± 2 mm<sup>2</sup>. Como se ilustra en la figura 13, las ratas tratadas con vehículo, diclofenaco o naproxeno exhibieron grados similares de cicatrización. No obstante, las ratas tratadas con el compuesto **XVII** o el compuesto **XX** exhibieron una cicatrización significativamente mayor (\*p < 0,05 en comparación con diclofenaco y naproxeno, respectivamente). El tratamiento con resto liberador de sulfuro de hidrógeno de estos dos compuestos (TBZ) no afectó significativamente a la cicatrización de las úlceras gástricas en comparación con el grupo tratado con vehículo.

**EJEMPLO 23*****Efecto de los compuestos de la presente invención sobre la presión arterial***

Los AINE, incluidos los que exhiben selectividad por la COX-2, pueden exacerbar la hipertensión preexistente e interferir con la eficacia de algunos medicamentos hipotensores (Whelton, A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. Am. J. Med. 1999; 106 (5B): 13S-24S). Para determinar los efectos de dos compuestos de la presente invención (el compuesto **XVII** y el compuesto **XX**), en comparación con diclofenaco y naproxeno, respectivamente, sobre la presión arterial, las ratas fueron tratadas con estos fármacos por vía intraperitoneal después de inducir hipertensión. Se proporcionó a las ratas agua de bebida suplementada con éster metílico de Nω-nitro-L-arginina (400 mg/l) durante 7 días antes del experimento, como han descrito Ribeiro et al (Chronic inhibition of nitric oxide synthesis: A new model of arterial hypertension. Hypertension 1992; 20: 298-303). Las ratas (de 5 a 8 por grupo) fueron anestesiadas con halotano y se canuló una arteria carótida para medir la presión arterial, que se registró de forma continua en un registrador de gráficos. Después de medir una presión arterial estable durante al menos 15 minutos, uno de los fármacos (naproxeno, diclofenaco, compuesto **II** o compuesto **XX**) se inyectó por vía intraperitoneal como un bolo (el diclofenaco y el compuesto **II** se administraron a 30 µmol/kg mientras que el naproxeno y el compuesto **XX** se administraron a 60 µmol/kg). Los cambios en la presión arterial se registraron durante 60 minutos después de la inyección. La presión arterial basal media fue de 150 ± 6 mm Hg. La Figura 4 ilustra que el diclofenaco y el naproxeno causaron un incremento sustancial de la presión arterial sistólica, por el contrario, el compuesto **II** y el compuesto **XX** no aumentaron la presión arterial sistólica en comparación con el grupo tratado con vehículo y los cambios de la presión arterial fueron significativamente menores que los inducidos por diclofenaco y naproxeno, respectivamente.

**EJEMPLO 24*****Medición de las concentraciones de H<sub>2</sub>S en plasma***

Para determinar la cinética del H<sub>2</sub>S liberado del compuesto **II**, grupos de 5 ratas se trataron con el compuesto **II** a la dosis de 50 µmol/kg por vía oral y fueron sacrificados después de 10, 30, 60 y 180 minutos. Se construyó una curva de tiempo-curso de las concentraciones de H<sub>2</sub>S en plasma. Las concentraciones de H<sub>2</sub>S en plasma se midieron como se ha descrito anteriormente (Ubuka, T. Assay methods and biological roles of labile sulfur in animal tissues. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2002; 781: 227-249 and Zhao W, Zhang J, Lu Y, Wang R. The vasorelaxant effect of H<sub>2</sub>S as a novel endogenous gaseous K(ATP) channel opener. EMBO J. 2001; 20: 6008, -6016 y 1993, ambos incorporados en el presente documento por referencia). En resumen, se añadieron 250 µl de plasma a 250 µl helados de NaOH 0,1 N en un reactor de 3 bocas sellado. Se pasó una corriente de nitrógeno constante por la mezcla mediante capilaridad a través de una entrada para gas. El reactor se mantuvo a 37 °C y se inició la extracción de H<sub>2</sub>S introduciendo 1 ml de una solución al 10 % de ácido tricloroacético. La corriente de nitrógeno transportaba el ácido sulfuro en otro reactor mediante un conector enfriado y burbujas en 2 ml de solución tampón antioxidante de sulfuro ((SAOB) consistente en KOH 2M, ácido salicílico 1 M y ácido ascórbico 0,22M a pH 12,8. Tras 30 minutos, la solución SAOB se retiró y la concentración de sulfuro se midió con un electrodo sensible a sulfuro (electrodo modelo 9616 S<sup>2-</sup>/Ag, Orion Research, Beverly, MA, EE.UU.) y se expresó como H<sub>2</sub>S (Ubuka, 2002; Khan et al., 1980).

5 Para comparar la liberación *in vitro* de H<sub>2</sub>S inducida por el compuesto **XVII** y el compuesto **II**, y TBZ y ADT-OH, los restos liberadores de H<sub>2</sub>S del compuesto **XVII** y el compuesto **II**, respectivamente, 100-150 mg de hígados aislados se homogeneizaron en 1 ml de extractor proteico T-PER helado. La liberación de H<sub>2</sub>S se llevó al mismo reactor de análisis de plasma. Dos ml de una mezcla de reacción de ensayo se introdujeron en el reactor. La mezcla contenía compuesto **II** 1 mM, compuesto **XVII** 1 mM, TBZ 1 mM o ADT-OH 1 mM disueltos en PEG y tampón fosfato potásico 100 (Ph = 7,4). Las incubaciones se realizaron con o sin presencia de 10 % (v/v) del homogeneizado hepático y pirodoxal-5'-fosfato 2 mM. Se pasó una corriente de nitrógeno constante por la mezcla mediante capilaridad a través de una entrada para gas. Las reacciones se iniciaron transfiriendo el tubo del baño de hielo a un baño de agua a 37 °C. La corriente de nitrógeno transportaba el ácido sulfuro en el segundo reactor que contenía 2 ml de SAOB como se ha descrito anteriormente. Después de incubar a 37 °C durante 90 minutos, 1 ml de ácido tricloroacético al 50 % se añadió a la mezcla para detener la reacción. El H<sub>2</sub>S restante en la mezcla se llevó a cabo mediante una corriente de nitrógeno durante otros 30 minutos de incubación a 37 °C. La concentración de sulfuro en solución SAOB se midió con un electrodo sensible a sulfuro como se ha descrito previamente (Ubuka, 2002; Khan et al., 1980).

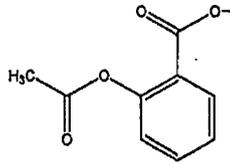
10  
15 Como se muestra en la figura 15, la administración oral del compuesto **II** tuvo como resultado un incremento significativo ( $p < 0,05$ ) de los niveles plasmáticos de H<sub>2</sub>S. Se observó un pequeño aunque consistente incremento en H<sub>2</sub>S en plasma durante 180 minutos después de la administración única del compuesto **II**. La figura 16 muestra que la incubación del compuesto **II** o el compuesto **XVII** en tampón tuvo como resultado una liberación más significativa de H<sub>2</sub>S que una cantidad equivalente de ADT-OH o TBZ, respectivamente. De un modo similar, se produjo una liberación mayor de H<sub>2</sub>S desde el compuesto **II** o el compuesto **XVII** que desde ADTOH o TBZ cuando se incubaron con  
20 homogeneizado hepático.

REIVINDICACIONES

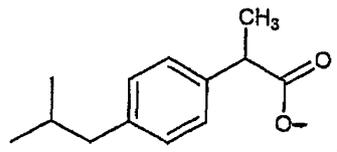
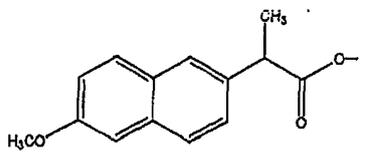
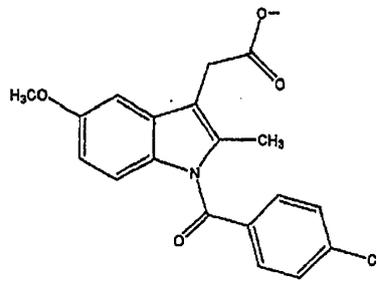
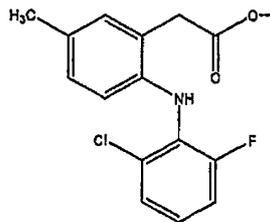
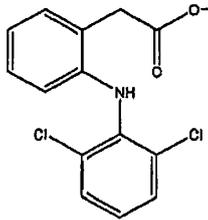
1. Un compuesto de la fórmula:



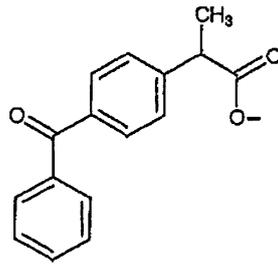
en la que B-C(O)O- es un AINE que tiene un grupo carboxilo libre seleccionado del grupo que consiste en:



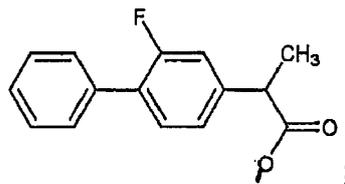
5



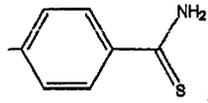
10



y



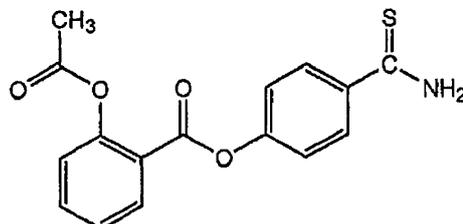
y X es



5

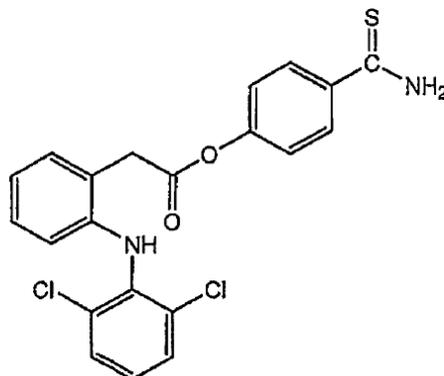
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,



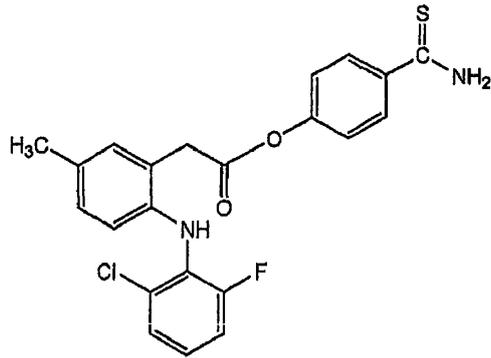
**Éster 4-tiocarbamoilfenilo de ácido 2-acetoxi-benzoico (XVI)**

10 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,



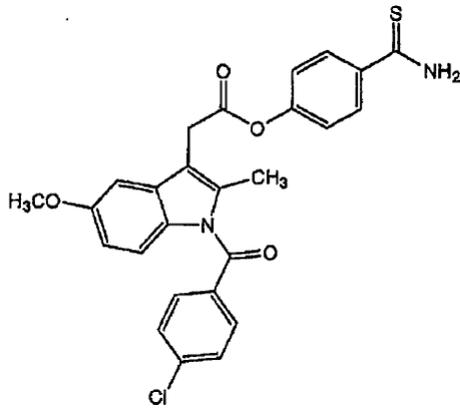
**Éster 4-tiocarbamoil-fenilo de ácido [2-(2,6-diclorofenilamino)-fenil-acético (XVII)**

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,



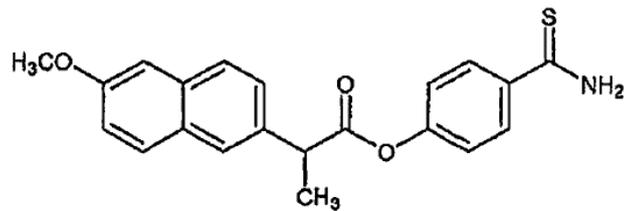
**Éster 4-tiocarbamoil-fenilo de ácido [2-(2-cloro-6-fluoro-fenilamino)-5-metil-fenil-acético (XVIII)**

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,



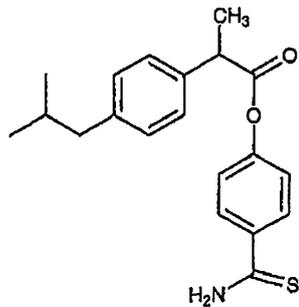
**5 Éster 4-tiocarbamoil-fenilo de ácido [1-(4-cloro-benzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il] -acético (XIX),**

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,



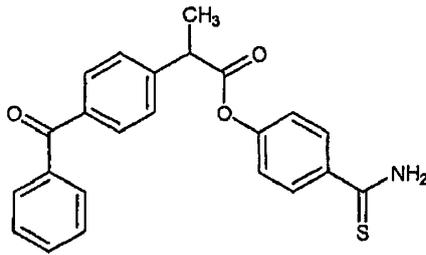
**Éster 4-tiocarbamoil-fenilo de ácido 2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propiónico (XX)**

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,



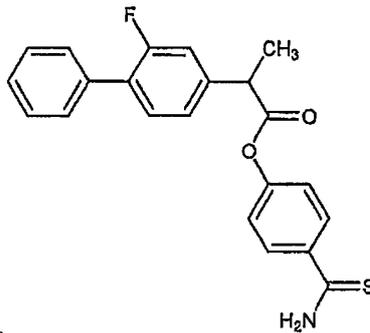
**2-(4-isobutilfenil)propanoato de 4-tiocarbamoilfenilo (XXIX).**

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,



**2-(4-oxofenil)fenilpropanoato de 4-tiocarbamoilfenilo (XXX).**

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,



5

**2-(2-fluoro-4-bifenilil)propanoato de 4-tiocarbamoilfenilo (XXXI).**

10. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
11. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la inflamación en un sujeto que necesite dicho tratamiento.
- 10 12. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor en un sujeto que necesite dicho tratamiento.
13. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la fiebre en un sujeto que necesite dicho tratamiento.
- 15 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para uso en el tratamiento de la inflamación, del dolor y/o de la fiebre.

Figura 1

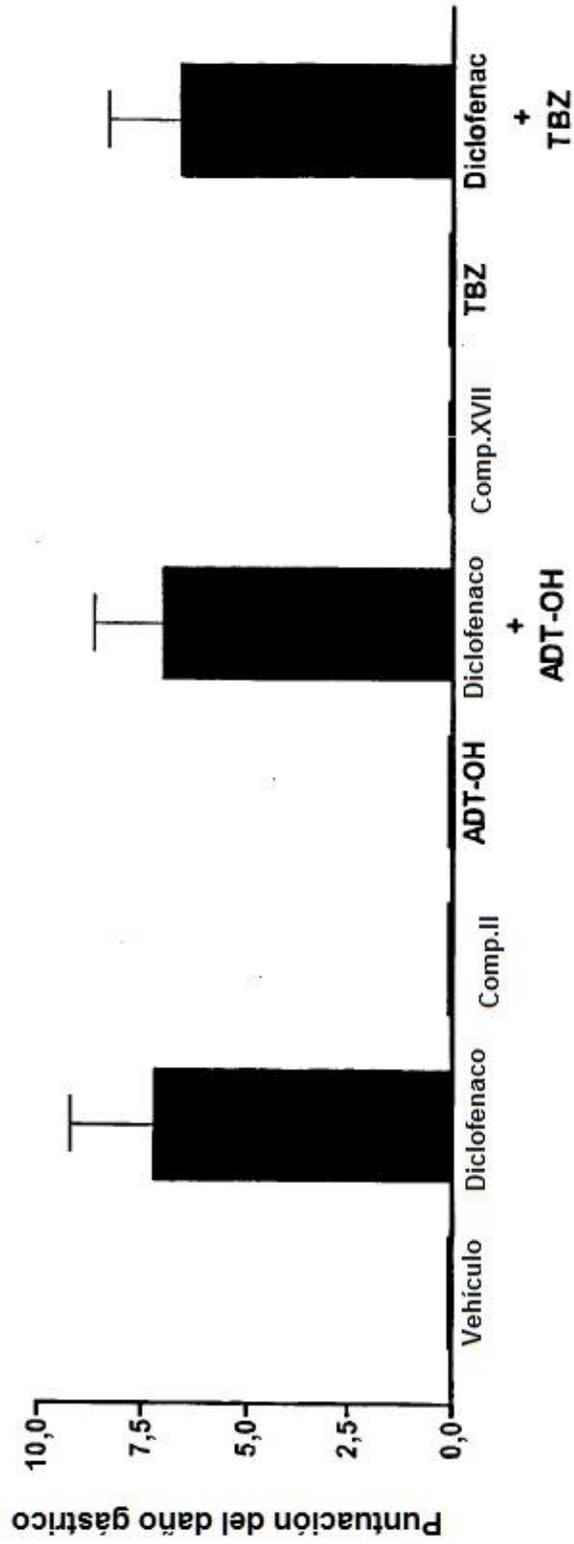


Figura 2

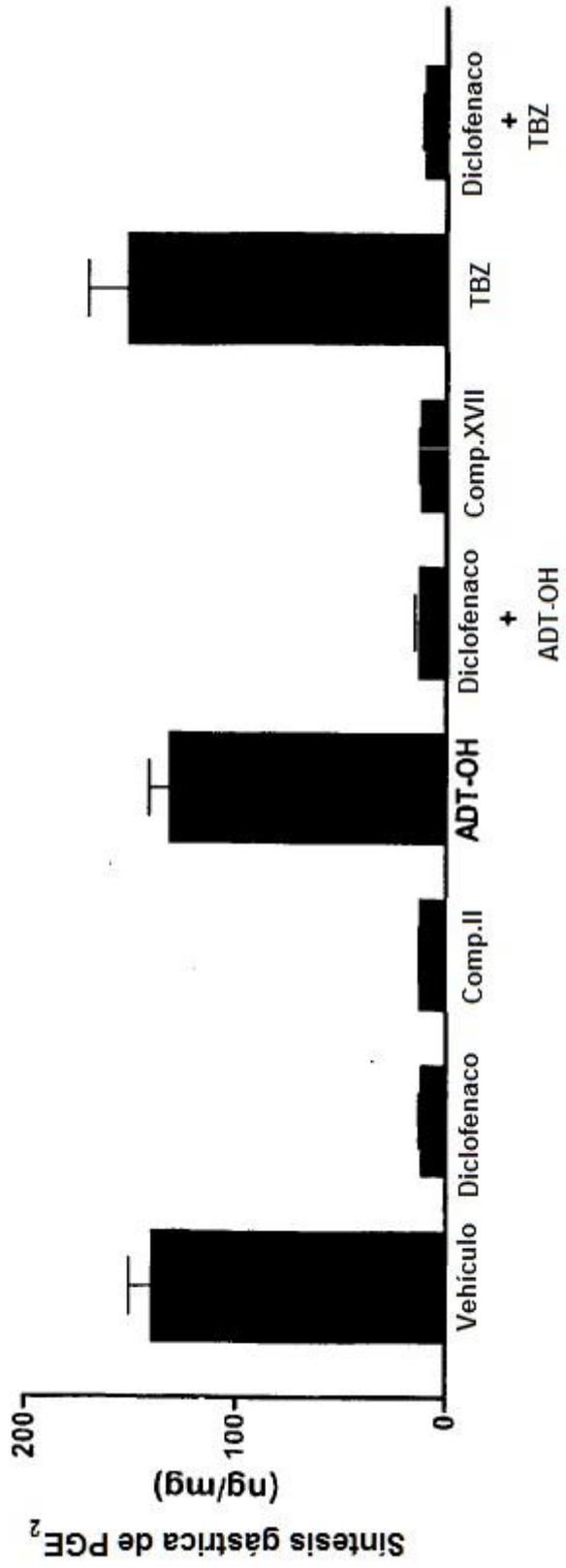


Figura 3

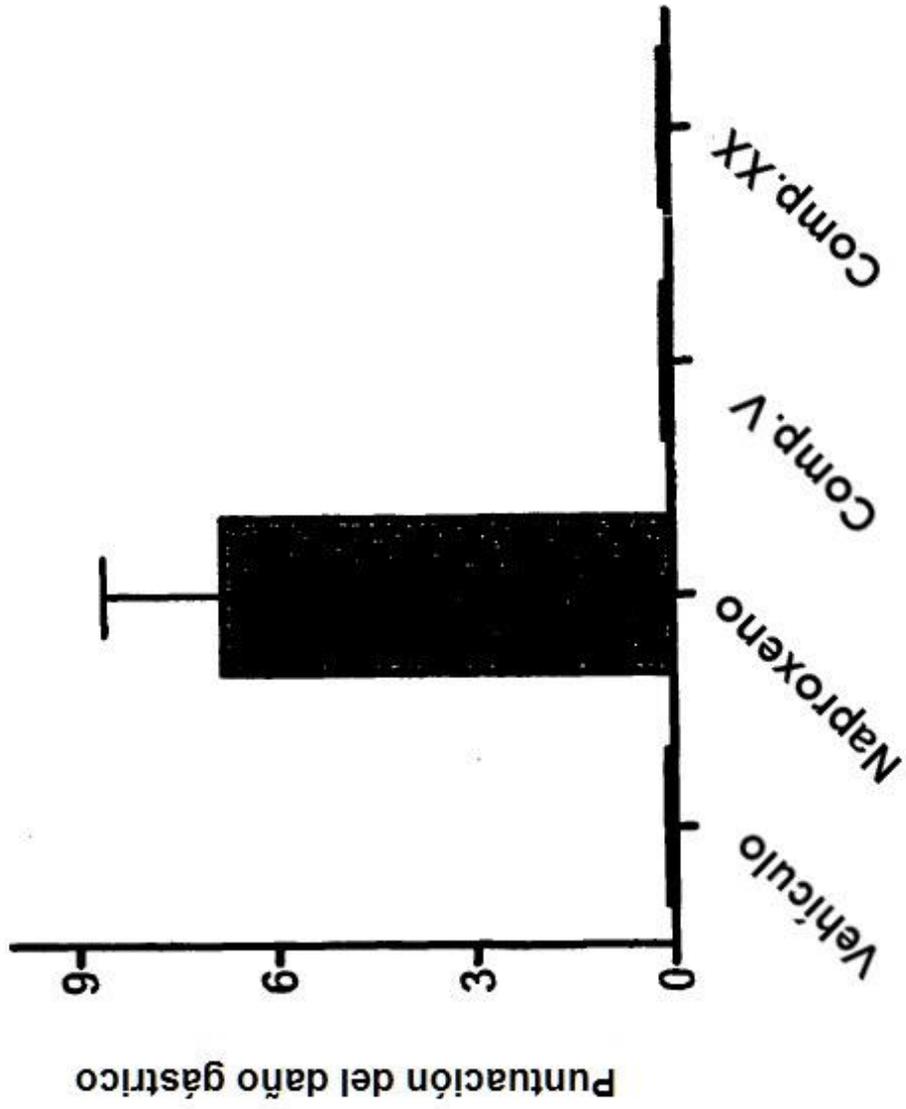


Figura 4

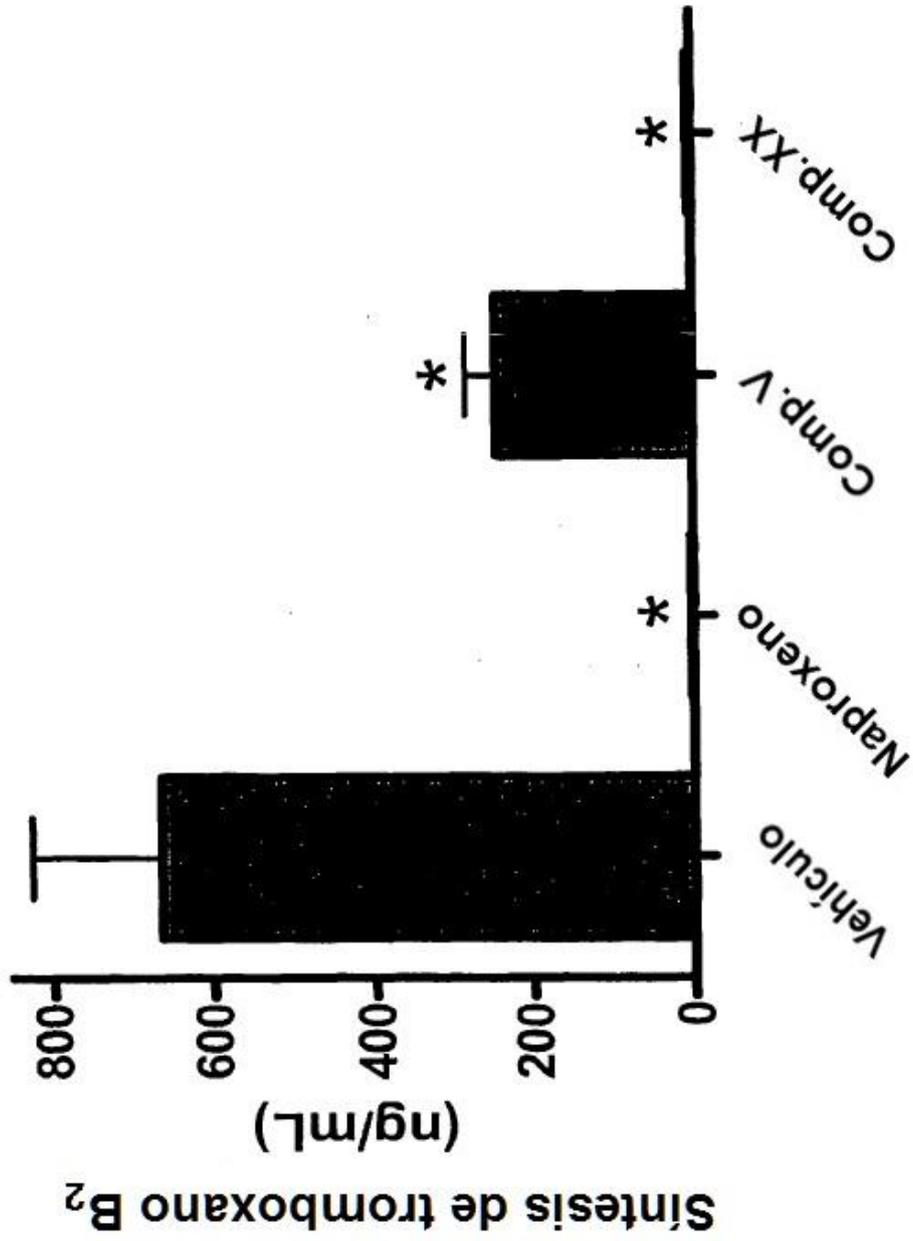


Figura 5

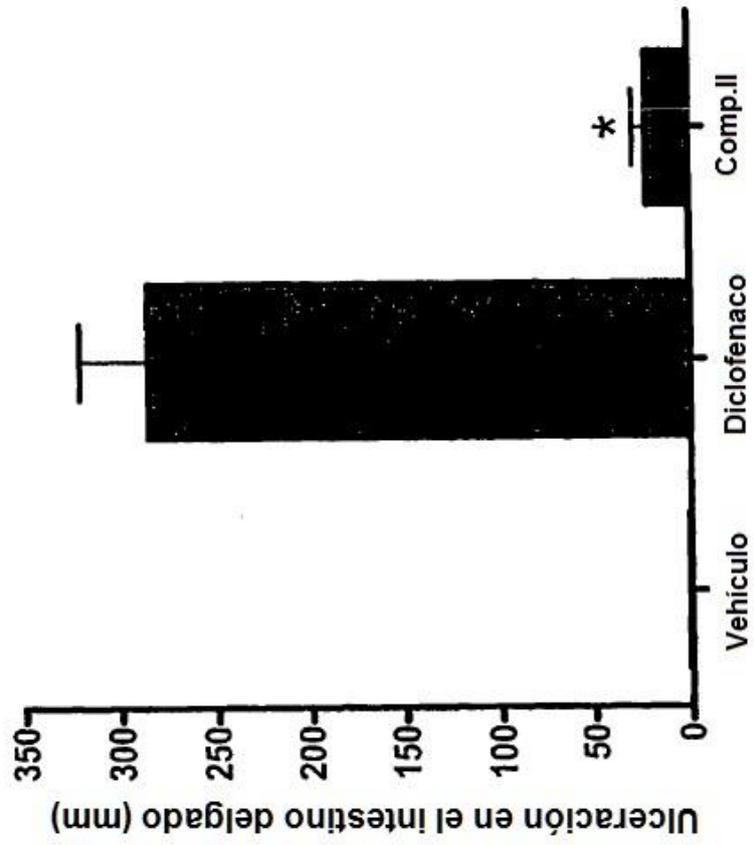


Figura 6

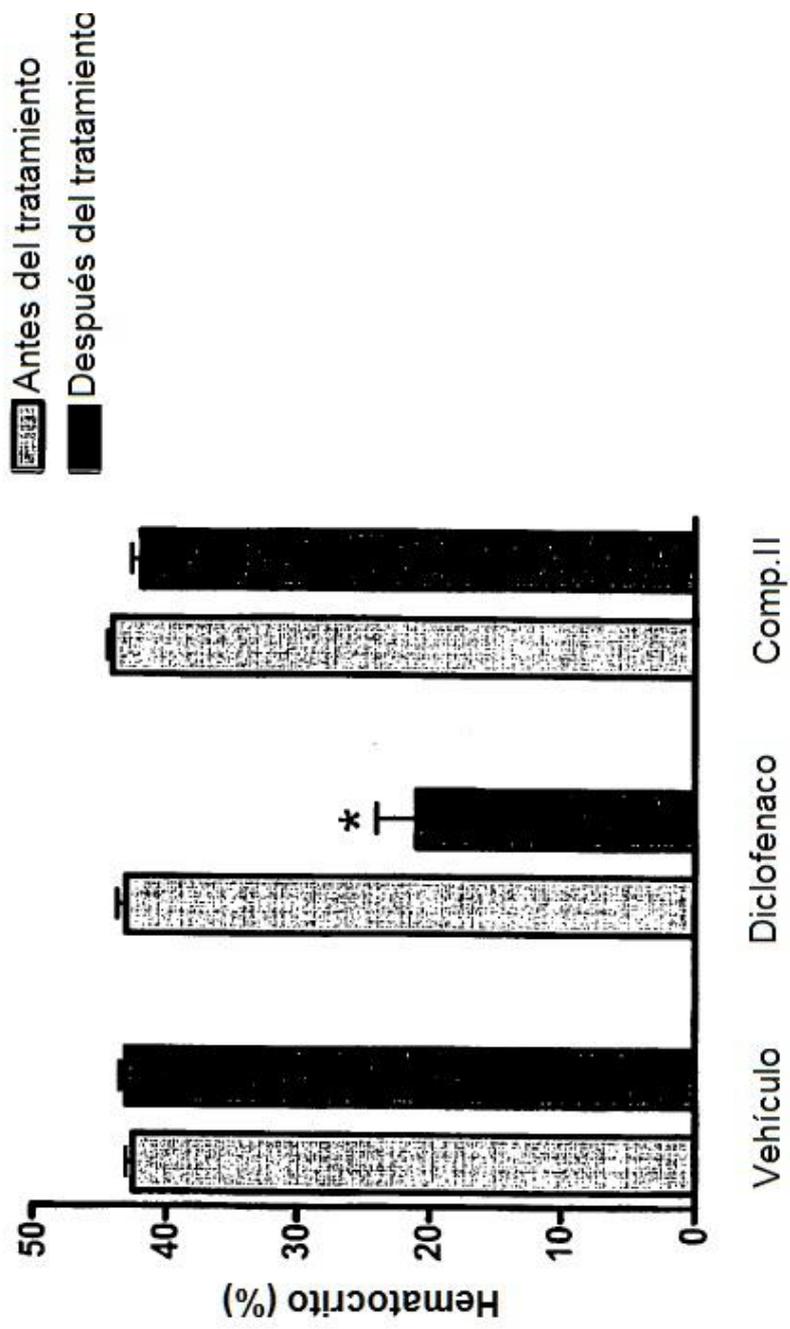


Figura 7

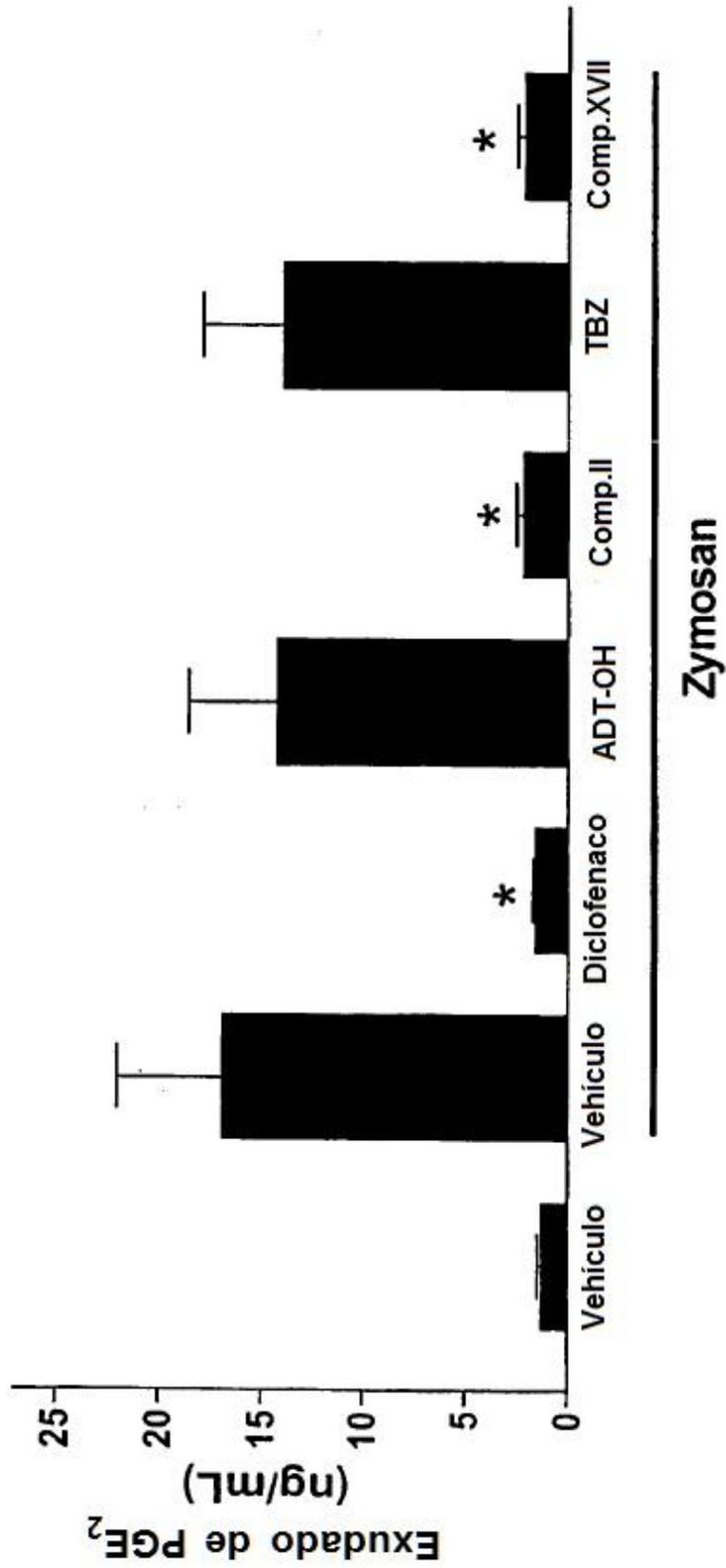


Figura 8

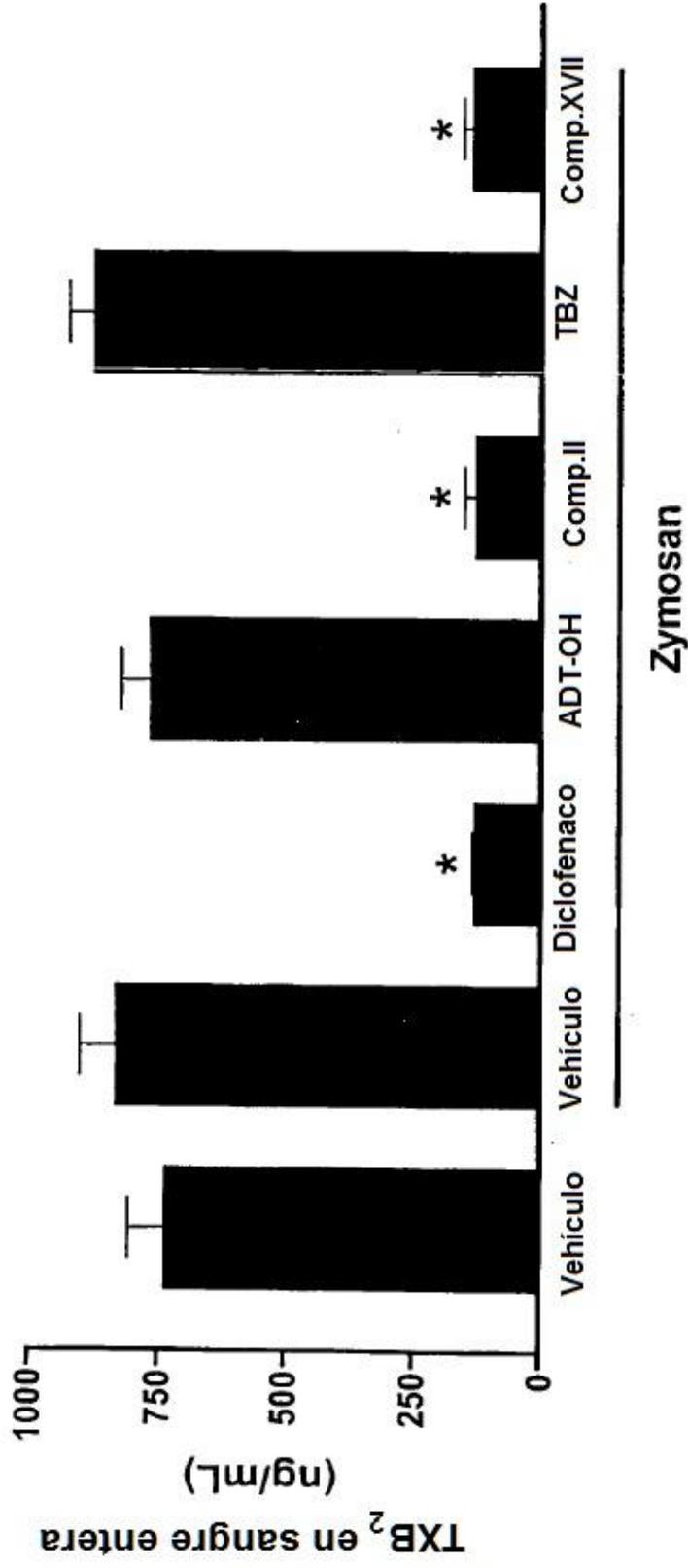


Figura 9

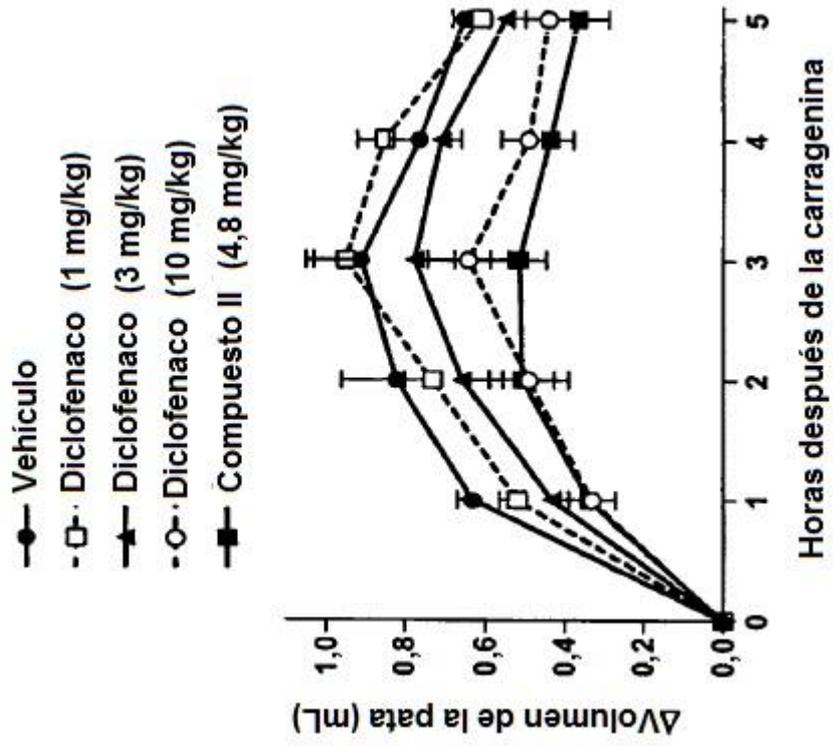


Figura 10

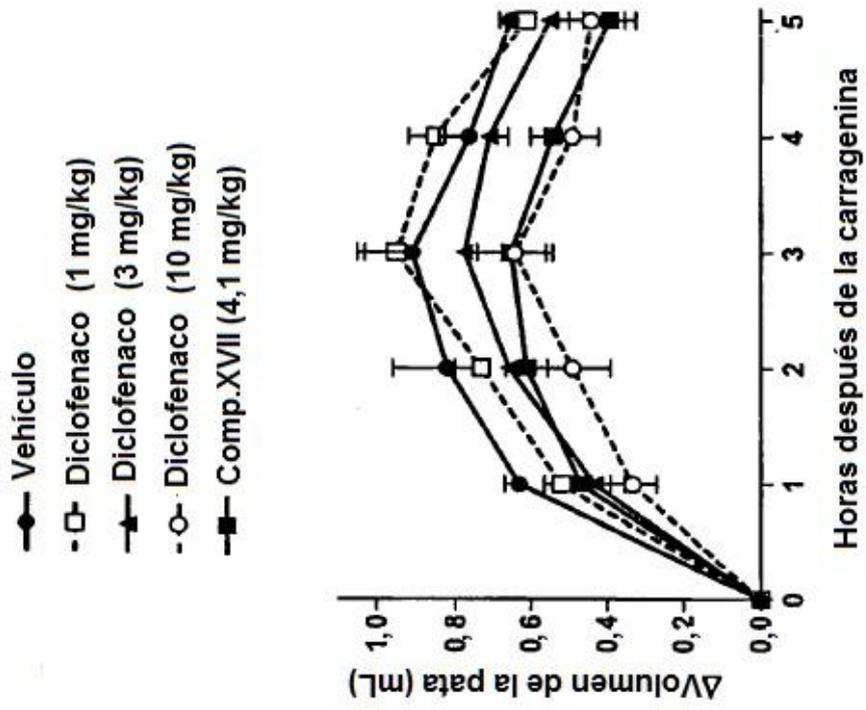


Figura 11

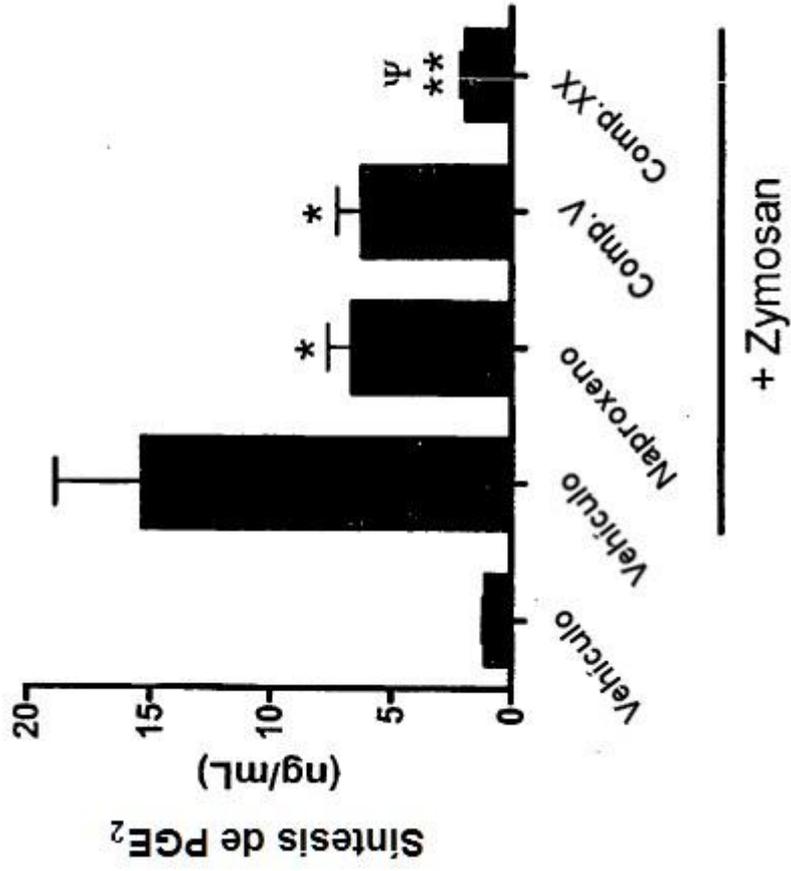


Figura 12

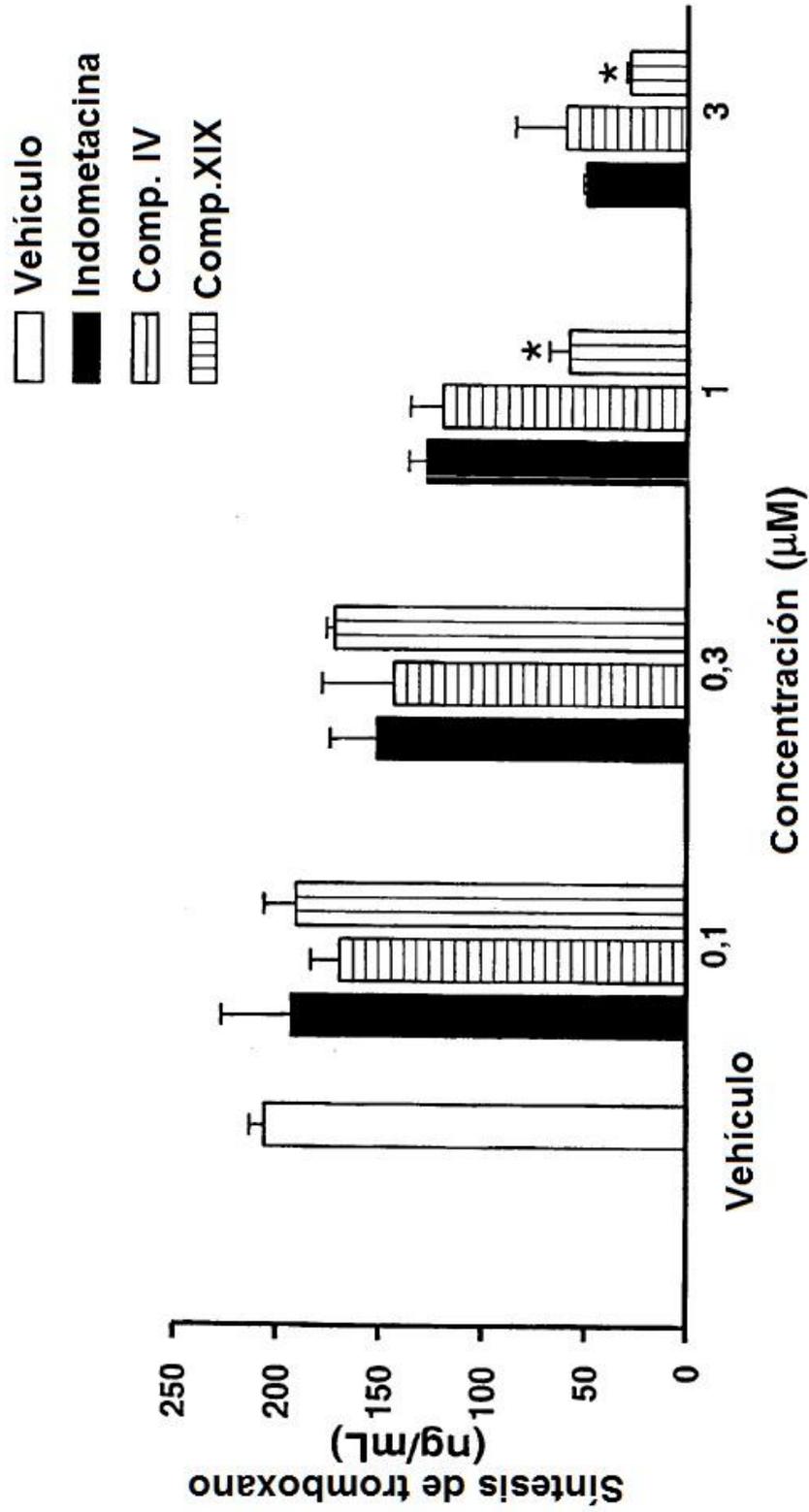


Figura 13

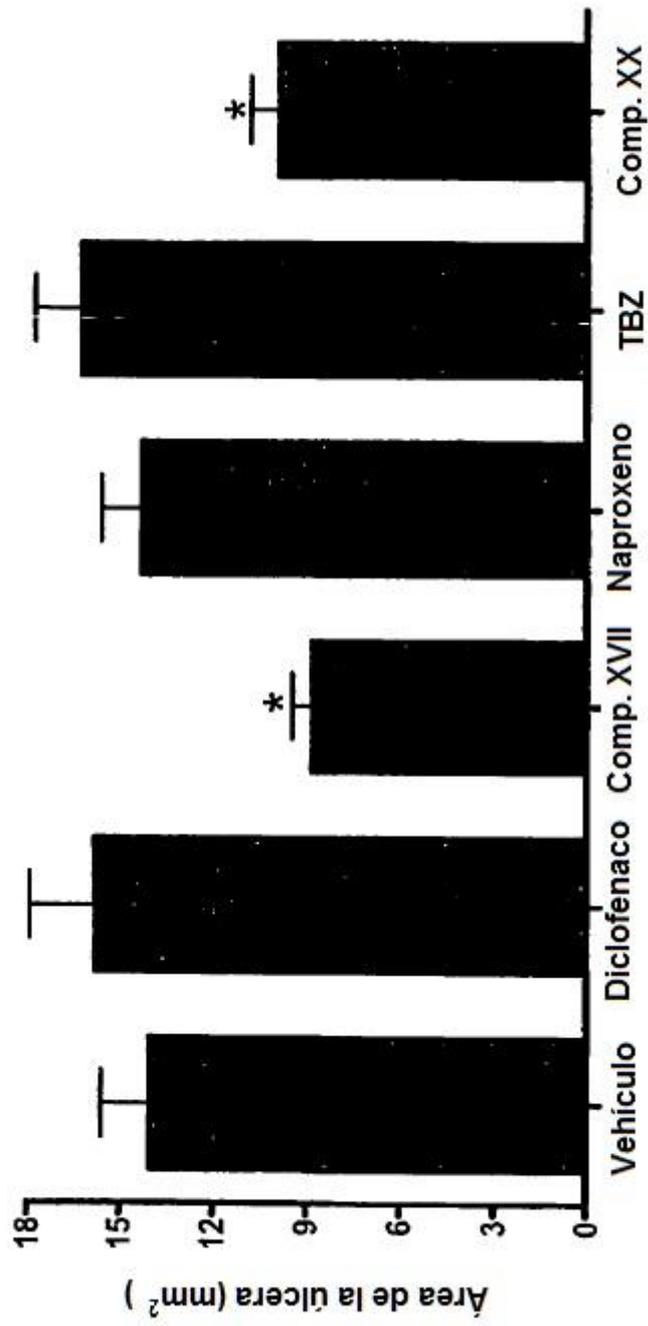


Figura 14

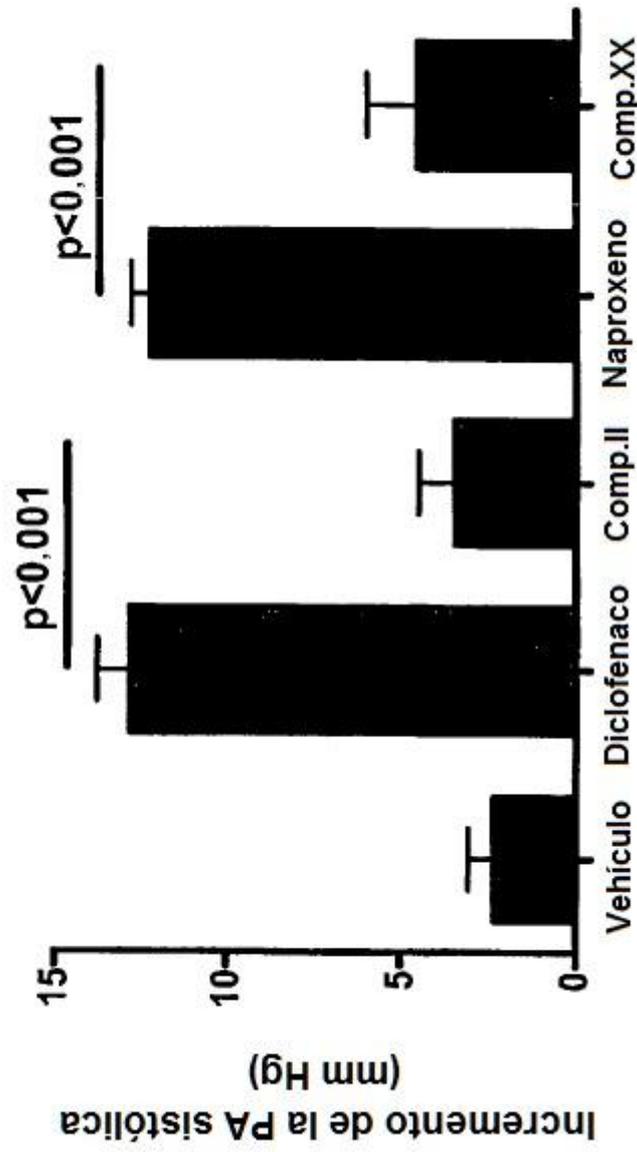


Figura 15

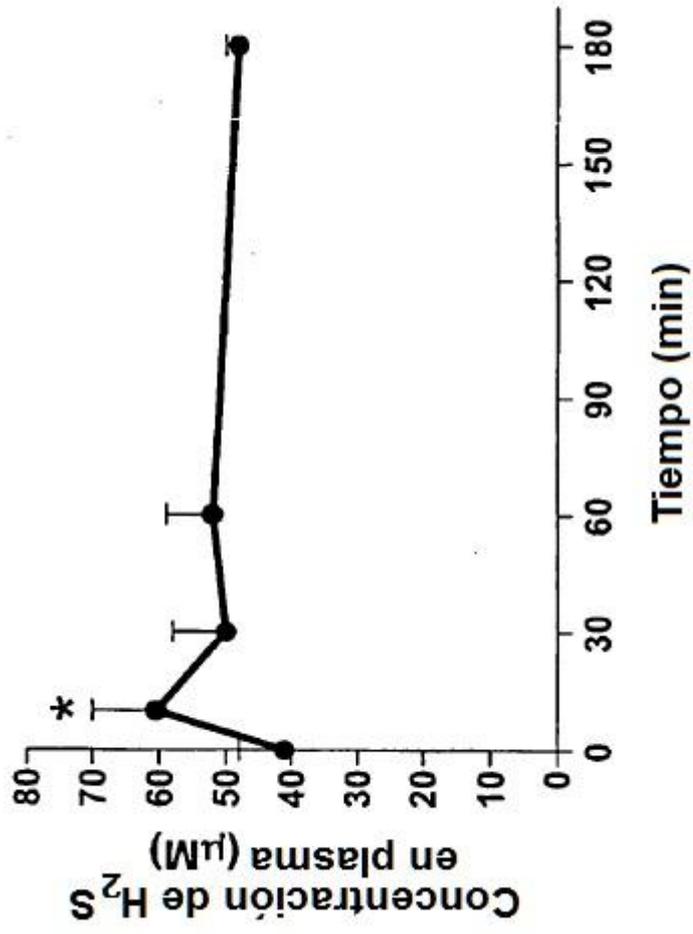


Figura 16

