

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 511**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/402** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**C07D 207/337** (2006.01)

**C07D 207/333** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2006 E 06778144 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.09.2015 EP 2059504**

54 Título: **Inhibidores de COX-2 altamente selectivos y eficaces por vía oral de 1,5-diaril-2-alkil-pirroles 3-sustituidos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**04.01.2016**

73 Titular/es:

**ROTTAPHARM BIOTECH S.R.L. (100.0%)**  
**Via Valosa di Sopra, 9**  
**20900 Monza (MB), IT**

72 Inventor/es:

**CAPPELLI, ANDREA;**  
**ANZINI, MAURIZIO;**  
**BIAVA, MARIANGELA;**  
**MAKOVEC, FRANCESCO;**  
**GIORDANI, ANTONIO;**  
**CASELLI, GIANFRANCO y**  
**ROVATI, LUCIO CLAUDIO**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

ES 2 555 511 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

Inhibidores de COX-2 altamente selectivos y eficaces por vía oral de 1,5-diaril-2-alkil-pirroles 3-sustituidos

- 5 Esta invención se refiere a derivados de 1,5-diaril-2-alkil-pirroles 3-sustituidos y a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos. Más específicamente, se refiere a compuestos que actúan como inhibidores selectivos de COX-2, eficaces por vía oral, y como tales útiles para el tratamiento farmacológico de dolor y trastornos asociados con la sobreactivación de COX-2.

10 **Antecedentes**

15 La ciclooxigenasa (COX), o prostaglandina H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>) sintasa es la enzima clave que puede catalizar la formación de prostaglandinas a partir de ácido araquidónico. PGH<sub>2</sub>, el producto de COX, es el precursor común para la biosíntesis de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos. COX es la diana bien conocida de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que se han usado durante aproximadamente un siglo como terapia de primera línea para aliviar la inflamación y el dolor asociados con varios estados artríticos. Las prostaglandinas (PGD<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>α) tienen diversos efectos sobre la fisiología de mamíferos, en particular la prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), que es el eicosanoide predominante detectado en estados de inflamación, es un mediador importante del dolor, la fiebre y otros síntomas asociados con inflamación. Por consiguiente, la inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas ha sido un objetivo para el tratamiento terapéutico de estados inflamatorios y de dolor durante años. El principal efecto adverso asociado con el uso crónico de AINE, para una gran parte de la población, es la irritación gastrointestinal que puede dar lugar a ulceración y lesiones potencialmente mortales si no se interrumpe la terapia. Otro efecto adverso bastante común de los AINE es la toxicidad renal. Una alternativa a los AINE es el uso de corticosteroides, sin embargo también en este caso, el uso crónico puede dar como resultado efectos secundarios graves.

25 A comienzos de la década de 1990 se demostró que COX existe como dos isoformas distintas que catalizan la misma reacción pero que difieren en lo que se refiere a la regulación; en particular se mostró cómo se expresa constitutivamente COX-1 como enzima de mantenimiento en casi todos los tejidos, y es responsable de funciones fisiológicas tales como por ejemplo citoprotección del tracto gastrointestinal, agregación plaquetaria, tono vascular. Por otra parte, COX-2, la segunda isoforma, se identificó como una enzima inducible, altamente expresada en respuesta a interleucina-1β (IL-1β) y otros estímulos inflamatorios. Por tanto, se propuso COX-2 como responsable de la producción de prostaglandinas asociadas con estados inflamatorios y de dolor. Por tanto, varios conjuntos de pruebas apoyaron la inhibición selectiva de COX-2 como un nuevo mecanismo potencialmente poderoso para el tratamiento de las enfermedades relacionadas con inflamación y el alivio del dolor agudo, con una incidencia menor de acontecimientos adversos relacionados con el tracto gastrointestinal en comparación con AINE no selectivos.

40 Esto condujo a un tremendo esfuerzo en la química médica que dio lugar en unos pocos años a una multitud de compuestos (incluyendo rofecoxib, celecoxib, valdecoxib, parecoxib y más tarde etoricoxib y lumiracoxib) (figura 1) dotados de diferente selectividad para COX-1/COX-2 y diferentes perfiles farmacocinéticos y toxicológicos.

45 Los ensayos clínicos realizados con estos compuestos confirmaron en gran medida la eficacia del enfoque en el tratamiento de trastornos inflamatorios tales como artritis y para el manejo de dolores agudos en adultos, así como conformaron la seguridad esperada de estos fármacos en lo que respecta a los daños gastrointestinales. En estrictos ensayos clínicos se mostró que celecoxib y rofecoxib producen una incidencia significativamente menor de efectos adversos en el tracto gastrointestinal superior (perforaciones y úlceras) en comparación con AINE clásicos.

Mientras que a comienzos de la década de 1990 COX-2 se consideraba una enzima relacionada únicamente con enfermedades inflamatorias y dolor, en los años siguientes resultó que estaba implicada en otras patologías.

50 Estudios epidemiológicos destacaron a finales de la década de 1990 que el riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer (EA) se reducía significativamente entre los usuarios de AINE. Recientemente, varios conjuntos de pruebas establecieron el papel de COX-2 en EA (Arch. Gerontol. Geriatr., 2001, 33, 13-28). Se mostró que en EA, COX-2 se regula por incremento en zonas del cerebro relacionadas con la memoria (hipocampo, corteza), estando correlacionada la cantidad de COX-2 con la cantidad de deposición de proteína β-amiloide en las placas neuríticas. Varios trabajos demostraron que esta correlación entre la activación de COX-2 y la deposición de β-amiloide está apoyada por un mecanismo bien definido.

60 Pruebas adicionales sugieren que prostanoideos derivados de COX-2 potencian la excitotoxicidad del glutamato, acelerando así la neurodegeneración. Por tanto, hallazgos acumulativos están mostrando que los inhibidores de COX-2 pueden prevenir la EA e incluso contrarrestar el avance de la enfermedad (MG Giovannini, Experimental brain inflammation and neurodegeneration as model of Alzheimer's disease: protective effects of selective COX-2 inhibitors).

65 Muchos trastornos del cerebro tales como la enfermedad de Parkinson (EP), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, demencia inducida por VIH y traumatismo craneal están asociados con inflamación. La microglía y los astrocitos actúan como células inmunitarias en el cerebro inflamado, y especialmente la microglía

contribuye al comienzo de la inflamación en muchas enfermedades cerebrales produciendo mediadores proinflamatorios, entre ellos prostaglandinas.

5 Se ha sugerido que una reacción de la microglía asociada con la regulación por incremento de COX-2 junto con iNOS desempeña un papel importante en la pérdida de neuronas dopaminérgicas en EP (J. of Neuroinflammation 2004, 1:6; J. of Neuroinflammation 2006, 3:6), y se ha mostrado que la inhibición selectiva de COX-2 previene la degeneración progresiva en un modelo de rata de enfermedad de Parkinson.

10 Estudios recientes señalaron la presencia de marcadores inflamatorios en tejidos neurales afectados de pacientes con ELA, y macrófagos en la médula espinal de pacientes con ELA pusieron de relieve una fuerte expresión de COX-2. Estudios adicionales sugirieron que COX-2 podía promover la pérdida de neuronas motoras en modelos de roedores de ELA mientras que los inhibidores de COX-2 pueden retrasar significativamente el comienzo de la disfunción motora en un modelo de ratón transgénico de ELA (FASEB J., 2003, 17,6, 725).

15 La capacidad de los AINE, tales como aspirina y sulindaco, para reducir la mortalidad por cáncer colorrectal se puso de relieve mediante estudios clínicos durante la década de 1980. Posteriormente, se demostró la eficacia clínica de los inhibidores de COX-2 en la quimioprevención del cáncer mediante estudios aleatorizados en pacientes con un estado precanceroso. Una implicación de COX-2 en varias formas de tumores sólidos está apoyada por su sobreexpresión en cánceres gástricos, hepáticos, esofágicos, pancreáticos, de cabeza y cuello, colorrectales, de  
20 mama, de vejiga, de piel y de pulmón cuando en comparación con controles no malignos.

En cinco estudios clínicos de gran tamaño que implicaban los inhibidores de COX-2: celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, se puso de relieve una incidencia aumentada de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. En  
25 setiembre de 2004 se retiró voluntariamente rofecoxib del mercado por un aumento del riesgo cardiovascular y lo mismo ocurrió en abril de 2005 con valdecoxib. Aunque la incidencia de acontecimientos adversos cardiovasculares con rofecoxib es bastante evidente, los resultados clínicos de ensayos que abordan el mismo efecto adverso no pusieron de relieve ninguna diferencia significativa cuando se comparó celecoxib con AINE clásicos. Para explicar esta toxicidad cardiovascular inesperada, se especuló que los inhibidores selectivos de COX-2 pueden bloquear la producción de prostaciclina (antitrombótico) y no afectar a la generación de tromboxano (protrombótico). Esta  
30 explicación, que podría sugerir que el aumento del riesgo cardiovascular es una característica de toda la clase de inhibidores selectivos de COX-2, está apoyada por los hallazgos recientes de que COX-2 se expresa de manera constitutiva en algunos tejidos, tales como el endotelio vascular y el riñón. Según esta explicación, los inhibidores selectivos de COX-2 no pueden inhibir COX-1, constitutiva dentro de las plaquetas y asociada con la producción de tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>; un potente inductor de la agregación plaquetaria y la vasoconstricción), pero pueden inhibir la  
35 COX-2 endotelial.

También está el hecho de que para los inhibidores altamente selectivos de COX-2, etoricoxib y lumiracoxib, las pruebas de acontecimientos adversos cardiovasculares, en ensayos clínicos diseñados específicamente, parecen  
40 ser más ambiguas en comparación con los producidos por rofecoxib.

Considerando todo el cuerpo de datos disponibles relativo a las relaciones entre los inhibidores selectivos de COX-2 y los acontecimientos cardiovasculares, al menos pudo reconocerse una prueba contradictoria. El riesgo  
45 cardiovascular de los inhibidores de COX-2 parece ser heterogéneo, influido no sólo por la clase de fármaco, sino también por la estructura individual del fármaco y por la dosificación (Expt. Opin. Drug Saf. 2005, 4, 6, 1005).

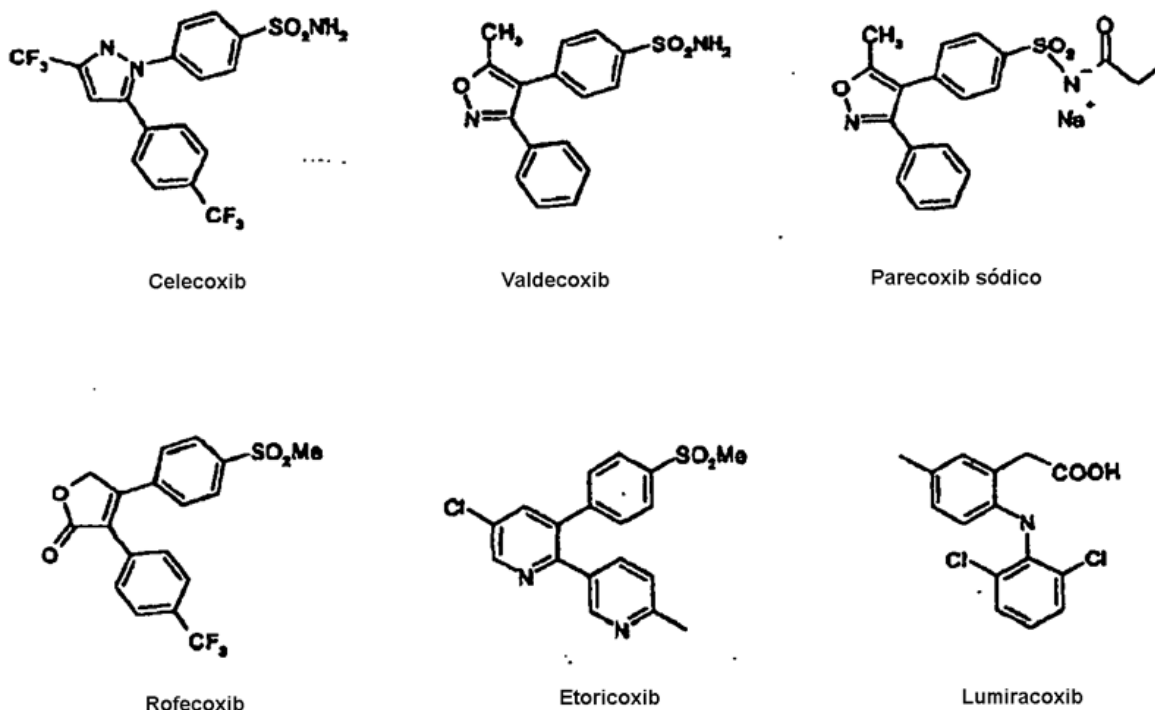
Teniendo en cuenta las estructuras de los inhibidores mejor conocidos (figura 1), podría reconocerse que rofecoxib, celecoxib y valdecoxib comparten estrechamente el resto heterocíclico sustituido con diarilo, mientras que etoricoxib  
50 en cierta medida y en mayor medida lumiracoxib se diferencian cada vez más de esta estructura principal sencilla común.

La diversidad en la estructura química de los inhibidores de COX-2 no sólo podría justificar las diferencias en los perfiles de ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción) (es decir: celecoxib que es altamente lipófilo de  
55 manera extrema queda secuestrado en la grasa corporal mientras que lumiracoxib, debido al resto acético, alcanza concentraciones circulatorias superiores) lo que a su vez también puede reflejarse en un impacto cardiovascular diferente, pero también puede influir en las respuestas farmacológicas no mediadas por COX-2 sino debidas a otros mecanismos.

Las cuestiones anteriores junto con el cuerpo de datos clínicos contradictorios mencionado anteriormente con respecto a los inhibidores de COX-2 y los acontecimientos adversos cardiovasculares, sugieren que este efecto  
60 secundario podría estar relacionado completamente o en parte con la estructura. Las cuestiones estructurales también pueden reflejar acción y/o perfiles de ADME desfavorables a través de otros mecanismos, lo que podría dar lugar a una toxicidad cardiovascular superior o inferior como desenlace global.

Estas consideraciones indicaron que todavía existe la necesidad de inhibidores de COX-2 diversificados  
65 estructuralmente que puedan superar posiblemente las cuestiones de seguridad puestas de relieve con la primera y segunda generación de este grupo de fármacos útiles y altamente eficaces.

Figura 1



5

Considerando las estructuras en la figura 1, excluyendo etoricoxib y lumiracoxib, podría reconocerse que los heterociclos pentaatómicos sustituidos con diarilo podrían estar particularmente bien conformados para originar inhibidores de COX-2 potentes y selectivos.

10 Para disminuir la posibilidad de interacción no deseada potencialmente no segura con otras dianas (por ejemplo, cinasas) a la vez que se seleccionan estructuras principales sin lipofilicidad demasiado alta, y para optimizar las características de ADME, se elige el núcleo de pirrol como heterociclo central. El núcleo de pirrol, así como pirroles sustituidos adecuados, son restos presentes en varias sustancias naturales y seguras. Este heterociclo no es particularmente inestable desde un punto de vista metabólico, no da lugar a productos intermedios reactivos mediante activación metabólica, está dotado de hidrofiliadad adecuada. Como fármacos, los pirroles se han descrito para diversos usos incluyendo el tratamiento de la inflamación (II Farmaco, 1984, 756-80; donde se comentan 1,5-diaril-3-metil-pirroles), el tratamiento farmacológico del dolor (documento DE 1972-2261965; donde se comentan 1-aril-2,5-dimetil-3-aminometil-pirroles como analgésicos y antipiréticos), para el tratamiento terapéutico cardiovascular (documento EP 0323841, donde se describen pirroles 1-metil-5-alquil-2-sustituidos junto con pirazol y triazol como antagonistas de angiotensina II). Se han descrito 1,5-diaril-2-metil-3-aminometil-pirroles como agentes antibacterianos y agentes anticandidiasis (F. Cerreto, Eur. J. Med. Chem. 1992, 27, 701; M. Scalzo, II Farmaco, 1988, 43, 655). En el caso de estos derivados de pirrol, la presencia del grupo aminometilo en la posición 3 es fundamental para la actividad microbiológica, mientras que el patrón de sustitución de anillos aromáticos está modulando esta actividad. Se han descrito 1,5-diarilpirroles como inhibidores selectivos de COX-2 (documento WO98/25896); en esta solicitud de patente, aunque la sustitución de los anillos aromáticos concuerda en parte con una correspondiente en esta solicitud de patente, pueden reconocerse destacadas diferencias estructurales en la sustitución del anillo de pirrol en la posición 2 y particularmente en la posición 3 entre las dos invenciones. La preparación por síntesis de los 1,2-diaril-pirroles se ha notificado por Stetter (H. Stetter, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1976, 15, 639) y más recientemente por Khanna (I.K. Khanna, J. Med. Chem., 1997, 40, 1619).

30

Una cadena lateral funcionalizada apropiada puede modular la solubilidad y lipofilicidad globales del fármaco, así como podría limitar interacciones no deseadas con posibles dianas distintas de COX-1/2. De hecho, la primera generación de inhibidores selectivos de COX-2 no está representada por estructuras particularmente funcionalizadas, más bien son estructuras sencillas que si por una parte pueden lograr una alta selectividad con respecto a COX-1/COX-2, por otra parte podrían interactuar potencialmente con otras dianas diversas.

35

Por consiguiente, aumentar la funcionalización del compuesto podría ser un medio, para aquellos casos en los que se conserva la actividad y la selectividad con respecto a COX-1/COX-2, para aumentar la seguridad del producto disminuyendo las posibles interacciones con dianas no deseadas y/o modulando apropiadamente las características de ADME del fármaco.

Se han mencionado 1,5-diarilpirroles que portan cadenas laterales funcionalizadas con carboxilato o restos relacionados. Se han descrito 1,5-diarilpirroles que portan en la posición 2 la cadena butanoica así como la propanoica (I.K. Khanna, mencionado anteriormente), sin embargo, se encontró que estos compuestos son inhibidores muy débiles de COX-2 como ésteres y como ácidos carboxílicos independientemente del patrón de sustitución en los anillos aromáticos en las posiciones -1 y -5. La presencia de sustituyentes lipófilos en la posición de pirrol -3 da lugar a inhibidores de COX-2 potentes cuando el sustituyente es un átomo de halógeno o un grupo trifluorometilsulfonilo. La introducción en la posición -3 de cadenas laterales cortas tales como un hidroximetilo o un dimetilaminometilo ha demostrado ser perjudicial para la actividad de inhibición de COX-2 (v.s.), mientras que todavía no se han mencionado cadenas más largas y más funcionalizadas.

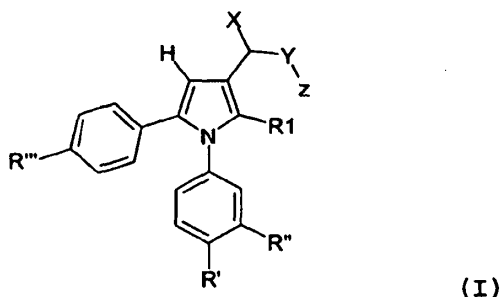
Se han mencionado 1,5-diarilpirroles sustituidos en la posición -3 con un resto ácido acético por Biava *et. al.*, J. Med. Chem., 2005, 48, 3428. Aunque estos compuestos están dotados de cierta actividad de inhibición de COX-2 *in vitro*, resultaron no ser eficaces *in vivo*. En el presente documento, se menciona que una elaboración apropiada de la cadena lateral en la posición -3 puede dar lugar sorprendentemente a inhibidores de COX-2 sumamente potentes o bien *in vitro* o bien *in vivo*.

Derivados de 1,2-difenilpirrol se dan a conocer en el documento EP-A-0 799 823.

### Sumario de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de la siguiente fórmula I,

Compuesto de fórmula I:



en la que los sustituyentes son tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Cuando X no es hidrógeno, los compuestos de fórmula I son compuestos quirales, puesto que la introducción de un grupo hidroxilo o alcoxilo dentro de la cadena lateral da lugar a un centro asimétrico; en este caso, los compuestos de fórmula I pueden existir como enantiómeros individuales (S o R) o como una mezcla de tales enantiómeros. También pueden existir enantiómeros cuando Y es C=O y el grupo Z es el grupo sec-butiloxilo quiral, en este caso los compuestos de fórmula I son ésteres quirales. En el caso de que el grupo Z sea una amina quiral tal como -HCH(Me)Ar, los compuestos de fórmula I son amidas quirales. La presente invención también se refiere tanto a los enantiómeros como a sus mezclas racémicas o mezclas enriquecidas de enantiómeros de compuestos de fórmula I como ésteres o amidas quirales. Cuando el grupo X es un grupo hidroxilo o alcoxilo, Y es carbonilo, y al mismo tiempo el grupo Z es un éster o amina quiral, los compuestos de fórmula I pueden existir como diastereoisómeros y como enantiómeros. La presente invención también incluye todos los posibles diastereoisómeros y enantiómeros de los compuestos de fórmula I.

Los compuestos de fórmula I son inhibidores selectivos de COX-2, y son inhibidores de COX-2 seguros y activos por vía oral. Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de trastornos mediados por COX-2, incluyendo pero sin limitarse a: tratamiento analgésico del dolor (por ejemplo dolor posoperatorio, dolor dental, dolor muscular, dolor que resulta de cáncer), tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como artritis, normalmente artritis reumatoide y osteoartritis, complicaciones inflamatorias posoperatorias. Además, los compuestos de la invención serán útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, que implican la sobreactivación de COX-2, tales como la enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple (EM), enfermedad de Huntington (EH), demencia inducida por VIH y traumatismo craneal.

Finalmente, los compuestos de la invención pueden usarse como tratamiento preventivo en aquellos casos en los que se ha puesto de relieve un estado precanceroso grave o como terapia de soporte junto con quimioterapia

convencional para el tratamiento de cáncer. El uso típico de los compuestos de la invención es para la prevención y el tratamiento de cáncer colorrectal, cáncer de mama, de pulmón, de vejiga, de próstata, de cuello uterino y de piel.

En otra realización esta invención proporciona métodos para la preparación de los compuestos de fórmula I.

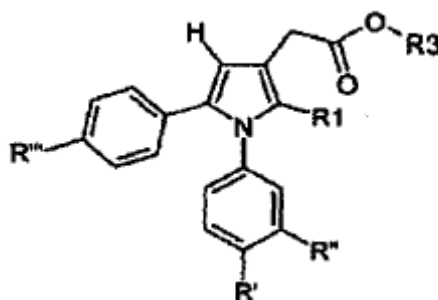
En una realización adicional, esta invención proporciona composiciones farmacéuticas para los compuestos de fórmula I útiles para el tratamiento de estados médicos en los que la sobreactivación de COX-2 subyace a las patologías comentadas anteriormente. Dentro del alcance de la presente invención, el término composición farmacéutica (producto farmacológico) se refiere a cualquier forma de dosificación oral o parenteral adecuada para el tratamiento de las patologías mediadas por COX-2 anteriores, que contiene una cantidad eficaz de al menos uno de los principios farmacéuticos activos (sustancias farmacológicas), compuestos de fórmula (I) o solvatos de los mismos, y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable tal como se define más adelante, para administración oral o parenteral.

### Descripción detallada de la invención

Los compuestos de fórmula I, en la que Y es un grupo carbonilo (C=O) y Z es alcoxilo (-OR<sub>3</sub>), son ésteres. Dependiendo del significado de X, pueden ser o bien ésteres del ácido pirrolacético, cuando X es hidrógeno, o bien ésteres del ácido α-hidroxiacético cuando X es hidroxilo.

Cuando X es hidrógeno, los compuestos de fórmula I en la que Z es metoxilo o etoxilo no son objeto de la presente invención, mientras que los compuestos de fórmula I-a en la que Z es un grupo alcoxilo superior seleccionado de n-propiloxilo, isopropiloxilo, n-butiloxilo, sec-butiloxilo, iso-butiloxilo son objeto de la presente invención.

#### Fórmula I-a



Compuestos de fórmula I en la que:  
 Y es carbonilo  
 X es hidrógeno  
 Z es alcoxilo  
 R<sub>3</sub> es un grupo alcoxilo superior

Tal como se mencionó anteriormente, algunos de estos compuestos demostraron ser inhibidores de COX-2 potentes y selectivos *in vitro* (J. Med. Chem., 2005, 48, 3428). Más en detalle: el ácido 2-[2-metil-5-(4-metilsulfonyl)fenil-1-fenil-1H-pirrol-3-il]acético (compuesto 1a), el ácido 2-[1-(4-metil)fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonyl)fenil-1H-pirrol-3-il]acético (compuesto 2a), el ácido 2-[1-(2-metil-5-(4-metilsulfonyl)fenil-4-(trifluorometil)fenil-1H-pirrol-3-il]acético (compuesto 3a), el 2-[2-metil-5-(4-metilsulfonyl)fenil-1-fenil-1H-pirrol-3-il]acetato de etilo (compuesto 1b), el 2-[1-(4-metil)fenil-2-metil-5(4-metilsulfonyl)fenil-1H-pirrol-3-il]acetato de etilo (compuesto 2b) y el 2-[2-metil-5-(4-metilsulfonyl)fenil-1-(4-trifluorometil)fenil-1H-pirrol-3-il]acetato de etilo (compuesto 3b) son inhibidores de COX-2 potentes y selectivos *in vitro* mencionados como referencia en el presente documento.

En la tabla 1, se menciona como referencia la actividad de inhibición de COX *in vitro* para estos compuestos.

Tabla 1

Compuesto	Cl <sub>50</sub> de COX-1 (μM)	Cl <sub>50</sub> de COX-2 (μM)	Índice de selectividad de COX-1/COX-2 (razón de Cl <sub>50</sub> )
1a	>100	1,0	>100
2a	>100	0,43	>200
3a	>100	0,11	>900
1b	>100	0,04	>2500
2b	>100	0,48	>200
3b	>100	0,06	>1600

5 Sin embargo, se descubrió sorprendentemente que, aunque los compuestos 1-3a y 1-3b mencionados anteriormente no están dotados de ninguna actividad significativa *in vivo*, los compuestos según fórmula general I, en la que Y es carbonilo (C=O), X es hidrógeno, Z es un grupo alcoxilo superior (n-propiloxilo, isopropiloxilo, n-butiloxilo, sec-butiloxilo, iso-butiloxilo) (fórmula I-a) son de manera inesperada muy potentes y eficaces también en varios modelos *in vivo*, pese a mostrar una potencia de inhibición de COX-2 *in vitro* similar.

Se enumeran a continuación ejemplos no limitativos representativos de los compuestos de fórmula I-a:

10 [2-Metil-5-(4-metilsulfonyl)fenil-1-fenil-1H-pirrol-3-il]acetato de isopropilo (ejemplo 1).

[1-(3,4-Difluoro)fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonyl)fenil-1H-pirrol-3-il]acetato de isopropilo (ejemplo 2). [1-(4-Metoxi)fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonyl)fenil-1H-pirrol-3-il]acetato de isopropilo (ejemplo 3). [1-(3-Fluoro)fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonyl)fenil-1H-pirrol-3-il]acetato de isopropilo (ejemplo 4). [1-(3,4-Difluoro)fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonyl)fenil-1H-pirrol-3-il]acetato de n-butilo (ejemplo 5). [2-Metil-5-(4-metilsulfonyl)fenil-1-fenil-1H-pirrol-3-il]acetato de n-butilo (ejemplo 6).

En la tabla 2 se notifican como ejemplo las actividades de inhibición de COX *in vitro* para los compuestos de fórmula la representativos y se comparan con inhibidores conocidos.

20

Tabla 2

Compuestos de fórmula la representativos	Cl <sub>50</sub> de COX-1 (μM)	Cl <sub>50</sub> de COX-2 (μM)	Índice de selectividad de COX-1/COX-2 (razón de Cl <sub>50</sub> )
Ejemplo 1	>100	0,0073	> 13600
Ejemplo 2	>100	0,021	>4700
Ejemplo 3	>100	0,022	>4500
Ejemplo 4	>100	0,043	>2300
Ejemplo 5	>100	0,030	>3300
Ejemplo 6	>100	0,014	>7100
Celecoxib	5,1	0,079	64,5
Rofecoxib	>10	0,012	>800

25 En la tabla 3, se notifican los efectos *in vivo* provocados por los compuestos de fórmula I-a representativos, dados a conocer en la presente invención, en un modelo de rata de hiperalgnesia y edema inducido por carragenina, y se comparan con un éster de alquilo inferior representativo dentro de los grupos de compuestos 1-3a y 1-3b, junto con un inhibidor de COX-2 conocido. En la tabla 3, se notifica la eficacia *in vivo* para el compuesto más eficaz *in vitro* dentro del grupo de ésteres etílicos mencionado anteriormente (1-3a y 1-3b) junto con ésteres etílicos análogos adicionales 4b y 5b, no dados a conocer anteriormente (notificados en el presente documento como referencia), para su comparación con los compuestos de la invención.

30

El compuesto 4b es: 2-[1-(3-fluoro)fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonyl)fenil-1H-pirrol-3-il]acetato de etilo; su potencia de inhibición de COX-2 *in vitro* es Cl<sub>50</sub> = 0,01 μM y la selectividad es > 10000. El compuesto 5b es: 2-[1-(3,4-difluoro)fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonyl)fenil-1H-pirrol-3-il]acetato de etilo; su potencia de inhibición de COX-2 *in vitro* es Cl<sub>50</sub> = 0,02 μM y la selectividad es > 5000.

35

Tabla 3

Compuesto	Dosificación	Analgesia 30 min, MPE	Analgesia 60 min, MPE	Inhibición de edema 60 min; MPE
Ejemplo 1	5 mg/Kg	80%	60%	100%
Ejemplo 2	20 mg/Kg	100%	70%	91%
Ejemplo 3	20 mg/Kg	67%	90%	77%
Ejemplo 4	20 mg/Kg	84%	80%	87%
Ejemplo 5	20 mg/Kg	76%	100%	74%
Compuesto 1b	20 mg/Kg	18%	30%	10%
Compuesto 4b	20 mg/Kg	28%	40%	30%
Compuesto 5b	20 mg/Kg	30%	36%	30%
Celecoxib	20 mg/Kg	73%	81%	95%

MPE: Efecto máximo en porcentaje.

40 Para evitar cualquier especulación que pudiera atribuir las diferencias de rendimiento *in vivo* entre los dos grupos de compuestos al modelo usado, se comparan compuestos representativos de los dos grupos en un modelo de rata de hiperalgnesia y edema inducidos por zimosano.

En la tabla 4, se comparan el compuesto 5b y el compuesto del ejemplo 1 de esta invención en el modelo de rata con zimosano. Además, en estos compuestos de prueba 1-3a y 1-3b no se puso de relieve ninguna actividad *in vivo* significativa.

5 Tabla 4

Compuesto	Analgesia 0-2 h, MPE	Analgesia 0-6 h, MPE	Edema 0-2 h, MPE	Edema 0-6 h, MPE
Ejemplo 1 *	75%	70%	20%	15%
Compuesto 5b**	9%	12%	8%	6%
Celecoxib ***	30%	35%	-	24,8%

\* dosis: 3 mg/Kg; \*\* dosis: 4 mg/Kg;\*\*\* dosis: 3 mg/Kg.

En la tabla 5, se mencionan los efectos *in vivo* provocados por los compuestos de fórmula I-a en otro modelo animal de analgesia (prueba de contorsión de ratón).

10 Tabla 5

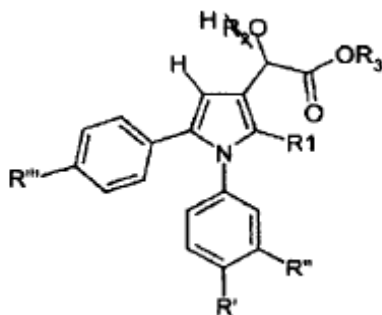
Compuestos de fórmula I-a representativos	Número de ratones	Dosis s.c., mg/Kg	Número de contorsiones
Control	18	-	38,1±2,6
Ejemplo 1	8	5	28,5±3,3
Ejemplo 2	12	20	21,5±3,9
Ejemplo 3	12	20	18,5±3,5
Ejemplo 4	9	20	17,7±2,9
Ejemplo 5	30	20	13,7±4,0

15 Efectos de los compuestos de la invención en la prueba de constricción abdominal de ratón (ácido acético al 0,6%).

Todos los fármacos se administraron 30 min antes de la prueba. Vehículo: DMSO:H<sub>2</sub>O 1:3

Otro grupo de compuestos de fórmula I es el grupo en el que Y es un grupo carbonilo (C=O), Z es alcoxilo (-OR<sub>3</sub>) y X es hidroxilo (-OH), en este caso los compuestos de fórmula I son α-hidroxiésteres de fórmula I-b, en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sup>'''</sup> son tal como se define para los compuestos de fórmula I.

20 Compuestos de fórmula I-b:



25 Compuestos de fórmula I en la que: Y es carbonilo  
Z es alcoxilo  
X es hidroxilo

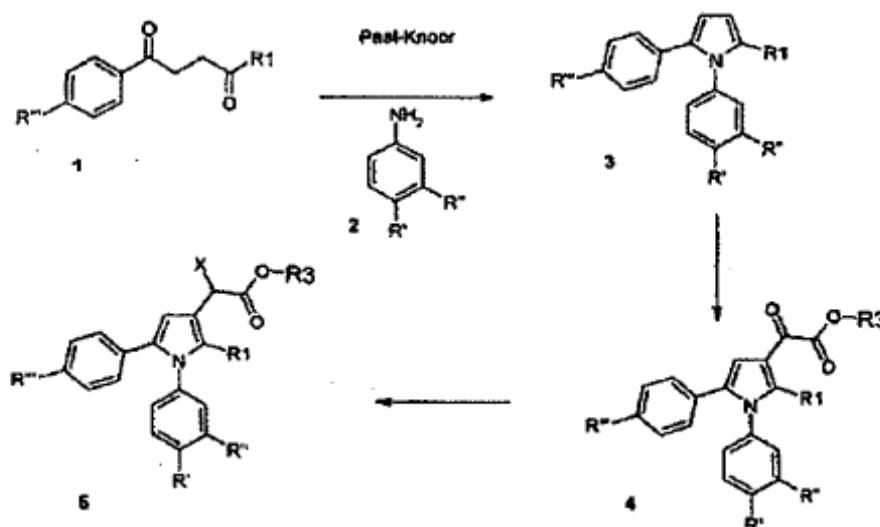
30 En los compuestos de fórmula I-b, los grupos R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> pueden seleccionarse independientemente de los significados detallados anteriormente para los compuestos de fórmula I. Por consiguiente, los compuestos de fórmula I-b son α-hidroxiésteres.

Síntesis de los compuestos de la invención

35 El procedimiento general para la preparación de ejemplos representativos de los compuestos de fórmula I se describe en el esquema 1.

Esquema 1



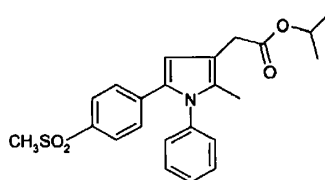


La síntesis de los compuestos de la invención implica la preparación de 1,5-diaril-2-alkilpirroles sustituidos de manera adecuada según la condensación de Paal-Knoor, que consiste en la ciclación térmica de una 1,4-dicetona sustituida de manera apropiada (1; esquema 1) con la anilina (2). La funcionalización de la posición 3 implica una acilación regioselectiva del pirrol 3 con cloruro de etoxalilo para dar el cetoéster 4, que a su vez se convierte en derivados pirrolacéticos 5. La reducción del cetoéster 4 dando derivados 5 puede lograrse cuando X es -OH usando agentes reductores tales como borohidruro de sodio en presencia de *tert*-butanol; los compuestos de fórmula I en la que X=H pueden obtenerse reduciendo los derivados 4 con trietilsilano y ácido trifluoroacético (J. Med. Chem., 2005, 48, 3428).

Los siguientes ejemplos se describen para ilustrar mejor la invención:

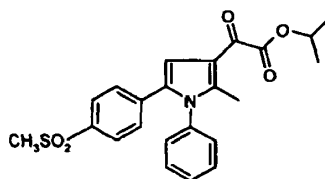
### Ejemplos

Ejemplo 1: [2-Metil-5-(4-metilsulfonil)fenil]-1-fenil-1H-pirrol-3-il]acetato de isopropilo.



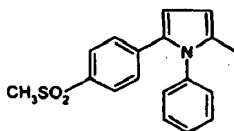
A una disolución de 2-metil-5-[4-metilsulfonil]fenil]-1-fenil-1H-pirrol-3-glioxilato de isopropilo (2,3 mmol) en ácido trifluoroacético (TFA) (9 ml) con agitación a 0°C bajo nitrógeno, se le añadió lentamente trietilsilano (0,75 ml, 4,7 mmol) y se agitó la mezcla durante 30 min a temperatura ambiente. Al final de la reacción, se hizo alcalina la mezcla con amoníaco acuoso al 40% y se extrajo con CHCl<sub>3</sub>. Se secó la disolución orgánica y se evaporó a vacío. Se cromatografió el residuo resultante sobre gel de sílice eluyendo con CHCl<sub>3</sub> para dar un sólido que tras recristalización en hexano/acetato de etilo proporcionó el producto requerido. Agujas amarillentas (rendimiento del 55%); Pf 112°C. RMN (CDCl<sub>3</sub>) 7,67-7,69 (d, 2H), 7,43-7,44 (m, 3H), 7,16-7,18 (d, 2H), 7,11-7,13 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,30-5,35 (m, 1H), 3,45 (s, 2H), 2,96-2,98 (s, 3H), 2,04 (s, 3H) 1,24-1,25 (d, 6H). Anal. (C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>S) C, H, N, O, S.

2-Metil-5-[4-metilsulfonil]fenil]-1-fenil-1H-pirrol-3-glioxilato de isopropilo



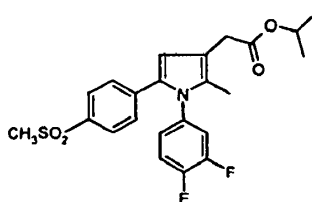
Se añadió una disolución de 2,6-lutidina (10 mmol) y cloruro de oxalilo (0,76 ml, 10 mmol) a una disolución con agitación de 2-metil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-fenil-1H-pirrol (10 mmol), en diclorometano anhidro (15 ml) y bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la disolución durante 4 h a 0°C. Inmediatamente después, se añadió alcohol

isopropílico (20 mmol) gota a gota. Se agitó la disolución durante 30 min a temperatura ambiente. Al final, se vertió la mezcla sobre hielo y se extrajo con diclorometano. Se secó la disolución orgánica y se evaporó a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo como eluyente dio un sólido que tras recristalización en hexano/acetato de etilo proporcionó el producto esperado. Agujas amarillentas (rendimiento del 76%); Pf 160°C. RMN (CDCl<sub>3</sub>) 7,67-7,69 (d, 2H), 7,43-7,44 (m, 3H), 7,16-7,18 (d, 2H), 7,11-7,13 (m, 2H), 7,04-7,05 (s, 1H), 5,30-5,35 (m, 1H), 2,97-2,98 (s, 3H), 2,43-2,44 (s, 3H) 1,38-1,40 (d, 6H). Anal. (C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>S) C, H, N, O, S.



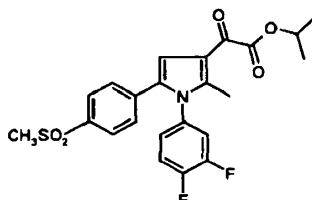
- 10 2-Metil-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1-fenil-1H-pirrol (3a) preparado con un rendimiento del 80% tal como se menciona en la bibliografía (Biava *et al.*, J. Med. Chem., 2005, 48, 3428).

Ejemplo 2: [1-(3,4-Difluoro)fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonyl)fenil-1H-pirrol-3-il]acetato de isopropilo.



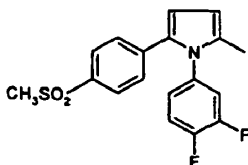
- 15 Se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, con un rendimiento del 45% partiendo de 2-metil-5-[4-metilsulfonyl)fenil]-1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirrol-3-glioxilato de isopropilo; agujas amarillentas; Pf 143°C; RMN (CDCl<sub>3</sub>) 7,69-7,71 (m, 2H), 7,16-7,19 (m, 3H), 6,92-7,10 (m, 2H), 6,50-6,61 (s, 1H), 5,26 (m, 1H), 3,45-3,47 (s, 2H), 3,01-3,03 (s, 2H), 2,07-2,09 (s, 3H), 1,23-1,30 (t, 6H). Anal. (C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>S) C, H, N, F, O, S.

2-Metil-5-[4-metilsulfonyl)fenil]-1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirrol-3-glioxilato de isopropilo



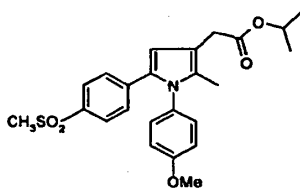
- 25 Se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, con un rendimiento del 65% partiendo de 2-metil-5-[4-metilsulfonyl)fenil]-1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirrol; agujas amarillentas; Pf 60°C; RMN (CDCl<sub>3</sub>) 7,74-7,78 (m, 2H), 7,23-7,26 (m, 3H), 7,04-7,05 (m, 3H), 5,26 (m, 1H), 2,94-3,00 (s, 3H), 2,42-2,46 (s, 3H), 1,33-1,41 (d, 6H). Anal. (C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>5</sub>S) C, H, N, F, O, S.

- 30 2-Metil-5-[4-metilsulfonyl)fenil]-1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirrol



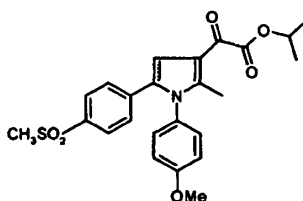
- 35 Se preparó con un rendimiento del 74% tal como se menciona en la bibliografía (Biava *et al.*, J. Med. Chem., 2005, 48, 3428).

Ejemplo 3: [1-(4-Metoxi)fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonyl)fenil-1H-pirrol-3-il]acetato de isopropilo



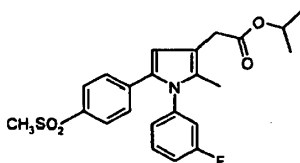
5 Se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, con un rendimiento del 40%, partiendo de 1-(4-metoxifenil)-2-metil-5-[4-metilsulfonil]fenil]-1H-pirrol-3-glioxilato de isopropilo: Agujas amarillentas; Pf 138°C; RMN (CDCl<sub>3</sub>) 7,65-7,68 (d, 2H), 7,24-7,27 (d, 2H), 7,14-7,16 (d, 2H), 7,00-7,02 (d, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,96 (m, 1H), 3,83-3,84 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 3,02-3,04 (s, 3H), 2,02-2,05 (s, 3H), 1,18-1,23 (d, 6H). Anal. (C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>S) C, H, N, O, S.

1-(4-Metoxifenil)-2-metil-5-[4-metilsulfonil] fenil]-1H-pirrol-3-glioxilato de isopropilo



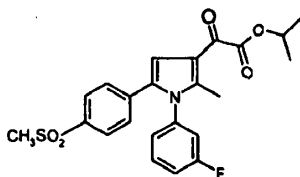
10 Se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, con un rendimiento del 40% partiendo de 2-metil-5-[4-metilsulfonil]fenil]-1-(4-metoxifenil)-1H-pirrol, preparado según la bibliografía (v.s.). Agujas amarillentas (rendimiento del 40%); Pf 124°C; RMN (CDCl<sub>3</sub>) 7,77-7,80 (d, 2H), 7,65-7,69 (m, 1H), 7,38-7,41 (d, 2H), 7,32-7,35 (d, 2H), 7,24-7,26 (d, 1H), 6,98-6,99 (s, 1H), 5,26 (m, 1H), 3,08-3,09 (s, 3H), 2,44-2,45 (s, 3H), 1,38-1,40 (d, 6H). Anal. (C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>FNO<sub>5</sub>S) C, H, N, O, S.

Ejemplo 4: [1-(3-Fluoro)fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonil)fenil-1H-pirrol-3-il]acetato de isopropilo



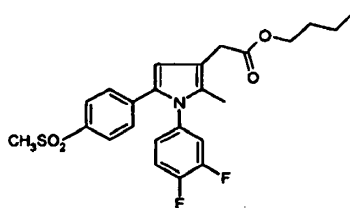
20 Se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, con un rendimiento del 96%, partiendo de 2-metil-5-[4-metil-sulfonil]fenil]-1-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-3-glioxilato de isopropilo. Agujas amarillentas; Pf 100°C; RMN (CDCl<sub>3</sub>) 7,71-7,75 (m, 2H), 7,52-7,56 (m, 1H), 7,10-7,15 (m, 3H), 7,09-7,10 (m, 2H), 6,55-6,57 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 3,46-3,47 (s, 2H), 2,80-2,83 (s, 3H), 2,04-2,09 (s, 3H), 1,20-1,24 (d, 6H). Anal. (C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>FNO<sub>4</sub>S) C, H, N, O, S.

2-Metil-5-[4-metilsulfonil]fenil]-1-(3-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-glioxilato de isopropilo



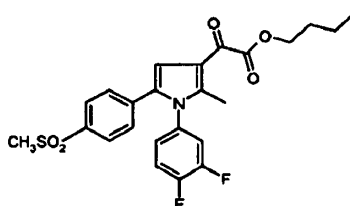
30 Se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, con un rendimiento del 40% partiendo de 2-metil-5-[4-metilsulfonil]fenil]-1-(3-fluorofenil)-1H-pirrol, preparado según la bibliografía (v.s.). Agujas amarillentas (rendimiento del 40%); Pf 124°C; RMN (CDCl<sub>3</sub>) 7,77-7,80 (d, 2H), 7,65-7,69 (m, 1H), 7,38-7,41 (d, 2H), 7,32-7,35 (d, 2H), 7,24-7,26 (d, 1H), 6,98-6,99 (s, 1H), 5,26 (m, 1H), 3,08-3,09 (s, 3H), 2,44-2,45 (s, 3H), 1,38-1,40 (d, 6H). Anal. (C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>FNO<sub>5</sub>S) C, H, N, O, S.

Ejemplo 5: [1-(3,4-Difluoro)fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonil)fenil-1H-pirrol-3-il]acetato de n-butilo



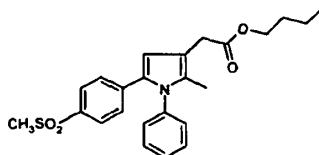
Se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, con un rendimiento del 40%, partiendo de 2-metil-5-[4-metil-sulfonil]fenil]-1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirrol-3-glioxilato de *n*-butilo. Agujas amarillentas; Pf 112°C; RMN (CDCl<sub>3</sub>) 7,68-7,61 (d, 2H), 7,17-7,20 (s, 3H), 7,10-7,12 (d, 2H), 6,49-6,50 (s, 1H), 4,11-4,12 (t, 2H), 3,47-3,49 (s, 2H), 3,00-3,01 (s, 3H), 2,06-2,07 (s, 3H), 1,62-1,64 (t, 2H) 1,20-1,30 (m, 2H), 0,91-0,95 (t, 3H). Anal. (C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>S) C, H, N, F, O, S.

#### 2-Metil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-[3,4-(di-fluoro)fenil]-1H-pirrol-3-glioxilato de *n*-butilo



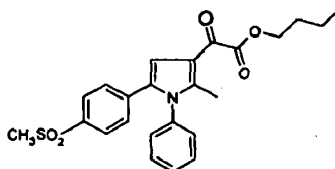
Se preparó con un rendimiento del 65%, según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero usando *n*-butanol en lugar de isopropanol, partiendo de 2-metil-5-[4-metilsulfonil]fenil]-1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirrol, preparado según la bibliografía (v.s.). Agujas amarillentas; Pf 45°C; RMN (CDCl<sub>3</sub>) 7,75-7,77 (d, 2H), 7,20-7,28 (s, 1H), 7,05-7,07 (d, 2H), 7,02-7,04 (m, 2H), 6,92-6,95 (s, 1H), 4,33-4,37 (t, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,52-1,76 (q, 2H) 1,45-1,47 (m, 2H), 0,94-0,98 (t, 3H). Anal. (C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>5</sub>S) C, H, N, F, O, S.

#### Ejemplo 6: [1-Fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonil) fenil]-1H-pirrol-3-il)acetato de *n*-butilo



Se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, con un rendimiento del 50%, partiendo de 2-metil-5-[4-metilsulfonil]fenil]-1-fenil)-1H-pirrol-3-glioxilato de *n*-butilo. Agujas amarillentas; Pf 124°C. RMN (CDCl<sub>3</sub>) 7,66-7,68 (d, 2H), 7,48-7,50 (m, 5H), 7,23-7,26 (d, 2H), 6,56 (s, 1H), 4,08-4,09 (t, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,04-3,05 (s, 3H), 2,04-2,06 (s, 3H), 1,13-1,15 (q, 2H) 1,12-1,13 (m, 2H), 0,90-0,92 (t, 3H). Anal. (C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>S) C, H, N, O, S.

#### 2-Metil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-fenil-1H-pirrol-3-glioxilato de *n*-butilo



Se preparó con un rendimiento del 90%, según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, pero usando *n*-butanol en lugar de isopropanol, partiendo de 2-metil-5-[4-metilsulfonil]fenil]-1-fenil-1H-pirrol, preparado según la bibliografía (v.s.). Agujas amarillentas; Pf 100°C. RMN (CDCl<sub>3</sub>) 7,70-7,72 (d, 2H), 7,47-7,48 (m, 2H), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,17-7,20 (d, 2H), 7,15-7,16 (m, 2H), 7,09-7,10 (s, 1H), 4,36-5,39 (t, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,77-1,79 (q, 2H) 1,47-1,49 (m, 2H), 0,96-1,00 (t, 3H). Anal. (C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>S) C, H, N, O, S.

#### Descripción de las pruebas farmacológicas (pruebas *in vitro*)

Cultivo celular. Se hizo crecer la línea celular murina J774 de monocitos/macrófagos en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) complementado con glutamina 2 mM, Hepes 25 mM, penicilina (100 u/ml), estreptomycin (100 µg/ml), suero bovino fetal (FBS) al 10% y piruvato de Na al 1,2% (Bio Whittaker, Europa). Se sembraron las células en placas de cultivo de 24 pocillos a una densidad de 2,5x10<sup>5</sup> células/ml o en placas de cultivo de 10 cm de

diámetro ( $1 \times 10^7$  células/10 ml/placa) y se dejó que se adhirieran a 37°C en el 5% de CO<sub>2</sub>/el 95% de O<sub>2</sub> durante 2 h. Inmediatamente antes de los experimentos, se sustituyó el medio de cultivo por un medio nuevo sin FBS para evitar la interferencia con radioinmunoanálisis y se estimularon las células tal como se describe (Zingarelli *et al.* Brit. J Pharmacology, 1997, 120, 357-366).

5 Evaluación de la actividad de COX-1. Se pretrataron las células con el patrón de referencia o con los compuestos de prueba (0,01-10 µM) durante 15 min y se incubaron adicionalmente a 37°C durante 30 min con ácido araquidónico 15 µM para activar la COX-1 constitutiva. Se prepararon disoluciones madre del patrón de referencia o de los compuestos de prueba en dimetilsulfóxido y se incluyó una cantidad equivalente de dimetilsulfóxido en muestras control. Al final de la incubación, se recogieron los sobrenadantes para la medición de PGE<sub>2</sub> mediante radioinmunoanálisis.

10 Evaluación de la actividad de COX-2. Se estimularon las células durante 24 h con lipopolisacárido (LPS, 10 µg/ml) de *E. coli* para inducir COX-2, en ausencia o presencia de los compuestos de prueba, a las concentraciones mencionadas anteriormente. Se recogieron los sobrenadantes para la medición de PGE<sub>2</sub> mediante radioinmunoanálisis.

20 Análisis. Durante todo el tiempo de duración de los experimentos, se usaron pocillos por triplicado para las diversas condiciones de tratamiento. Los resultados se expresan como la media, para 3 experimentos, de la inhibición en % de la producción de PGE<sub>2</sub> por los compuestos de prueba con respecto a las muestras control. Se obtuvo el ajuste de los datos usando la ecuación sigmoidea de dosis-respuesta (pendiente variable). Se calcularon las CI<sub>50</sub> mediante el programa GraphPad InStat (software GraphPad).

#### Animales

25 Se usaron ratones albinos Swiss macho (23-25 g) y ratas Sprague Dawley o Wistar (150-200 g). Se alimentaron los animales mediante una dieta de laboratorio convencional y agua corriente a voluntad y se mantuvieron a  $23 \pm 1^\circ\text{C}$  con un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas, encendida a las 7 a.m.

#### 30 Prueba de constricción abdominal

Se inyectó a los ratones por vía i.p. una disolución de ácido acético al 0,6% (10 ml/kg), según Koster *et al.* Fed. Proc., 1959, 18, 412. Se contó el número de movimientos de estiramiento durante 10 min, comenzando 5 min tras la inyección de ácido acético.

#### 35 Prueba de presión en la pata

40 Se determinó el umbral nociceptivo en la rata con un analgesímetro, según el método descrito por Leighton *et al.*, G. E.; Br. J. Pharmacol. 1988, 93, 553-560. Se midió la presión umbral antes y 30, 60 y 120 min tras el tratamiento. Se adoptó un valor de punto de corte arbitrario de 250 g. Para inducir un proceso inflamatorio en la pata de las ratas, se administró carragenano (0,1 ml, 1%) por vía i.p. 4 h antes de la prueba.

#### Edema en la pata inducido por carragenano

45 Se midieron los volúmenes de pata de las ratas usando un pletismómetro. Las ratas recibieron los compuestos en investigación 4 horas tras una inyección de 0,1 ml de carragenano al 1,0% en la pata trasera derecha. Cinco horas tras la inyección de carragenano (es decir 1 hora tras la administración del compuesto investigado), se midió el volumen de pata de la pata trasera derecha y se comparó con controles tratados con solución salina/carragenano. Los resultados se notifican como el efecto máximo en porcentaje (MPE), véase más adelante para una explicación detallada.

#### Edema e hiperalgesia de la pata inducidos por zimosano

55 Puede usarse la inyección interplantar de hiperalgesia mecánica inducida por zimosano como modelo de dolor inflamatorio (Meller, Neuropharmacology, 1994, 33, 1471-1478). En este modelo, normalmente una rata macho Sprague-Dawley o Wistar (200-250 g) recibe una inyección interplantar de 4 mg/100 µl de zimosano en una de las patas traseras. Se produce una marcada inflamación en esta pata trasera. Se administran los fármacos por vía oral para la evaluación de la eficacia, 30 min antes del ataque inflamatorio. Se evaluó la hiperalgesia inducida por la administración de zimosano usando el método de Randal-Selitto (Arch. Int. Pharmacodyn., 1957, 111, 409). La cuantificación del efecto analgésico se logra mediante un analgesímetro, que consiste en aplicar a la pata inflamada un peso creciente (desde 130-140 g hasta 500 g). La diferencia en el umbral de dolor mecánico entre el valor basal (generalmente 230-250 g) y el tolerado por los animales tratados con el fármaco, determinado 4 horas tras la exposición inflamatoria, se define como hiperalgesia mecánica.

65 La hiperalgesia mecánica se expresa para los compuestos de la invención como el efecto máximo en porcentaje

(MPE) que representa la diferencia (%) en el umbral de dolor entre los animales tratados con el fármaco y los controles que recibieron sólo el vehículo.

- 5 Los resultados se notifican como MPE (reducción del efecto nociceptivo, debido a la carga en la pata con peso creciente, en comparación con los controles). Un MPE del 100% significa que el animal tratado con el compuesto y zimosano puede tolerar el mismo estímulo (peso) que los animales control que no han recibido tratamiento con zimosano. Un MPE superior al 100% significa que el animal tratado con el compuesto y zimosano puede tolerar estímulos (peso) mejor que los animales control, que no recibieron tratamiento con zimosano (hipoalgesia).
- 10 El efecto antiinflamatorio *in vivo* ejercido por los compuestos de la invención puede evaluarse en la misma prueba de inflamación inducida por zimosano descrita anteriormente, midiendo el volumen del edema inducido por el agente inflamatorio. Se evaluó el edema como el aumento en el volumen de la pata en la que se inyectó zimosano en un plazo de tiempo de 0-2 h. Se registraron las mediciones de la variación del volumen de edema de la pata usando un hidropletismómetro. Los resultados se expresan como MPE, efecto máximo en porcentaje, que en este caso
- 15 representa la reducción (%) en el edema de los animales tratados en comparación con los controles (animales tratados con zimosano, que recibieron sólo el vehículo).

#### Composiciones farmacéuticas

- 20 Los compuestos de fórmula I pueden usarse en la fabricación de un medicamento adecuado para el tratamiento terapéutico de trastornos mediados por COX-2 tales como el tratamiento analgésico del dolor, el tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como artritis (osteoartritis y artritis reumatoide), asma y enfermedades inflamatorias del tracto inflamatorio, estados inflamatorios gastrointestinales, enfermedades neurodegenerativas
- 25 mediadas por COX-2, prevención y tratamiento de cáncer, usando formas de dosificación orales y/o parenterales. La presente invención proporciona un método de tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I. Para todos los métodos de tratamiento comentados en el presente documento para los compuestos de fórmula I, el régimen de dosificación diario será preferiblemente de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 20 mg/Kg de peso corporal total. Un
- 30 experto en la técnica también reconocerá que la cantidad óptima y la separación de las dosificaciones individuales de un compuesto de fórmula I se determinarán según la naturaleza y el grado del estado que esté tratándose. Para usar un compuesto de fórmula I en terapia, normalmente se formulará en una forma de dosificación según las directrices actuales y las buenas prácticas de fabricación y de laboratorio relevantes. Esta invención, por tanto, también se refiere a una composición adecuada para los anteriores tratamientos de enfermedades, que contiene una
- 35 cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I y su portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

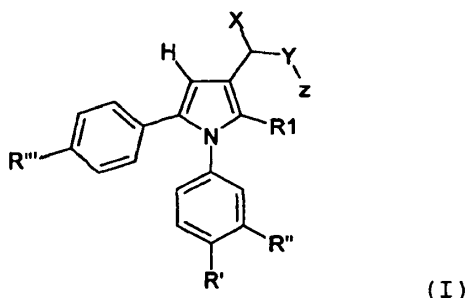
- Los compuestos de la invención pueden formularse en una amplia variedad de formas de dosificación orales, tales como cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos dispersables. Los portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de
- 40 sodio.

- Las técnicas usadas para preparar formulaciones orales son mezclado, granulación y compresión o llenado de cápsulas convencionales. Otras formas adecuadas para administración oral incluyen emulsiones, jarabes y disoluciones acuosas. Las emulsiones pueden prepararse usando agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina,
- 45 propilenglicol o monooleato de sorbitano. Las disoluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo agentes colorantes, aromatizantes, estabilizantes adecuados.

- Los compuestos de la presente invención pueden formularse para administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección o mediante infusión continua) y pueden presentarse en formas de dosis unitaria, por ejemplo en ampollas
- 50 o jeringas precargadas. El producto farmacológico puede prepararse usando emulsiones oleosas y/o disoluciones de vehículos acuosas.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



5

en la que:

- 10 - el sustituyente en la posición 1 del anillo de pirrol es un fenilo, sustituido en la posición 3 y 4 con grupos R' y R'', seleccionados independientemente de: hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo y trifluorometilo, siempre que en un compuesto de fórmula I, R' y R'' no sean simultáneamente trifluorometilo;

- el sustituyente R1 en la posición 2 del anillo de pirrol es metilo o etilo;

- 15 - el sustituyente en la posición 3 del anillo de pirrol es una cadena de dos átomos de carbono, en el que los grupos X, Y, Z tienen los siguientes significados:

X se selecciona independientemente de hidrógeno e hidroxilo (-OH);

- 20 Y es un grupo carbonilo (C=O); Z es alcoxilo (-OR<sub>3</sub>);

- en la que el grupo R<sub>3</sub> se selecciona de n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo e iso-butilo;

- 25 - el grupo R''' se selecciona independientemente de hidrógeno, metilsulfonilo (-SO<sub>2</sub>Me) y aminosulfonilo (-SO<sub>2</sub>NHR<sub>2</sub>) en el que R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo e iso-butilo; pudiendo ser los compuestos de fórmula I compuestos quirales, pudiendo existir en este caso los compuestos de fórmula I como enantiómeros individuales (S o R) o como una mezcla de tales enantiómeros; estando incluidos tales enantiómeros y sus mezclas racémicas o mezclas enriquecidas de enantiómeros de compuestos de fórmula I.

30

2. Compuestos según la reivindicación 1 de fórmula general I, en la que X es hidrógeno.

- 35 3. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1 y componentes inactivos farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo que consiste en vehículos, aglutinantes, aromatizantes, edulcorantes, disgregantes, conservantes, humectantes y mezclas de los mismos, o componentes que facilitan la absorción transdérmica o transmucosa, o que permiten la liberación controlada del principio activo a lo largo del tiempo.

- 40 4. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, para preparar un medicamento para el tratamiento terapéutico de trastornos mediados por ciclooxigenasa-2, dolor por artritis, dolor posoperatorio, dolor dental, dolor muscular, dolor que resulta de cáncer, enfermedades inflamatorias, tales como osteoartritis y artritis reumatoide, complicaciones inflamatorias posoperatorias, para el tratamiento terapéutico de enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad de Huntington, demencia inducida por VIH, traumatismo craneal, o para la prevención terapéutica y/o el tratamiento de cáncer, tal como cáncer colorrectal, cáncer de mama, de pulmón, de vejiga, de próstata, de cuello uterino y de piel.

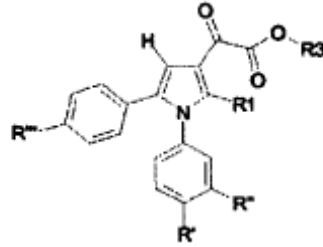
45

- 50 5. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, para su uso en el tratamiento terapéutico de trastornos mediados por ciclooxigenasa-2, dolor por artritis, dolor posoperatorio, dolor dental, dolor muscular, dolor que resulta de cáncer, enfermedades inflamatorias, tales como osteoartritis y artritis reumatoide, complicaciones inflamatorias posoperatorias, de enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad de Huntington, demencia inducida por VIH, traumatismo craneal, o en la prevención terapéutica y/o el tratamiento de cáncer, tal como cáncer colorrectal, cáncer de mama, de pulmón, de vejiga, de próstata, de cuello uterino y de piel.

55

6. Procedimiento para preparar compuestos de fórmula I, según la reivindicación 2, consistiendo el procedimiento en reducir un glioilato de fórmula II, usando un agente reductor tal como ácido trifluoroacético y trietilsilano a una temperatura que oscila entre -30°C y + 40°C para obtener un compuesto según la reivindicación 2

5



Compuesto de fórmula II.