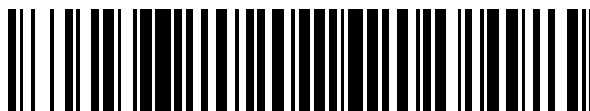


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 482**

51 Int. Cl.:

A01N 37/10 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

C07F 9/09 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.08.2008 PCT/US2008/072788**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.02.2009 WO09023631**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.08.2008 E 08782709 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 2180788**

54 Título: **Compuestos antiinflamatorios y usos de los mismos**

30 Prioridad:

10.08.2007 US 955258 P
21.11.2007 US 989584 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.06.2017

73 Titular/es:

Rigas, Basil (100.0%)
18 Blueberry Ridge Road
Setauket, NY 11733-1504, US

72 Inventor/es:

RIGAS, BASIL

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 618 482 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

Compuestos antiinflamatorios y usos de los mismos

5 **Referencias cruzadas a solicitudes relacionadas****Campo de la invención**

10 La invención se refiere a compuestos y composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades relacionadas con inflamación, en particular cáncer.

Antecedentes de la invención

15 La inflamación, un componente clave del sistema inmune, funciona tanto en la defensa como en los sucesos patofisiológicos para mantener la homeostasis de tejidos, órganos y células individuales. La inflamación se puede clasificar como aguda o crónica. La inflamación aguda es un proceso a corto plazo caracterizado por los signos clásicos de inflamación, es decir, hinchazón, enrojecimiento, dolor, calor, y pérdida de función, debido a la infiltración de tejidos con plasma y leucocitos. Se produce mientras que está presente el estímulo perjudicial y cesa una vez se ha retirado el estímulo. La inflamación crónica es una afección patológica caracterizada por inflamación activa, destrucción tisular, e intentos de reparación concurrentes. El tejido inflamado crónicamente se caracteriza por la infiltración de células inmunitarias mononucleares (monocitos, macrófagos, linfocitos, y células plasmáticas), destrucción tisular, e intentos de curación, que incluyen angiogénesis y fibrosis.

25 Sin inflamación, las heridas y las infecciones no serían capaces de sanar y la destrucción progresiva del tejido amenazaría la supervivencia del organismo. Por otra parte, la inflamación descontrolada puede conducir a una multitud de enfermedades, tales como fiebre del heno, aterosclerosis y otras enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas tales como Alzheimer, cáncer y artritis reumatoide. Por estas razones, la inflamación está controlada estrictamente por parte del cuerpo.

30 La inflamación está controlada por más de 400 genes. El genotipo proinflamatorio, que parece dominante, aumenta nuestra vulnerabilidad a, y la intensidad de, las reacciones inflamatorias, que subyacen a enfermedades inflamatorias crónicas, especialmente a edad avanzada (Ferencik *et al.*, Inflammation--a lifelong companion. *Folia Microbiol* (Praga). 2007; 52:159-73). Aunque las enfermedades articulares han sido durante largo tiempo las enfermedades inflamatorias prototípicas, en la actualidad se reconoce que las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades neurodegenerativas, las enfermedades autoinmunes, y el cáncer presentan inflamación como componente unificador de su patogénesis.

40 La enfermedad de Alzheimer (AD) incluye procesos inflamatorios en las placas seniles y la glía circundante, con un aumento de expresión de proteínas de fase aguda tales como proteína C reactiva (CRP) e IL-6. El aumento de la expresión de IL-6 también está asociado a mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer y de declive cognitivo durante el envejecimiento (Finch y Morgan, Systemic inflammation, infection, ApoE alleles, and Alzheimer disease: a position paper. *Curr Alzheimer Res*. 2007; 4:185-9).

45 La inflamación desempeña un papel crucial en todas las etapas que caracterizan el proceso aterosclerótico. Los niveles en circulación de CRP (proteína C reactiva) han surgido como un potente determinante independiente de sucesos cardiovasculares. La hipertensión está asociada estrechamente a la inflamación. Los datos y resultados experimentales de estudios transversales en seres humanos apoyan fuertemente esta idea (Virdis *et al.*, C-reactive protein and hypertension: is there a causal relationship? *Curr Pharm Des*. 2007;13:1693-8). En el cáncer, la inflamación crónica a menudo actúa como promotor tumoral, dando como resultado crecimiento y propagación cancerosos agresivos. Muchos de los mismos factores inflamatorios que estimulan el crecimiento tumoral también son responsables de la caquexia/anorexia, dolor, debilitación, y acortamiento de la supervivencia en el cáncer. Se ha vuelto un caso imperioso incluso atacar la inflamación en el diagnóstico inicial para mejorar la calidad de vida y la supervivencia del paciente. Los niveles en suero de CRP correlacionan con un mal pronóstico en pacientes de cáncer (MacDonald N. Cancer cachexia and targeting chronic inflammation: a unified approach to cancer treatment and palliative/supportive care. *J Support Oncol*. 2007; 5:157-62).

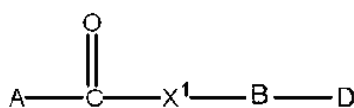
60 Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son los compuestos antiinflamatorios más ampliamente usados, siendo todavía la aspirina, el AINE prototípico, una de las medicaciones más antiguas y usadas más ampliamente en el mundo (Stanley P, Hegedus R. Aspirin--the first hundred years. *Biologist* (Londres) 2000;47:269-71; Rinsema TJ. One hundred years of aspirin. *Med Hist* 1999;43:502-7). Los AINE tienen un considerable efecto antineoplásico, que se debería ver, al menos en parte, en el contexto del papel cada vez más apreciado de la inflamación en el cáncer. Se ha documentado formalmente que la aspirina es un agente quimiopreventivo frente a cáncer de colon [3, 4]. Para otros AINE, la evidencia de sus propiedades antineoplásicas es bastante sólida pero aún se basa principalmente en estudios epidemiológicos (Baron JA. What now for aspirin and cancer prevention? *J Natl Cancer Inst* 2004;96:4-5; Jacobs EJ, Rodriguez C, Mondul AM, Connell CJ, Henley SJ, Calle EE, *et al.* A large cohort study of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer incidence. *J Natl Cancer Inst*

- 2005;97:975-80; Thun MJ, Henley SJ, Gansler T. Inflammation and cancer: an epidemiological perspective. Novartis Foundation symposium 2004;256:6-21; discusión 2-8, 49-52, 266-9). Por ejemplo, un reciente metaanálisis de 91 estudios epidemiológicos mostró una disminución exponencial considerable con el aumento de ingesta de AINE en el riesgo de 7-10 tumores malignos incluyendo los cuatro tipos principales: cáncer de colon, mama, pulmón, y próstata (Harris RE, Beebe-Donk J, Doss H, Burr Doss D. Aspirin, ibuprofen, and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: a critical review of non-selective COX-2 blockade (review). *Oncology reports* 2005;13:559-83; Ratliff TL. Aspirin, ibuprofen, and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: a critical review of non-selective COX-2 blockade (review). *The Journal of urology* 2005;174:787-8).
- 10 Los AINE previenen el cáncer probablemente a través de efectos pleiotrópicos (revisado en Rayyan Y, Williams J, Rigas B. The role of NSAIDs in the prevention of colon cancer. *Cancer Invest* 2002;20:1002-11; Shiff SJ, Rigas B. Aspirin for cancer. *Nat Med* 1999;5:1348-9). Sin embargo, es evidente que los AINE convencionales no satisfacen dos criterios importantes para su amplia aplicación como agentes quimiopreventivos frente al cáncer, es decir, seguridad y alta eficacia, ya que los AINE están asociados a una considerable diversidad de efectos secundarios, y su eficacia es bastante limitada, no excediendo de un 50 % (Rayyan Y, Williams J, Rigas B. The role of NSAIDs in the prevention of colon cancer. *Cancer Invest* 2002;20:1002-11). De ese modo, existe la necesidad de desarrollar compuestos con eficacia y perfiles de seguridad mejorados para el tratamiento de diversas enfermedades relacionadas con la inflamación.
- 15
- 20 Suh *et al.* (2003) *Journal of Organometallic Chemistry* 684 20-36 describen la preparación de reactivos de manganeso bencilicos a partir de haluros, sulfonatos, y fosfatos de bencilo.
- Jubert y Knochel (1992) *J. Org. Chem.* 67, 5425-5431, describen la preparación de nuevas clases de reactivos de cinc y cobre alifáticos, alílicos, y bencilicos por inserción de cinc en polvo en haluros, fosfatos, y sulfonatos orgánicos.
- 25
- El documento de Patente EP 693 494 A1 desvela amidas de ácido etanol-β-aminofosfórico con estructuras moleculares que tienen actividad antiinflamatoria y analgésica, incluyendo fosfo-ibuprofeno en forma de una sal de fosfato.
- 30
- El documento de Patente EP 0 332 129 A2 describe diversos alcoxi- y alquilamino-carbonilalquilfosfolípidos, un proceso para su preparación y su uso como medicamentos.
- 35
- El documento de Patente US 4.006.204 describe la preparación de ésteres de ácidos fosfóricos y fosfónicos y su uso como agentes antiinflamatorios.

Sumario de la invención

- 40 La presente invención proporciona tales compuestos terapéuticos nuevos incluyendo un nuevo grupo de derivados de AINE y un método de uso de los mismos en la prevención y el tratamiento de enfermedades, especialmente cánceres.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula general I:



Fórmula (I)

- 45
- o un enantiómero, racemato, diastereómero, o tautómero de los mismos, o un profármaco, sal o hidrato de los mismos, como se define en las reivindicaciones.
- 50 En una realización, la presente invención se refiere a mono, di o triésteres de ácido fosfórico o ácido fosforoso de aspirina, que contienen grupos alquilo, alqueniilo, arilo, bencilo o cíclicos y sus derivados, y al uso de los mismos para el tratamiento y la prevención de cáncer. Una serie de nuevos derivados de aspirina, en particular éster de 4-(dietoxi-fosforiloximetil)-fenilo de ácido 2-acetoxi-benzoico, y éster de 3-(dietoxi-fosforiloximetil)-fenilo de ácido 2-acetoxi-benzoico ácido, se han denominado provisionalmente fosfoaspirinas, y se ha determinado que estos
- 55 compuestos tienen actividades anticancerígenas tanto *in vitro* como *in vivo*. Las fosfoaspirinas inhibieron el crecimiento de células de adenocarcinoma de colon humano HT-29 (CI₅₀ = 276,6 ± 12,3 μM (valor medio ± SEM) a través de un efecto combinado antiproliferativo y principalmente proapoptótico. Aunque sin el deseo de quedar unido a teoría alguna del mecanismo, el solicitante cree que las fosfoaspirinas consiguen este efecto por modulación de la

cinética celular; el índice de proliferación de las células cancerosas se redujo en un 18,13 % en comparación con los controles ($p < 0,001$) y el índice de apoptosis aumentó en un 94,6 % ($p < 0,003$). La fosfoaspirina no mostró ninguna toxicidad evidente.

5 Preferentemente, el compuesto de fórmula I se selecciona entre los siguientes: fosfato de dietilo y 4-(2-acetoxilbenzoiloxi)encilo, éster de 4-(dietoxi-fosforiloximetil)-fenilo de ácido 2-acetoxi-benzoico, éster de 3-(dietoxi-fosforiloximetil)-fenilo de ácido 2-acetoxi-benzoico, y fosfo-sulindac I, fosfo-sulindac II, fosfoflurbiprofeno, fosfoibuprofeno, glicero-fosfoaspirina I, y glicero-fosfoaspirina II. Las estructuras químicas de estos compuestos se proporcionan posteriormente en el presente documento.

10 En un aspecto adicional, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, como se describe generalmente en el presente documento, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización específica, la composición es útil en el tratamiento de enfermedades humanas y animales relacionadas con la inflamación, que incluyen, pero no se limitan a, neoplasias, cáncer; enfermedades reumáticas tales como artritis reumatoide y síndrome de Sjogren; enfermedades cardiovasculares, tales como enfermedad arterial coronaria, enfermedad vascular periférica e hipertensión; enfermedades neurodegenerativas, tal como enfermedad de Alzheimer y sus variantes o enfermedades cerebrovasculares; y enfermedades autoinmunes, por ejemplo lupus eritematoso. Tales composiciones pueden comprender uno o más agentes farmacéuticos distintos además de uno o más compuestos de la invención.

20 En otra realización, la divulgación se refiere a un método para inhibir la inflamación, en particular la inflamación crónica, en un sujeto con necesidad del mismo por administración a un sujeto de una cantidad del compuesto o la composición de la presente invención eficaz para inhibir la inflamación. El sujeto puede ser un paciente humano o animal.

25 En otro aspecto más, la presente divulgación proporciona métodos para tratar cualquier trastorno relacionado con inflamación indeseable que comprende administrar a un sujeto (por ejemplo, paciente humano o animal) con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I de la invención o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención. En una realización preferente, el trastorno incluye, pero no se limita a, enfermedades reumáticas tales como, por ejemplo, artritis reumatoide y síndrome de Sjogren; enfermedades cardiovasculares, tales como enfermedad arterial coronaria, enfermedad vascular periférica e hipertensión; enfermedades neurodegenerativas, tales como, por ejemplo, enfermedad arterial coronaria, enfermedad vascular periférica e hipertensión; enfermedades neurodegenerativas, tales como, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer y sus variantes o enfermedades cerebrovasculares; enfermedades autoinmunes tales como, por ejemplo, lupus eritematoso; y otras afecciones caracterizadas por inflamación crónica de órganos tales como, por ejemplo, el pulmón, tal como bronquitis crónica o los senos nasales, tal como sinusitis crónica.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad enumerada anteriormente.

40

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es los perfiles de RMN de varios de los compuestos de la presente invención.

45 La Figura 2 muestra que DFMO mejora la inhibición inducida por fosfo-sulindac de la proliferación de células de cáncer de colon, así como la detención del ciclo celular y la muerte celular por apoptosis. **A- panel izquierdo:** la viabilidad celular se determinó en células HT-29 (barras coloreadas) y SW-480 (barras sin colorear) después de 48 h de incubación con DFMO 5 mM, fosfo-sulindac 40 μ M (P-S) o la combinación simultánea de DFMO y P-S. Los datos se expresan como porcentaje de células de control (células incubadas solo con DMSO). Los valores son el valor medio \pm SEM de 4 experimentos independientes. *significativamente diferente de las células de control ($p < 0,02$, ensayo ANOVA de un factor). **Panel derecho:** en este *isoblograma* la línea de aditividad conecta el valor de CI_{50} de cada compuesto usado solo. A y B representan dos pares de dosis diferentes de cada compuesto (sus respectivas concentraciones se muestran entre paréntesis). La ubicación tanto de A como de B por debajo de la línea de aditividad significa sinergia. **B-** Progresión del ciclo celular en células HT-29 incubadas durante 48 h con DFMO 5 mM, fosfo-sulindac 40 μ M (P-S) o una combinación simultánea de DFMO y P-S. Se muestran los perfiles representativos de la distribución de células en las fases G1, G2/M y S, de 4 experimentos independientes. El contenido de ADN se determinó a partir de fluorescencia con yoduro de propidio (PI). **C-** La apoptosis y la necrosis se determinaron por tinción combinada con anexina V y PI y determinación de la intensidad de fluorescencia. Los porcentajes de células apoptóticas se determinaron usando la tinción doble con anexina V y yoduro de propidio y se indican en cada cuadrante: cuadrante inferior izquierdo, células viables (anexina V negativa/PI negativo); cuadrante inferior derecho, células apoptóticas tempranas (anexina V positiva/PI negativo); cuadrante superior derecho, células apoptóticas tardías (anexina V positiva/PI positivo); cuadrante superior izquierdo, células necróticas (anexina V negativa, PI positivo). Estas imágenes son representativas de 3 experimentos independientes.

65

La Figura 3 muestra que fosfo-sulindac I inhibe la activación de NF- κ B en células de cáncer de colon. Fosfo-sulindac inhibe la activación constitutiva e inducida por TNF α de NF- κ B. *Panel superior*: se aislaron fracciones nucleares de células HT-29 después de 4 h de incubación en ausencia o en presencia de fosfo-sulindac I (P-S) 40-100 μ M. Ensayo de cambio de movilidad electroforética (EMSA) para NF- κ B y OCT-1 de células tratadas con diversas concentraciones de fosfo-sulindac I. Para determinar la especificidad de cada complejo factor de transcripción-ADN, la fracción nuclear de control (-) se incubó en presencia de 100 veces un exceso molar de oligonucleótido sin marcar que contenía la secuencia de consenso para un factor de transcripción específico (+ S) o no específico (+ NS) antes del ensayo de unión. *Panel inferior*: se aislaron fracciones nucleares de células HT-29, después de 4 h de preincubación en ausencia o en presencia de fosfo-sulindac I (P-S) 80 μ M e incubación adicional durante 0, 30 o 60 min sin (-) o con 10 ng/ml de TNF α . EMSA para NF- κ B incubado con diversas concentraciones de fosfo-sulindac I.

La Figura 4 muestra que fosfo-sulindac I induce actividad enzimática SSAT en células de cáncer de colon. Se incubaron células SW480 sin o con fosfo-sulindac I (P-S) durante hasta 24 h y se determinó la actividad SSAT en cada punto temporal por determinación de la cantidad de N1-acetilespermidina marcada sintetizada a partir de [14 C]acetil-CoA y espermidina sin marcar. Los valores se muestran como el valor medio \pm SEM de 4 experimentos independientes. *Significativamente diferente de las células de control (p < 0,01, ensayo ANOVA de un factor).

Descripción detallada de la invención

DEFINICIONES

El término "alifático", como se usa en el presente documento, incluye hidrocarburos alifáticos tanto saturados como insaturados, de cadena lineal (es decir, sin ramificar) o ramificados, que están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos funcionales. Como será evidente para el experto habitual en la materia, en el presente documento se pretende que "alifático" incluya, pero no se limite a, restos alquilo, alquenilo, y alquinilo. De ese modo, como se usa en el presente documento, el término "alquilo" incluye grupos alquilo lineales y ramificados. Se aplica una convención análoga a otros términos genéricos tales como "alquenilo", "alquinilo" y similares. Además, como se usa en el presente documento, los términos "alquilo", "alquenilo", "alquinilo" y similares incluyen grupos tanto sustituidos como sin sustituir. En ciertas realizaciones, como se usa en el presente documento, "alquilo inferior" se usa para indicar los grupos alquilo (sustituidos, sin sustituir, ramificados o sin ramificar) que tienen 1-6 átomos de carbono.

En ciertas realizaciones, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo empleados en la invención contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En ciertas otras realizaciones, los grupos alquilo, alquenilo, y alquinilo empleados en la invención contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, los grupos alquilo, alquenilo, y alquinilo empleados en la invención contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, los grupos alquilo, alquenilo, y alquinilo empleados en la invención contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, los grupos alquilo, alquenilo, y alquinilo empleados en la invención contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. De ese modo, algunos grupos alifáticos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, los restos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, alilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, isopentilo, terc-pentilo, n-hexilo, sec-hexilo, y similares, que de nuevo pueden portar uno o más sustituyentes. Algunos grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo, y similares. Algunos grupos alquinilo representativos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 2-propinilo (propargilo), 1-propinilo y similares.

El término "alicíclico", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que combinan las propiedades de los compuestos alifáticos y cíclicos e incluyen, pero no se limitan a, hidrocarburos alifáticos monocíclicos, o policíclicos y compuestos de cicloalquilo con puente, que están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos funcionales. Como entenderá el experto habitual en la materia, en el presente documento se pretende que "alicíclico" incluya, pero no se limite a, restos cicloalquilo, cicloalquenilo, y cicloalquinilo, que estén opcionalmente sustituidos con uno o más grupos funcionales. De ese modo, algunos grupos alicíclicos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, los restos ciclopropilo, -CH₂-ciclopropilo, ciclobutilo, -CH₂-ciclobutilo, ciclopentilo, -CH₂-ciclopentilo, ciclohexilo, -CH₂-ciclohexilo, ciclohexeniletilo, ciclohexaniletilo, norbornilo y similares, que de nuevo pueden portar uno o más sustituyentes.

El término "alcoxi" o "alquiloxi", como se usa en el presente documento se refiere a un grupo saturado (es decir, O-alquilo) o insaturado (es decir, O-alquenilo y O-alquinilo) unidos al resto molecular principal a través de un átomo de oxígeno. En ciertas realizaciones, el grupo alquilo contiene 1-20 átomos de carbono alifáticos. En ciertas otras realizaciones, el grupo alquilo contiene 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, los grupos alquilo, alquenilo, y alquinilo empleados en la invención contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, el grupo alquilo contiene 1-6 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, el grupo alquilo contiene 1-4 átomos de carbono alifáticos. Algunos ejemplos de alcoxi, incluyen pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, *i*-butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, neopentoxi, n-hexoxi y similares.

El término "alquilitio" o "tioalquilo" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo saturado (es decir, S-alquilo) o insaturado (es decir, S-alqueno y S-alquino) unido al resto molecular principal a través de un átomo de azufre. En ciertas realizaciones, el grupo alquilo contiene 1-20 átomos de carbono alifáticos. En ciertas otras realizaciones, el grupo alquilo contiene 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, los grupos alquilo, alqueno, y alquino empleados en la invención contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, el grupo alquilo contiene 1-6 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, el grupo alquilo contiene 1-4 átomos de carbono alifáticos. Algunos ejemplos de tioalquilo incluyen, pero no se limitan a, metilitio, etilitio, propilitio, isopropilitio, n-butilitio, y similares.

El término "alquilamino" se refiere a un grupo que tiene la estructura -NHR' en la que R' es alquilo, como se define en el presente documento. El término "aminoalquilo" se refiere a un grupo que tiene la estructura NH₂R', en la que R' es alquilo, como se define en el presente documento. En ciertas realizaciones, el grupo alquilo contiene 1-20 átomos de carbono alifáticos. En ciertas otras realizaciones, el grupo alquilo contiene 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, los grupos alquilo, alqueno, y alquino empleados en la invención contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, el grupo alquilo contiene 1-6 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, el grupo alquilo contiene 1-4 átomos de carbono alifáticos. Algunos ejemplos de alquilamino incluyen, pero no se limitan a, metilamino, etilamino, iso-propilamino y similares.

Algunos ejemplos de sustituyentes de los restos alifáticos (y otros) descritos anteriormente de los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a alifático; alicíclico; heteroalifático; heterocíclico; aromático; heteroaromático; arilo; heteroarilo; alquilarilo; heteroalquilarilo; alquilheteroarilo; heteroalquilheteroarilo; alcoxi; arilo; heteroalcoxi; heteroarilo; alquilitio; arilitio; heteroalquilitio; heteroarilitio; F; Cl; Br; I; -OH; -NO₂; -ONO₂; -CN; -CF₃; -CH₂CF₃; -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; -S(O)₂R_x; -NR_x(CO)R_x en los que cada aparición de R_x incluye independientemente, pero no se limita a, alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroalquilarilo o heteroalquilheteroarilo, en los que cualquiera de los sustituyentes alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, alquilarilo, o alquilheteroarilo descritos anteriormente y en el presente documento puede estar sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar, saturado o sin saturar, y en los que cualquiera de los sustituyentes arilo o heteroarilo descritos anteriormente y en el presente documento pueden estar sustituidos o sin sustituir. Algunos ejemplos adicionales de sustituyentes generalmente aplicables se ilustran mediante las realizaciones específicas que se muestran en los Ejemplos que se describen en el presente documento.

En general, la expresión "resto aromático", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto insaturado estable mono o policíclico que tiene preferentemente 3-14 átomos de carbono, cada uno de los cuales puede estar sustituido o sin sustituir. En ciertas realizaciones, la expresión "resto aromático" se refiere a un anillo plano que tiene orbitales p perpendiculares al plano del anillo en cada átomo del anillo y que satisface la regla de Huckel en la que el número de electrones pi en el anillo es $(4n + 2)$ donde n es un número entero. Un resto insaturado mono o policíclico que no satisfaga uno o todos estos criterios de aromaticidad se define en el presente documento como "no aromático", y está incluido en el término "alícíclico".

En general, la expresión "resto heteroaromático", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto insaturado estable mono o policíclico que tiene preferentemente 3-14 átomos de carbono, cada uno de los cuales puede estar sustituido o sin sustituir; y que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre O, S y N en el anillo (es decir, en lugar de un átomo de carbono de anillo). En ciertas realizaciones, la expresión "resto heteroaromático" se refiere a un anillo plano que comprende al menos un heteroátomo, que tiene orbitales p perpendiculares al plano del anillo en cada átomo del anillo, y que satisface la regla de Huckel en la que el número de electrones pi en el anillo es $(4n + 2)$ donde n es un número entero.

También se ha de entender que los restos aromático y heteroaromático, como se definen en el presente documento pueden estar unidos a través de un resto alquilo o heteroalquilo y de ese modo también incluyen los restos -(alquil)aromático, -(heteroalquil)aromático, -(heteroalquil)heteroaromático, y -(heteroalquil)heteroaromático. De ese modo, como se usa en el presente documento, las expresiones "restos aromático o heteroaromático" y "aromático, heteroaromático -(alquil)aromático, -(heteroalquil)aromático, -(heteroalquil)heteroaromático, y -(heteroalquil)heteroaromático" son intercambiables. Los sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los sustituyentes mencionados anteriormente, es decir, los sustituyentes enumerados para los restos alifáticos, o para otros restos que se desvelan en el presente documento, que dan como resultado la formación de un compuesto estable.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, no difiere considerablemente del significado habitual del término en la técnica, y se refiere a un resto cíclico insaturado que comprende al menos un anillo aromático. En ciertas realizaciones, "arilo" se refiere a un sistema de anillos carbocíclico monocíclico o bicíclico que tiene uno o dos anillos aromáticos incluyendo, pero sin limitarse a, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo y similares.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, no difiere considerablemente del significado habitual del término en la técnica, y se refiere a un radical aromático cíclico que tiene de cinco a diez átomos de anillo de los que un átomo de anillo se selecciona entre S, O y N; cero, uno o dos átomos de anillo son heteroátomos

adicionales seleccionados independientemente entre S, O y N; y los átomos de anillo restantes son carbono, estando unido el radical al resto de la molécula a través de cualquiera de los átomos de anillo, tal como, por ejemplo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, y similares.

5 Se ha de entender que los grupos arilo y heteroarilo (incluyendo grupos arilo bicíclicos) pueden estar sin sustituir o sustituidos, en los que la sustitución incluye el reemplazo de uno o más de los átomos de hidrógeno de los mismos independientemente con uno cualquiera o más de los siguientes restos que incluyen, pero no se limitan a: alifático; alicíclico; heteroalifático; heterocíclico; aromático; heteroaromático; arilo; heteroarilo; alquilarilo; heteroalquilarilo; 10 alquilheteroarilo; heteroalquilheteroarilo; alcoxi; ariloxi; heteroalcoxi; heteroariloxi; alquiltio; ariltio; heteroalquiltio; heteroariltio; F; Cl; Br; I; -OH; -NO₂; -CN; -CF₃; -CH₂CF₃; -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; -S(O)R_x; -S(O)₂R_x; -NR_x(CO)R_x en los que cada aparición de R_x incluye independientemente, pero no se limita a, alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, aromático, heteroaromático, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroalquilarilo o heteroalquilheteroarilo, en los que cualquiera de los sustituyentes alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, alquilarilo, o alquilheteroarilo descrito anteriormente y en el presente documento puede estar sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar, saturado o sin saturar, y en los que cualquiera de los sustituyentes aromático, heteroaromático, arilo, heteroarilo, -(alquil)arilo o -(alquil)heteroarilo descrito anteriormente y en el presente documento puede estar sustituido o sin sustituir. Además, se ha de entender que dos grupos cualesquiera 20 adyacentes tomados conjuntamente pueden representar un resto alicíclico o heterocíclico sustituido o sin sustituir de 4, 5, 6, o 7. Algunos ejemplos adicionales de sustituyentes generalmente aplicables se ilustran mediante las realizaciones específicas que se muestran en los Ejemplos que se describen en el presente documento.

25 El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere específicamente grupos que tienen de tres a siete, preferentemente de tres a diez átomos de carbono. Algunos cicloalquilos adecuados incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares que, como en el caso de los restos alifático, alicíclico, heteroalifático o heterocíclico, pueden estar opcionalmente sustituidos con sustituyentes que incluyen, pero no se limitan a alifático; alicíclico; heteroalifático; heterocíclico; aromático; heteroaromático; arilo; heteroarilo; alquilarilo; heteroalquilarilo; alquilheteroarilo; heteroalquilheteroarilo; alcoxi; ariloxi; heteroalcoxi; 30 heteroariloxi; alquiltio; ariltio; heteroalquiltio; heteroariltio; F; Cl; Br; I; -OH; -NO₂; -CN; -CF₃; -CH₂CF₃; -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; -S(O)₂R_x; -NR_x(CO)R_x en los que cada aparición de R_x incluye independientemente, pero no se limita a, alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, aromático, heteroaromático, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroalquilarilo o heteroalquilheteroarilo, en los que cualquiera de los sustituyentes alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, alquilarilo, o alquilheteroarilo descrito anteriormente y en el presente documento puede estar sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar, saturado o sin saturar, y en los que cualquiera de los sustituyentes aromático, heteroaromático, arilo o heteroarilo descrito anteriormente y en el presente documento puede estar sustituido o sin sustituir. Algunos ejemplos adicionales de sustituyentes generalmente aplicables se ilustran mediante las realizaciones específicas que se muestran en los Ejemplos que se describen en el presente documento. 40

45 El término "heteroalifático", como se usa en el presente documento, se refiere a restos alifático en los que uno o más átomos de carbono de la cadena principal se han sustituido con un heteroátomo. De ese modo, un grupo heteroalifático se refiere a una cadena alifática que contiene uno o más átomos de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio, por ejemplo, en lugar de átomos de carbono. Los restos heteroalifático pueden ser lineales o ramificados, y saturados o sin saturar. En ciertas realizaciones, los restos heteroalifático están sustituidos con reemplazo independiente de uno o más de los átomos de hidrógeno de los mismos con uno o más restos que incluyen, pero no se limitan a alifático; alicíclico; heteroalifático; heterocíclico; aromático; heteroaromático; arilo; heteroarilo; alquilarilo; alquilheteroarilo; alcoxi; ariloxi; heteroalcoxi; heteroariloxi; alquiltio; ariltio; heteroalquiltio; 50 heteroariltio; F; Cl; Br; I; -OH; -NO₂; -CN; -CF₃; -CH₂CF₃; -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; -S(O)₂R_x; -NR_x(CO)R_x en los que cada aparición de R_x incluye independientemente, pero no se limita a, alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, aromático, heteroaromático, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroalquilarilo o heteroalquilheteroarilo, en los que cualquiera de los sustituyentes alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, alquilarilo, o alquilheteroarilo descrito anteriormente y en el presente documento puede estar sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar, saturado o sin saturar, y en los que cualquiera de los sustituyentes aromático, heteroaromático, arilo o heteroarilo descrito anteriormente y en el presente documento puede estar sustituido o sin sustituir. Algunos ejemplos adicionales de sustituyentes generalmente aplicables se ilustran mediante las realizaciones específicas que se muestran en los Ejemplos que se describen en el presente documento. 55

60 El término "heterocicloalquilo", "heterociclo" o "heterocíclico", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que combinan las propiedades de los compuestos heteroalifáticos y cíclicos e incluyen, pero no se limitan a, sistemas de anillos cíclicos mono o policíclicos saturados e insaturados que tienen 5-16 átomos en los que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado entre O, S y N (en los que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados), en los que los sistemas de anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos funcionales, como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, 65

el término "heterocicloalquilo", "heterociclo" o "heterocíclico" se refiere a un anillo no aromático de 5, 6 o 7 miembros o un grupo policíclico en el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado entre O, S y N (en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados), que incluye, pero no se limita a, un grupo bi o tricíclico, que comprende anillos condensados de seis miembros que tienen entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, en el que (i) cada anillo de 5 miembros tiene de 0 a 2 dobles enlaces, cada anillo de 6 miembros tiene de 0 a 2 dobles enlaces y cada anillo de 7 miembros tiene de 0 a 3 dobles enlaces, (ii) los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, (iii) el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternarizado, y (iv) cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores puede estar condensado a un anillo de arilo o heteroarilo. Algunos heterociclos representativos incluyen, pero no se limitan a, heterociclos tales como furanilo, tiofuranilo, piranilo, pirrolilo, tienilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isooxazolilo, isoxazolidinilo, dioxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, triazolilo, tiatriazolilo, oxatriazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, ditiazolilo, ditiiazolidinilo, tetrahidrofurilo, y derivados benzocondensados de los mismos. En ciertas realizaciones, se utiliza un grupo "heterociclo, o heterocicloalquilo o heterocíclico sustituido" y como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heterociclo, o heterocicloalquilo o heterocíclico, como se ha definido anteriormente, sustituido por el reemplazo independiente de uno, dos o tres de los átomos de hidrógeno del mismo con, pero sin limitarse a, alifático; alicíclico; heteroalifático; heterocíclico; aromático; heteroaromático; arilo; heteroarilo; alquilarilo; heteroalquilarilo; alquilheteroarilo; heteroalquilheteroarilo; alcoxi; ariloxi; heteroalcoxi; heteroariloxi; alquiltio; ariltio; heteroalquiltio; heteroariltio; F; Cl; Br; I; -OH; -NO₂; -CN; -CF₃; -CH₂CF₃; -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; -S(O)₂R_x -NR_x(CO)R_x en los que cada aparición de R_x incluye independientemente, pero no se limita a, alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, aromático, heteroaromático, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroalquilarilo o heteroalquilheteroarilo, en los que cualquiera de los sustituyentes alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, alquilarilo, o alquilheteroarilo descrito anteriormente y en el presente documento puede estar sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar, saturado o sin saturar, y en los que cualquiera de los sustituyentes aromático, heteroaromático, arilo o heteroarilo descrito anteriormente y en el presente documento puede estar sustituido o sin sustituir. Algunos ejemplos adicionales de sustituyentes generalmente aplicables se ilustran mediante las realizaciones específicas que se muestran en los Ejemplos, que se describen en el presente documento.

Además, se ha de entender que cualquiera de los restos alicíclico o heterocíclico descrito anteriormente y en el presente documento puede comprender un resto arilo o heteroarilo condensado a ello. Algunos ejemplos adicionales de sustituyentes generalmente aplicables se ilustran mediante las realizaciones específicas que se muestran en los Ejemplos que se describen en el presente documento.

Los términos "halo", "haluro" y "halógeno", como se usan en el presente documento, se refieren a un átomo seleccionado entre flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "haloalquilo" representa un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que tiene uno, dos, o tres átomos de halógeno unidos a ello y se muestra a modo de ejemplo mediante grupos tales como clorometilo, bromoetilo, trifluorometilo, y similares.

El término "amino", como se usa en el presente documento, se refiere a una amina primaria (-NH₂), secundaria (-NHR_x), terciaria (-NR_xR_y) o cuaternaria (-N⁺R_xR_yR_z), donde R_x, R_y y R_z son independientemente un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, aromático o heteroaromático, como se define en el presente documento. Algunos ejemplos de grupos amino incluyen, pero no se limitan a, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, dietilaminocarbonilo, metiletilamino, isopropilamino, piperidino, trimetilamino, y propilamino.

El término "acilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo que tiene la fórmula general -C(=O)R, donde R es un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, aromático o heteroaromático, como se define en el presente documento.

El término "sulfonamido", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo de fórmula general -SO₂NR_xR_y, donde R_x y R_y son independientemente hidrógeno, o un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, aromático, heteroaromático o acilo, como se define en el presente documento.

El término "benzamido", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo de fórmula general PhCONR_x, donde R_x es hidrógeno, o un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, aromático, heteroaromático o acilo, como se define en el presente documento.

El término "alquilideno C₁₋₆", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical divalente saturado lineal o ramificado, sustituido o sin sustituir, que consiste únicamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que tiene de uno a seis átomos de carbono, que tiene una valencia libre "-" en ambos extremos de la cadena.

El término "alquenilideno C₂₋₆", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical divalente insaturado lineal o ramificado, sustituido o sin sustituir, que consiste únicamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que

tiene de dos a seis átomos de carbono, que tiene una valencia libre "-" en ambos extremos del radical, y en el que la insaturación está presente solo en forma de dobles enlaces y en el que puede existir un doble enlace entre el primer carbono de la cadena y el resto de la molécula.

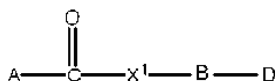
- 5 Como se usa en el presente documento, los términos "alifático", "heteroalifático", "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "heteroalquilo", "heteroalquenilo", "heteroalquinilo", y similares incluyen grupos sustituidos y sin sustituir, saturados e insaturados, y lineales y ramificados. De forma análoga, los términos "alicíclico", "heterocíclico", "heterocicloalquilo", "heterociclo" y similares incluyen grupos sustituidos y sin sustituir, y saturados e insaturados. Además, los términos "cicloalquilo", "cicloalquenilo", "cicloalquinilo", "heterocicloalquilo", "heterocicloalquenilo", "heterocicloalquinilo", "aromático", "heteroaromático", "arilo", "heteroarilo" y similares incluyen grupos tanto sustituidos como sin sustituir.

- 15 La expresión "derivado farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, representa cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, o sal de tal éster, de tal compuesto, o cualquier otro aducto o derivado que, tras administración a un paciente, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto como se describe de otro modo en el presente documento, o un metabolito o residuo del mismo.

A continuación se discutirán con mayor detalle en el presente documento ciertas composiciones farmacéuticas y derivados farmacéuticamente aceptables a modo de ejemplo.

- 20 La presente invención desvela compuestos y composiciones farmacéuticas de los mismos que poseen actividades antiinflamatorias.

Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula general (I) como se define a continuación:



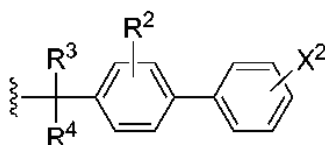
Fórmula (I)

- 25 o un estereoisómero tal como un enantiómero o un diastereómero o un racemato, o un tautómero de los mismos, o un profármaco, sal o hidrato de los mismos, como se define en las reivindicaciones.

- 30 Los compuestos de Fórmula I no están limitados por la posición de los sustituyentes en un anillo aromático. Por ejemplo, si B es un anillo aromático, el resto -D puede estar en posición meta, orto o para con respecto al resto A-C(=O)-X¹, en particular cuando X² es H. Si están presentes uno o más sustituyentes X², se pueden ubicar en cualquier posición o posiciones sin ocupar. De ese modo, la invención incluye todos y cada uno de los isómeros posicionales de los compuestos de Fórmula I. Como será evidente a partir de la discusión adicional posterior de los métodos sintéticos de los compuestos de la invención, el resto A-C(=O)-X¹- se puede obtener fácilmente a partir de un reactivo que contenga ácido carboxílico (A-C(=O)-OH) o un reactivo que contenga amida (A-C(=O)-NH) , y de ese modo se puede hacer referencia en el presente documento a que el resto A-C(=O)-X¹- se obtiene a partir de un compuesto con la estructura A-C(=O)-OH o A-C(=O)-NH.

- 40 Entre las selecciones preferentes pero no limitantes del sustituyente A de la Fórmula I, en una primera realización, A se obtiene a partir de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que incluyen, pero no se limitan a, aspirina, sulindac, ibuprofeno, flurbiprofeno, o la fórmula IV o un análogo de cualquiera de los anteriores.

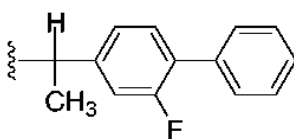
- 45 Algunos análogos adecuados de fórmula IV incluyen, pero no se limitan a, derivados con uno o más átomos de flúor sustituidos en uno o los dos anillos de benceno del resto de fórmula IV; y compuestos con una o más sustituciones en el carbono alfa, tales como etilo, dimetilo, dietilo, propilo y otras de tales sustituciones alifáticas. De ese modo, en una realización, A puede ser



Fórmula (III)

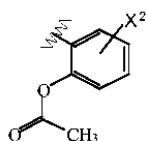
- 50 en la que X² es uno o más sustituyentes como se han descrito anteriormente, R² es al menos un halógeno, y R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno o un grupo alifático. En una realización preferente, R² es F. En una realización más preferente, X² es H, R² es F (en la posición 3 con respecto a CR³R⁴) y R³ y R⁴ son H y CH₃, respectivamente.

De ese modo, en una realización preferente pero no limitante, A puede ser



Fórmula (IV)

5 En una segunda realización, A se obtiene a partir de aspirina, tal como se muestra a continuación:

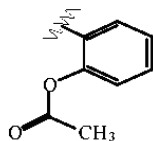


Fórmula (V)

donde X² es uno o más sustituyentes como se han descrito anteriormente.

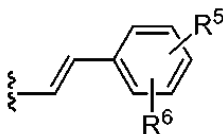
10

En una realización preferente pero no limitante, A es



Fórmula (VI)

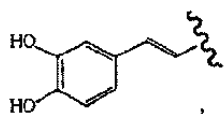
15 En una tercera realización, A se obtiene a partir de ácido cinámico, o un análogo de ácido cinámico, tal como se muestra a continuación:



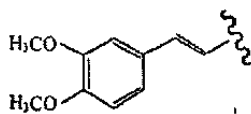
Fórmula (VII)

20 donde R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, -OH, alcoxi, haluro, trifluoroalquilo, alfa-haloalquilo, trifluoroalcoxi, o R^a como se ha descrito anteriormente. Algunos ejemplos no limitantes de lo anterior incluyen trifluorometilo, alfa-fluorometilo, 4-(anisilidenamino), 2-(hexadeciloxi), y 4-nitro-alfa-(orto-tolilo). Algunos ejemplos de la Fórmula VI a partir de la que se puede seleccionar el grupo A de la Fórmula I incluyen, pero no se limitan a, 3,4-dihidroxi, o-, m- y p-hidroxi; 2,3-dihidroxi; 3,5-dihidroxi; 3,4-dimetoxi; 3-hidroxi-4-metoxi y 3,4-dimetoxi. De ese modo, A puede ser

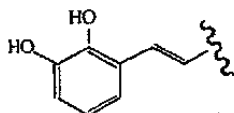
25



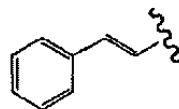
Fórmula (VIIa)



Fórmula (VIIb)

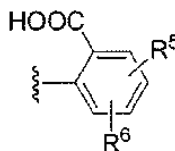


Fórmula (VIIc)



Fórmula (VIId)

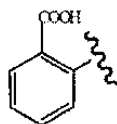
En otra realización, A se obtiene partir de ácido ftálico, o un análogo de ácido ftálico, mostrado continuación:



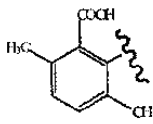
Fórmula (VIII)

5

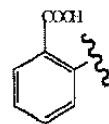
en la que R⁵ y R⁶ son como se han descrito anteriormente. Algunos ejemplos de tales restos A incluyen:



Fórmula (VIIIa)



Fórmula (VIIIb)

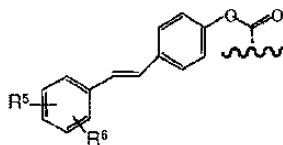


Fórmula (VIIIc)

10

En una realización adicional más, A es un resto alifático de cadena lineal o ramificado, preferentemente de 1 a 7 carbonos. En los compuestos en los que A es un grupo alifático, X² es preferentemente un resto derivado partir de la esterificación de resveratrol o un análogo del mismo en un ácido carboxílico del anillo aromático, es decir X² es (-C=O)OR³. Algunos análogos adecuados de resveratrol incluyen, pero no se limitan a, los compuestos descritos por She Q-B *et al.* en *Oncogene*, volumen 22, pág. 2143-2150, 2003, y en la publicación de Roberti *et al.* en *J. Med Chem*, volumen 46, pág. 3546-3554, 2003. En una realización, X² es

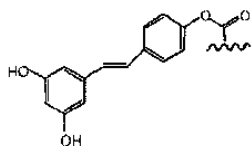
15



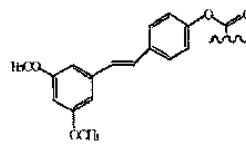
Fórmula (IX)

20 en la que R⁵ y R⁶ son como se han descrito anteriormente.

De ese modo, algunas selecciones no limitantes de X² son, a modo de ejemplos no limitantes,



Fórmula (IXa)



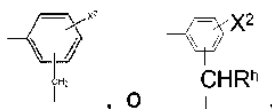
Fórmula (IXb)

En una realización preferente de lo expuesto anteriormente, A es metilo.

- 5 Además de las selecciones anteriores de A, la invención también incluye compuestos de Fórmula I en la que A se selecciona entre el grupo que consiste en un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, aromático, heterocíclico o heteroaromático opcionalmente sustituido.

10 El sustituyente D de Fórmula I es éster de fosfato (-O-P(O)(OR^f)₂) o un éster de fosfito (-O-P(OR^g)₂), -OSO₂NR_xR_y, con la condición de que al menos un R^f no sea H, y al menos un R^g no sea H.

En los compuestos de la presente invención de acuerdo con la fórmula I, si B es



15 donde R^h es arilo, aralquilo, alquilo, alquenilo o alquinilo entonces D es éster de fosfato (-O-P(O)(OR^f)₂) o un éster de fosfito (-O-P(OR^g)₂), en los que R^f y R^g son cada uno independientemente H, un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, que a su vez pueden estar sustituidos o sin sustituir. El sustituyente D de la Fórmula I es preferentemente un resto de éster de fosfato o de éster de fosfito, tal como -OPO(alquilo)₂, -OPO₂(alquilo), -OP(alquilo)₂, -OPO(alquilo).

20 Como se ha indicado anteriormente, en el caso de que B contenga un anillo de benceno, el sustituyente que contiene el resto D mencionado anteriormente, -CH₂-D, puede estar en cualquier ubicación del anillo de benceno con respecto a la posición del sustituyente -X₁-C(=O)-A, es decir, meta, orto o para con respecto a ello. La invención incluye la totalidad de tales isómeros posicionales.

25 Las selecciones entre el sustituyente X² son como se han descrito anteriormente. Como se ha mencionado anteriormente, en ciertos casos en los que A es un grupo alifático tal como metilo, X² puede ser un ácido carboxílico en el que se esterifica un alcohol o polifenol, tal como resveratrol o un análogo del mismo. Algunos análogos adecuados de resveratrol incluyen, pero no se limitan a, los compuestos que se describen por She Q-B *et al.* en Oncogene, volumen 22, pág. 2143-2150, 2003, y en la publicación de Roberti *et al.* en J. Med. Chem., volumen 46, pág. 3546-3554, 2003. Otros ejemplos preferentes de X² incluyen uno o más -OH, -OCH₃, o -F, en una o más posiciones no ocupadas por los sustituyentes que contienen los restos A y D. Otros ejemplos preferentes de X² incluyen -CH₃, y -C₂H₅.

35 Preferentemente, el compuesto de fórmula I se selecciona entre los siguientes: éster de 4-(dietoxi-fosforiloximetil)-fenilo del ácido 2-acetoxi-benzoico, éster de 3-(dietoxi-fosforiloximetil)-fenilo del ácido 2-acetoxi-benzoico, y fosfo-sulindac I, fosfo-sulindac II, fosfoflurbiprofeno, fosfoibuprofeno, fosfoaspirina I, fosfoaspirina II, y ácido fosfo-valproico, como se describe posteriormente en el presente documento.

40 Los compuestos anteriores son meramente ilustrativos de la Fórmula I y no se pretende que sean limitantes.

45 En un aspecto adicional, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, como se describe generalmente en el presente documento, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización específica, la composición es útil en el tratamiento de enfermedades humanas y animales relacionadas con la inflamación que incluyen, pero no se limitan a, neoplasias y cáncer, enfermedades reumáticas tales como artritis reumatoide y síndrome de Sjogren; enfermedades cardiovasculares, tales como enfermedad arterial coronaria, enfermedad vascular periférica e hipertensión; enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer y sus variantes o enfermedades cerebrovasculares; y enfermedades autoinmunes tales como lupus eritematoso; y otras afecciones caracterizadas por inflamación crónica de órganos tales como el pulmón,

50 tal como bronquitis crónica o los senos nasales, tal como sinusitis crónica; enfermedades cardiovasculares, por ejemplo, enfermedad arterial coronaria, enfermedad vascular periférica e hipertensión; enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer y sus variantes o enfermedades cerebrovasculares; y enfermedades autoinmunes tales como lupus eritematoso; otras afecciones caracterizadas por inflamación crónica

de órganos tales como el pulmón, tal como bronquitis crónica o los senos nasales, tal como sinusitis crónica; y diversas enfermedades neoplásicas y preneoplásicas, por ejemplo, hipertrofia prostática benigna, cáncer de próstata, adenomas de colon y cáncer de colon, cáncer de pulmón, linfomas y leucemias.

- 5 Tales composiciones pueden comprender uno o más agentes farmacéuticos distintos además de los uno o más compuestos de la invención.

En otra realización, la divulgación se refiere a un método para inhibir la inflamación, en particular la inflamación crónica en un sujeto con necesidad del mismo por administración al sujeto de una cantidad del compuesto o la composición de la presente invención eficaz para inhibir la inflamación. El sujeto puede ser un paciente humano o animal.

15 Se ha de entender que para cada una de las clases y subclases descritas anteriormente y en el presente documento, una cualquiera o más apariciones de alifático y heteroalifático pueden estar independientemente sustituidas o sin sustituir, ser cíclicas o acíclicas, lineales o ramificadas y una cualquiera o más apariciones de arilo, heteroarilo, cicloalifático, cicloheteroalifático pueden estar sustituidas o sin sustituir.

20 Algunos de los compuestos anteriores pueden comprender uno o más centros asimétricos, y de ese modo pueden existir en diversas formas isoméricas, por ejemplo, estereoisómeros y/o diastereómeros. De ese modo, los compuestos de la invención o las composiciones farmacéuticas de los mismos pueden estar en forma de un enantiómero, diastereómero o isómero geométrico individual, o pueden estar en forma de una mezcla de estereoisómeros. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención son compuestos enantioméricamente puros. En ciertas otras realizaciones, se proporcionan mezclas de estereoisómeros o diastereómeros. Además, cuando los compuestos de la invención existen en formas tautoméricas, se incluye cada tautómero en el presente documento.

30 Además, ciertos compuestos, como se describen en el presente documento, pueden tener uno o más dobles enlaces que pueden existir en forma del isómero Z o E, a menos que se indique otra cosa. La invención incluye además los compuestos en forma de isómeros individuales básicamente libres de otros isómeros y alternativamente, en forma de mezclas de diversos isómeros, por ejemplo, mezclas racémicas de estereoisómeros. Además de los compuestos mencionados anteriormente por sí mismos, la presente invención también incluye derivados farmacéuticamente aceptables de estos compuestos y composiciones que comprenden uno o más compuestos de la invención y uno o más excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables.

35 De ese modo, la invención se refiere a los compuestos mencionados anteriormente para su uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la inflamación.

40 De ese modo, en una realización específica, la divulgación se refiere a un método para obtener una composición farmacéutica, que comprende formular los compuestos de la presente invención en una composición que comprende el compuesto de la presente invención y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. La invención se refiere además a los usos del compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento.

Composiciones

45 Como se ha discutido anteriormente, la presente invención proporciona nuevos compuestos que tienen propiedades biológicas útiles para el tratamiento de cualquiera de diversas afecciones o enfermedades caracterizadas generalmente por inflamación anómala, o la profilaxis en los casos en los que esté presente riesgo de aparición de tales afecciones o enfermedades. Además, se ha identificado recientemente que ciertos compuestos conocidos en la técnica tienen una actividad asimismo útil en la profilaxis o el tratamiento de inflamación anómala, y la invención también se refiere a composiciones antiinflamatorias que comprenden tales compuestos.

50 Por consiguiente, en otro aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas, que comprenden uno cualquiera de los compuestos que se describen en el presente documento (o un profármaco, sal farmacéuticamente aceptable u otro derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos), y comprenden opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, estas composiciones comprenden opcionalmente además uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, un compuesto de la presente invención se puede administrar a un paciente con necesidad del mismo en combinación con la administración de uno o más agentes terapéuticos distintos. Por ejemplo, los agentes terapéuticos adicionales para la administración o inclusión conjunta en una composición farmacéutica con un compuesto de la presente invención pueden ser un agente antiinflamatorio aprobado, o puede ser uno cualquiera de diversos agentes que han conseguido la aprobación de la Administración de Alimentos y Fármacos que finalmente obtienen la aprobación para el tratamiento de cualquier trastorno relacionado con la inflamación. Tales agentes terapéuticos adicionales también se pueden proporcionar para estimular la fijación como diana de los compuestos de la invención a un sitio deseado de tratamiento, o pueden aumentar su estabilidad, disminuir su semivida, etc. También se ha de entender que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre para el tratamiento o, cuando sea apropiado, en forma de un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos. De acuerdo con la presente invención, un

derivado farmacéuticamente aceptable incluye, pero no se limita a, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, sales de tales ésteres, o un profármaco u otro aducto o derivado de un compuesto de la presente invención que tras la administración a un paciente con necesidad es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto como se describe de otro modo en el presente documento, o un metabolito o residuo del mismo.

5 Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que son, dentro del ámbito del juicio médico razonable, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similar, y correlacionan con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables de aminas, ácidos carboxílicos, y otros tipos de compuestos, se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, S.M. Berge, *et al.* describen sales farmacéuticamente aceptables con detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977). Las sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos de la invención, o de forma separada por reacción de una función de base libre o ácido libre con un reactivo adecuado, como se describe en términos generales posteriormente. Por ejemplo, una función de base libre puede reaccionar con un ácido adecuado. 10 Además, cuando los compuestos de la invención portan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales metálicas tales como sales de metal alcalino, por ejemplo sales de sodio o potasio; y sales de metal alcalinotérreo, por ejemplo sales de calcio o magnesio. Algunos ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son las sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros métodos usados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Algunas sales de metal alcalino o alcalinotérreo representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Algunas sales farmacéuticamente 25 aceptables adicionales incluyen, cuando sea apropiado, cationes amonio, amonio cuaternario, y de amina no tóxicos formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquil inferior sulfonato y aril sulfonato.

Además, como se usa en el presente documento, la expresión "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a ésteres que se hidrolizan *in vivo* e incluyen los que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto precursor o una sal del mismo. Algunos grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, los obtenidos a partir de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente ácidos alcanóicos, alquenoicos, cicloalcanoicos y alcanodioicos, en los que de forma ventajosa cada resto alquilo o alquenoilo no tiene más de 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos de ésteres particulares incluyen formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos. 35 40

Como se ha descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden además un vehículo farmacéuticamente aceptable que, como se usa en el presente documento, incluye todos y cada uno de los disolventes, diluyentes u otro vehículo líquido, adyuvantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulgentes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, que son adecuados para la forma de dosificación particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, decimosexta edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) desvela diversos vehículos usados en la formulación de composiciones farmacéuticas y técnicas conocidas para la preparación de los mismos. Excepto en la medida en que cualquier medio de vehículo convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, tal como produciendo cualquier efecto biológico indeseable o interactuando de otro modo de forma perjudicial con cualquier otro componente de la composición farmacéutica, se contempla que su uso esté dentro del ámbito de la presente invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo, aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de tamponamiento tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua exenta de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como lauril sulfato sódico y estearato de magnesio, así como también pueden estar presentes en la composición agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes, de acuerdo con el juicio del formulador. 45 50 55 60 65

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes de solubilización y emulgentes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, los aceites de semilla de algodón, maní (cacahuete), maíz, germen, oliva, ricino, y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y las mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulgentes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, y agentes perfumantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión o humectación y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer, solución de cloruro sódico U.S.P. e isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites estériles no volátiles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite no volátil insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o por incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, a menudo es deseable ralentizar la absorción del fármaco de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede conseguir mediante el uso de una suspensión líquida o un material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La tasa de absorción del fármaco depende entonces de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retrasada de una forma de fármaco administrada por vía parenteral se consigue por disolución o suspensión del fármaco en un vehículo de aceite. Las formas inyectables de liberación prolongada se preparan por formación de matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la proporción del fármaco con respecto al polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la tasa de liberación de fármaco. Algunos ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de liberación prolongada también se preparan por captura del fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Composiciones para suministrar el agente directamente al colon - por ejemplo, píldoras de las que se libera el agente activo en el colon mediante un mecanismo dependiente de pH u otro mecanismo que asegura el suministro exclusivo o predominante en el colon de dicho compuesto, supositorios, enemas y otros medios para suministro en el colon.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que se pueden preparar por mezcla de los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y por lo tanto se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen, pero no se limitan a, cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas de dosificación oral sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable inerte tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos, y carbonato sódico, e) agentes de retardo de solución tales como parafina, f) aceleradores de absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico, y las mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes de tamponamiento.

También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina de relleno blando y duro usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos se pueden preparar con revestimientos y carcasas tales como revestimientos entéricos y otros

revestimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que libera el ingrediente o ingredientes activos únicamente, o preferentemente, en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una forma retrasada. Algunos ejemplos de composiciones de incrustación que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina de relleno blando y duro usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos se pueden preparar con revestimientos y carcasas tales como revestimientos entéricos, revestimientos de control de liberación y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa y almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como en la práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para la formación de comprimidos y otros adyuvantes para la formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes de tamponamiento. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que libera el ingrediente o ingredientes activos únicamente, o preferentemente, en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una forma retrasada. Algunos ejemplos de composiciones de incrustación que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, sustancias poliméricas y ceras.

La presente invención incluye formulaciones tópicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención. La expresión "formulación tópica farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, significa cualquier formulación que sea farmacéuticamente aceptable para la administración intradérmica de un compuesto de la invención por aplicación de la formulación a la epidermis. En ciertas realizaciones de la invención, la formulación tópica comprende un sistema de vehículo. Algunos vehículos farmacéuticamente eficaces incluyen, pero no se limitan a, disolventes (por ejemplo, alcoholes, polialcoholes, agua), cremas, lociones, pomadas, aceites, emplastos, liposomas, polvos, emulsiones, microemulsiones, y soluciones tamponadas (por ejemplo, solución salina hipotónica o tamponada) o cualquier otro vehículo conocido en la técnica para la administración de compuestos farmacéuticos por vía tópica. Se proporciona una lista más completa de vehículos conocidos en la técnica por referencia a textos que son convencionales en la técnica, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16^a edición, 1980 y 17^a edición, 1985, ambos publicados por Mack Publishing Company, Easton, Pa. En ciertas otras realizaciones, las formulaciones tópicas de la invención pueden comprender excipientes. Se puede usar cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable conocido en la técnica para preparar las formulaciones tópicas farmacéuticamente aceptables de la invención. Algunos ejemplos de excipientes que se pueden incluir en las formulaciones tópicas de la invención incluyen, pero no se limitan a, conservantes, antioxidantes, hidratantes, emolientes, agentes de tamponamiento, agentes de solubilización, otros agentes de penetración, protectores de piel, tensioactivos, y propulsores, y/o agentes terapéuticos adicionales usados en combinación con el compuesto de la invención. Algunos conservantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, alcoholes, aminos cuaternarios, ácidos orgánicos, parabenos, y fenoles. Algunos antioxidantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido ascórbico y sus ésteres, bisulfito sódico, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, tocoferoles, y agentes quelantes tales como AEDT y ácido cítrico. Algunos hidratantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, glicerina, sorbitol, polietilenglicoles, urea, y propilenglicol. Algunos agentes de tamponamiento adecuados para su uso con la invención incluyen, pero no se limitan a, tampones de ácido cítrico, clorhídrico, y láctico. Algunos agentes de solubilización adecuados incluyen, pero no se limitan a, cloruros de amonio cuaternario, ciclodextrinas, benzoato de bencilo, lecitina, y polisorbatos. Algunos protectores de la piel adecuados que se pueden usar en las formulaciones tópicas de la invención incluyen, pero no se limitan a, aceite de vitamina E, alatoína, dimeticona, vaselina, y óxido de cinc.

En ciertas realizaciones, las formulaciones tópicas farmacéuticamente aceptables de la invención comprenden al menos un compuesto de la invención y un agente de potenciación de penetración. La selección de la formulación tópica dependerá de varios factores, incluyendo la afección que se va a tratar, las características fisicoquímicas del compuesto de la invención y otros excipientes presentes, su estabilidad en la formulación, el equipo de fabricación disponible, y las restricciones de coste. Como se usa en el presente documento, la expresión "agente de potenciación de penetración" significa un agente capaz de transportar un compuesto farmacológicamente activo a través de la capa córnea y a la epidermis o la dermis, preferentemente, con poca o ninguna absorción sistémica. Se ha evaluado una amplia diversidad de compuestos en cuanto a su eficacia en la potenciación de la tasa de penetración de fármacos a través de la piel. Véase, por ejemplo, Percutaneous Penetration Enhancers, Maibach H. I. y Smith H. E. (eds.), CRC Press, Inc., Boca Raton, Fla. (1995), que estudia el uso y ensayo de diversos potenciadores de penetración de la piel, y Buyuktimkin *et al.*, Chemical Means of Transdermal Drug Permeation Enhancement in Transdermal and Topical Drug Delivery Systems, Gosh T. K., Pfister W. R., Yum S. I. (Eds.), Interpharm Press Inc., Buffalo Grove, Ill. (1997). En ciertas realizaciones a modo de ejemplo, los agentes de penetración para su uso con la invención incluyen, pero no se limitan a, triglicéridos (por ejemplo, aceite de soja), composiciones de aloe (por ejemplo, gel de aloe vera), alcohol etílico, alcohol isopropílico, octoilfenilpolietilenglicol, ácido oleico, polietilenglicol 400, propilenglicol, N-decilmethylsulfóxido, ésteres de ácidos grasos (por ejemplo, miristato de isopropilo, laurato de metilo, monooleato de glicerol, y monooleato de propilenglicol) y N-metil pirrolidona.

En ciertas realizaciones, las composiciones pueden estar en forma de pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalaciones o parches. En ciertas realizaciones a modo de ejemplo, las formulaciones de las composiciones de acuerdo con la invención son cremas, que además pueden contener ácidos grasos saturados o insaturados tales como ácido esteárico, ácido palmítico, ácido oleico, ácido palmitoleico, alcoholes cetílico u oleílico, siendo particularmente preferente el ácido esteárico. Las cremas de la invención también pueden contener un tensioactivo no iónico, por ejemplo, polioxi-40-estearato. En ciertas realizaciones, el componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario que se pueda requerir. También se contempla que las formulaciones oftálmicas, gotas para los oídos, y gotas oculares estén dentro del ámbito de la presente invención. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar el suministro controlado de un compuesto al cuerpo. Tales formas de dosificación se preparan por disolución o dispersión del compuesto en un medio apropiado. Como se ha discutido anteriormente, también se pueden usar agentes de potenciación de penetración para aumentar el flujo del compuesto través de la piel. La tasa se puede controlar mediante la provisión de una membrana de control de tasa o mediante la dispersión del compuesto en una matriz o gel de polímero.

También se ha de entender que los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular y emplear en terapias de combinación, es decir, los compuestos y las composiciones farmacéuticas se pueden formular con o administrar simultáneamente con, antes de, o después de, uno o más compuestos terapéuticos o procedimientos médicos deseados distintos. La combinación particular de terapias (compuestos terapéuticos o procedimientos) a emplear en el régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de los compuestos terapéuticos y/o procedimientos deseados y el efecto terapéutico deseado que se quiere conseguir. También se ha de entender que las terapias empleadas pueden conseguir un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un compuesto de la invención se puede administrar simultáneamente con otro agente antiinflamatorio), o pueden conseguir efectos diferentes (por ejemplo, control de cualquier efecto adverso).

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden además uno o más ingredientes terapéuticamente activos adicionales (por ejemplo, antiinflamatorio y/o paliativo). Para los fines de la invención, el término "*paliativo*" se refiere a un tratamiento que se centra en el alivio de los síntomas de enfermedad y/o los efectos secundarios de un régimen terapéutico, pero que no es curativo. Por ejemplo, el tratamiento paliativo incluye analgésicos, medicaciones antináuseas y fármacos contra la enfermedad.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención se pueden unir covalentemente o no covalentemente, por ejemplo, a polietilenglicol u otras moléculas similares para hacerlos adecuados para la administración al paciente en una de las formas que se han descrito anteriormente o usando nanodispositivos. Alternativamente, los compuestos de la presente invención se pueden formular usando los principios de la nanociencia para optimizar su aplicación terapéutica.

Usos y métodos de tratamiento

Como se ha discutido anteriormente, ciertos compuestos que se describen en el presente documento exhiben actividad generalmente como inhibidores de inflamación, entendiéndose la inflamación como se describe en el presente documento en "ANTECEDENTES DE LA INVENCION." De ese modo, en ciertas realizaciones, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de cualquiera de diversas afecciones o enfermedades en las que la inflamación, en particular la inflamación crónica, es la causa de o está relacionada con el inicio o aparición continuada de una enfermedad o afección, tal como, pero no limitada a enfermedades reumáticas tales como artritis reumatoide y síndrome de Sjogren; enfermedades cardiovasculares, por ejemplo, enfermedad arterial coronaria, enfermedad vascular periférica e hipertensión; enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer y sus variantes o enfermedades cerebrovasculares; y enfermedades autoinmunes tales como lupus eritematoso; otras afecciones caracterizadas por inflamación crónica de órganos tales como el pulmón, tal como bronquitis crónica o los senos nasales, tal como sinusitis crónica.

Por consiguiente, en otro aspecto de la invención, se proporcionan métodos para el tratamiento de trastornos relacionados con la inflamación que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I a un sujeto con necesidad de la misma. En ciertas realizaciones, se proporciona un método para el tratamiento de trastornos relacionados que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, a un sujeto con necesidad de la misma, en tales cantidades y durante tal tiempo como sea necesario para conseguir el resultado deseado.

La invención también se refiere al uso de cualquier compuesto de Fórmula (I) para la preparación de un medicamento para la administración a un paciente humano o animal con necesidad del mismo, para inhibir o bloquear la inflamación. Tales compuestos se administran preferentemente una vez se ha diagnosticado en el paciente una enfermedad relacionada con la inflamación o una afección inflamatoria que puede predisponer a enfermedad, opcionalmente en combinación con otros agentes antiinflamatorios u otros agentes tales como los que mantienen los niveles terapéuticos de los compuestos en el cuerpo. Los compuestos de la invención también se

pueden administrar después de que se hayan intentado y hayan fallado otras terapias, y se pueden administrar profilácticamente.

5 En ciertas realizaciones, los usos y métodos de la invención implican la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o de un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto (que incluye, pero no se limita a, un ser humano o un animal, incluyendo ganado, animales domesticados o animales de zoo) con necesidad del mismo.

10 Se ha de entender que los compuestos y las composiciones de acuerdo con el método de la presente invención se pueden administrar usando cualquier cantidad y cualquier ruta de administración eficaz para el tratamiento de afecciones o enfermedades en los que la antiinflamación o las actividades relacionadas desempeñan un papel terapéuticamente útil. De ese modo, la expresión "cantidad eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad suficiente de un agente para inhibir la inflamación y para exhibir un efecto terapéutico. La cantidad exacta requerida variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, edad, y estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente terapéutico particular, su modo de administración, y similares. Los compuestos de la invención se formulan preferentemente en una forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La expresión "forma de dosificación unitaria", como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad físicamente discreta del agente terapéutico apropiado para el paciente que se va a tratar. Sin embargo, se ha de entender que el uso diario total de los compuestos y las composiciones de la presente invención se decidirá por el médico asistente dentro del ámbito del juicio médico razonable. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz para cualquier paciente u organismo particular dependerá de diversos factores que incluyen el trastorno que se va a tratar y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, la ruta de administración, y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en la técnica médica.

30 Además, después de la formulación con un vehículo farmacéuticamente aceptable apropiado en una dosificación deseada, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar a seres humanos u otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (en forma de polvos, pomadas, o gotas), bucal, en forma de una pulverización oral o nasal, o similar, dependiendo de la ubicación y la extensión de la enfermedad que se va a tratar. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden administrar por vía parenteral con niveles de dosificación de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, o de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal de sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado. En otras realizaciones, los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral o rectal con niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, o de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal de sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

40 También se ha de entender que se pueden administrar a un sujeto dosificaciones inferiores a 0,001 mg/kg o superiores a 50 mg/kg (por ejemplo 50-100 mg/kg). En ciertas realizaciones, los compuestos se administran por vía oral o parenteral.

45 **Kit de tratamiento**

En otras realizaciones, la presente invención se refiere a un kit para llevar a cabo de forma conveniente y eficaz los métodos de acuerdo con la presente invención. En general, el envase o kit farmacéutico comprende uno o más contenedores llenos con uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas de la invención. Tales kits son especialmente adecuados para el suministro de formas orales sólidas tales como comprimidos o cápsulas.

50 Tal kit incluye preferentemente diversas dosificaciones unitarias, y también puede incluir una tarjeta que tenga las dosificaciones orientadas en el orden de su uso pretendido. Si se desea, se puede proporcionar una ayuda de memoria, por ejemplo en forma de números, letras, u otras marcas o con la inserción de un calendario, que designe los días de la programación del tratamiento en el que se pueden administrar las dosificaciones. Alternativamente, se pueden incluir dosificaciones de placebo, o suplementos dietéticos de calcio, en una forma similar o distinta a las dosificaciones de las composiciones farmacéuticas, para proporcionar un kit en el que se tome una dosificación cada día. Opcionalmente asociado a tal contenedor o contenedores puede haber una notificación en la forma prescrita por la agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, notificación que refleje la aprobación por parte de la agencia de la fabricación, uso o venta para administración humana.

60 Los ejemplos representativos que siguen a continuación se pretende que ayuden a ilustrar la invención, y no se pretende, o no se debería interpretar, que limiten el ámbito de la invención. De hecho, diversas modificaciones de la invención y numerosas realizaciones adicionales de la misma, además de las que se muestran y se describen en el presente documento, serán evidentes para los expertos en la materia a partir de los contenidos completos del presente documento, incluyendo los ejemplos que siguen a continuación y las referencias a la bibliografía científica y de patente que se cita en el presente documento.

65 Los siguientes ejemplos contienen importante información adicional, muestras a modo de ejemplo y directrices que

se pueden adaptar a la práctica de la presente invención en sus diversas realizaciones y los equivalentes de la misma.

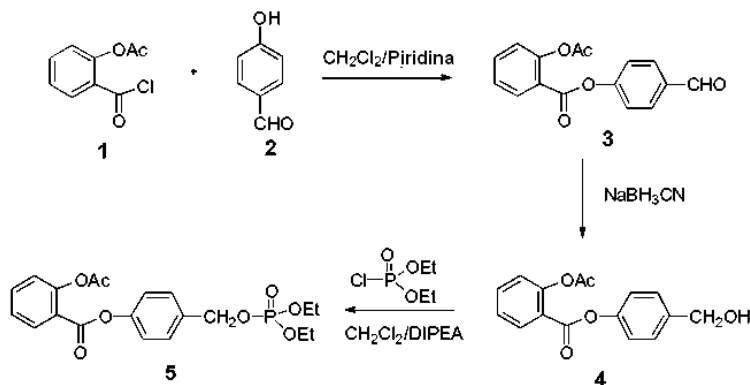
Ejemplos

5

Ejemplo 1. Método de síntesis

Se siguió el siguiente esquema de reacción para obtener el Compuesto 5 (*para*-fosfoaspirina) de la presente invención mostrado a continuación. El Compuesto 5 se sintetizó partiendo de cloruro de O-Acetilsaliciloilo (1) y 4-hidroxibenzaldehído (2) en tres etapas, como se muestra a continuación.

10



En este esquema, -OEt representa $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ -.

15

Etap 1: preparación del Compuesto 3: a una solución enfriada previamente ($0\text{ }^\circ\text{C}$) de 4-hidroxibenzaldehído (2, 1,04 g, 8,49 mmol) en diclorometano (10 ml) y piridina (4,16 ml, 50 mmol) se añadió cloruro de O-acetilsaliciloilo (1, 1,98 g, 10 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) gota a gota entre 0 - $5\text{ }^\circ\text{C}$. La temperatura de la mezcla de reacción se aumentó lentamente hasta la temperatura ambiente y se mantuvo durante una noche. En este punto, el análisis por TLC de la mezcla de reacción mostró la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se lavó con agua (25 ml), seguido de HCl 1 N (25 ml) y a continuación finalmente con NaHCO_3 acuoso. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El peso en bruto del aceite fue 2,35 g (97 %).

20

Etap 2: preparación del Compuesto 4: a una solución enfriada previamente ($0\text{ }^\circ\text{C}$) del compuesto 3 (2,3 g, 8,1 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) y ácido acético (2,5 ml) se añadió cianoborohidruro sódico (253 mg, 4 mmol) en dos porciones. La temperatura de la reacción se aumentó lentamente hasta la temperatura ambiente en 30 minutos. En este punto, el análisis por TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 25 ml), seguido de bicarbonato sódico acuoso saturado (25 ml) y a continuación finalmente con solución salina saturada. Se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El peso en bruto del sólido fue 1,95 g (83 %).

25

Etap 3: preparación de éster de 4-(dietoxi fosforiloximetil)-fenilo del ácido 2-Acetoxi-benzoico (5): a una solución de alcohol (4, 1,9 g, 6,64 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) y diisopropiletilamina (2,2 ml, 13,28 mmol) se añadió clorofosfato de dietilo (2,5 ml, 17,26 mmol) gota a gota, seguido de DMAP (25 mg) en forma de un sólido. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. En este punto, el análisis por TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna usando hexano: acetato de etilo (60:40). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron para dar un sólido que se trituró con hexano caliente varias veces para dar 690 mg del compuesto del título puro (25 %) en forma de un sólido.

35

40

Para confirmar la pureza y la identidad del compuesto 5 de la presente invención, se llevaron a cabo análisis por TLC y RMN ^1H . El perfil de RMN se muestra en la Figura 1.

Compuestos basados en AINE. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) comprenden un grupo de compuestos estructuralmente y, hasta cierto punto, funcionalmente diversos con casi 50 compuestos individuales aprobados para el tratamiento de pacientes con diversas enfermedades inflamatorias. Todos ellos tienen efecto analgésico, antipirético y antiinflamatorio. Algunos de ellos, tales como el ácido acetilsalicílico (aspirina), han demostrado tener efecto frente a enfermedades relacionadas con la inflamación tales como enfermedades reumáticas, cardiovasculares, neurodegenerativas y cáncer, siendo este efecto terapéutico como, por ejemplo, en la artritis reumatoide, o preventivo como, por ejemplo, en cáncer, enfermedad arterial coronaria o enfermedad de Alzheimer.

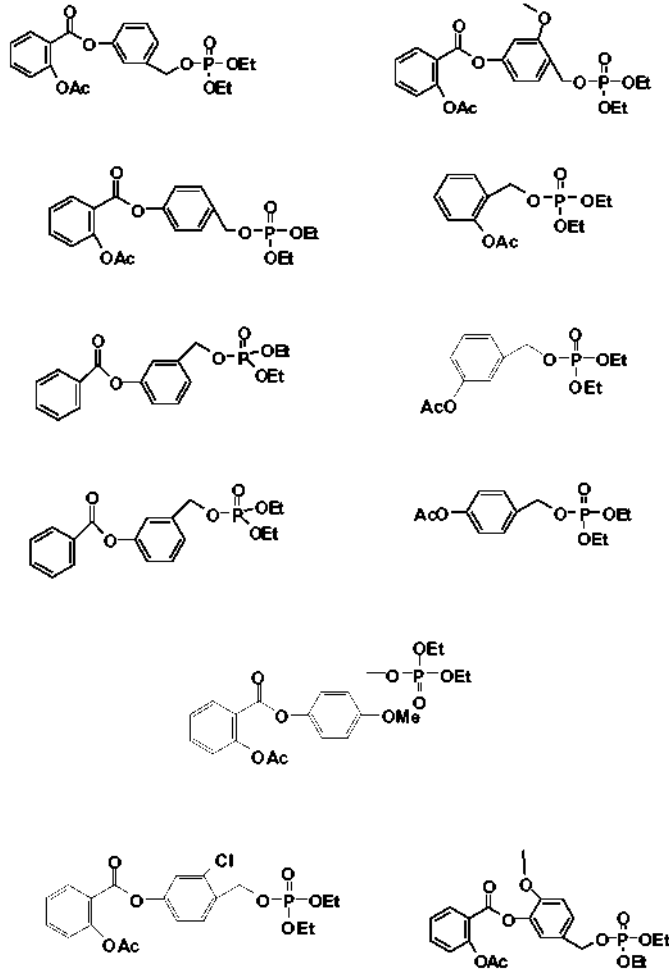
45

50

En líneas generales, los AINE se pueden categorizar en los siguientes grupos químicos: salicilatos, ácidos arilalcanoicos (por ejemplo, sulindac), ácidos 2-arylpropiónicos (profenos), ácidos N-arilantranílicos (ácidos fenámicos), derivados de pirazolidina, oxicams, y sulfonamidas. La mayoría de los AINE disponibles son susceptibles de derivatización como se describe en el presente documento usando métodos fácilmente disponibles y conocidos por los expertos habituales en la materia.

Los siguientes son ejemplos de varios AINE derivatizados de acuerdo con ciertas realizaciones de la invención.

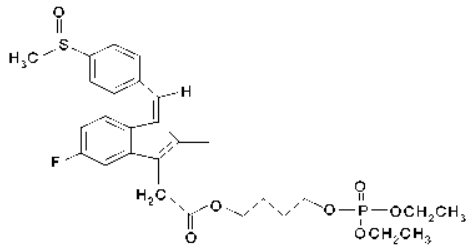
10 Los siguientes compuestos se han sintetizado de forma similar.



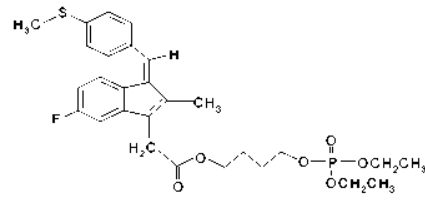
15 Nota: -OEt representa CH₃CH₂O-.asdfad

Se sintetizaron dos derivados de sulindac (ácido 2-[6-fluoro-2-metil-3-[(4-metilsulfinilfenil)metiliden]inden-1-il]-acético). Se denominan fosfo-sulindac I y fosfosulindac II, respectivamente. Sus estructuras son:

20



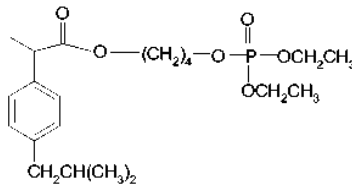
Fosfo-sulindac I



Fosfo-sulindac II

y sus respectivos perfiles de RMN ¹H se muestran en la Figura 1.

5 Se sintetizó un derivado de ibuprofeno y se denominó fosfo-ibuprofeno. Su estructura es:

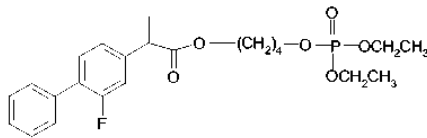


Fosfo-ibuprofeno

y su perfil de RMN ¹H se muestra en la Figura 1.

10

Se sintetizó un derivado de flurbiprofeno y se denominó fosfo-flurbiprofeno. Su estructura es:

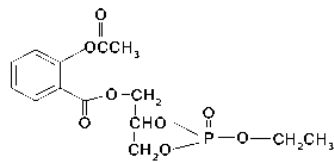


Fosfo-flurbiprofeno

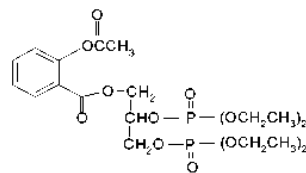
15 y su perfil de RMN ¹H se muestra en la Figura 1.

Se sintetizaron dos derivados de aspirina. Se denominan glicero-fosfo-aspirina I y glicero-fosfo-aspirina II, respectivamente. Sus estructuras se muestran a continuación, y sus respectivos perfiles de RMN ¹H se muestran en la Figura 1.

20

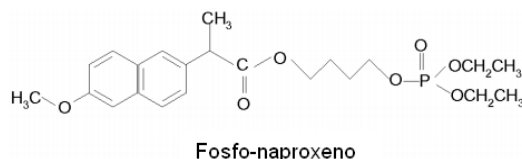


Glicero-fosfo-aspirina I



Glicero-fosfo-aspirina II

A continuación se muestra un derivado de naproxeno



EJEMPLO 4 Seis nuevos compuestos basados en AINE tienen una potencia antineoplásica significativamente mejorada en comparación con sus compuestos precursores

5 Seis compuestos basados en cuatro AINE representativos, aspirina (2 derivados que difieren en el conector), ibuprofeno, flurbiprofeno y sulindac (2 derivados, que difieren en la estructura del resto de sulindac) se sintetizaron siguiendo la metodología de de Penning *et al.* (Penning TD, Talley JJ, Bertenshaw SR, Carter JS, Collins PW, Docter S, *et al.* Synthesis and biological evaluation of the 1,5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (SC-58635, celecoxib). J Med Chem 1997;40:1347-65.) y los métodos que se describen en el presente documento. Sus estructuras y sus perfiles de RMN se han mostrado anteriormente.

15 Se adquirieron AINE convencionales en Sigma (St Louis, MO). Se examinaron estos seis compuestos para sus propiedades antineoplásicas, determinadas en células humanas cultivadas obtenidas a partir de cánceres de colon, mama y páncreas.

20 **Cultivo celular:** se hicieron crecer líneas de células de cáncer de mama (MCF-7 y MDA-MB 231), colon (HT-29, y SW-480) y pancreático (MIA PaCa-2 y BxPC-3) (Colección Americana de Cultivos Tipo, Manassas, VA) en forma de monocapas en el medio específico sugerido por la Colección Americana de Cultivos Tipo y complementado con suero de ternera fetal al 10 % (Mediatech, Herndon, VA), penicilina (50 U/ml) y estreptomycin (50 µg/ml; Life Technologies, Grand Island, NY). Las células se incubaron a 37 °C en CO₂ al 5 %. Las células se sembraron a 5,5 x 10⁴ células/cm², se dejó que se unieran durante una noche, y a la mañana siguiente las células se trataron con cada uno de los compuestos de ensayo. Las células MCF-7 son receptor de estrógenos positivo y las células MDA-MB231 son receptor de estrógenos negativo.

30 **Ensayo de viabilidad celular:** los presentes inventores usaron un ensayo basado en la reducción del colorante bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT), que se determinó de acuerdo con el protocolo del fabricante (Promega, Madison, WI, USA).

Ensayo de proliferación celular: para determinar la proliferación celular, los presentes inventores midieron la incorporación de 5-bromo-2'-desoxiuridina (BrdU) en el ADN celular recién sintetizado, siguiendo las instrucciones del fabricante (BD Biosciences, San Jose, CA).

35 **Tinción con anexina V y yoduro de propidio (PI):** las células se sembraron con la densidad de 1 x 10⁵ células/pocillo y se trataron durante 24 h con diversas concentraciones de cada compuesto o volúmenes equivalentes de DMSO. En resumen, después de la incubación con los compuestos de ensayo, las células se tripsinizaron y se tiñeron con anexina V-FITC (Invitrogen) y PI (0,5 mg/ml). Después de incubación a temperatura ambiente durante 15 min en la oscuridad, se analizaron las intensidades de fluorescencia de anexina V-FITC y PI mediante FACScaliber (BD Bioscience). Las células anexina V (+)/PI (-) están en apoptosis temprana, las células anexina V (+)/PI (+) están en apoptosis tardía (necrosis secundaria), y las células anexina V (-)/PI (+) son células necróticas.

45 **Determinación de la distribución de la fase del ciclo celular (ensayo de incorporación de PI):** las células se sembraron en placas de cultivo y se trataron durante 24 h con diversas concentraciones de cada compuesto o volúmenes equivalentes de DMSO. Después del tratamiento, las células se tripsinizaron y se fijaron en etanol al 70 % durante 1 h sobre hielo, se tiñeron con PI (50 µg/ml) y ARNsa A (4 U/ml) durante 30 min y se sometieron a análisis de citometría de flujo para determinación de su distribución en las fases del ciclo celular.

50 El efecto de los seis compuestos y sus AINE precursores en seis líneas celulares de cáncer humano se resume en la Tabla 1, que muestra los valores de CI₅₀ (µM) de 24 h de los derivados de AINE en las líneas celulares de cáncer humano. Los seis compuestos mostraron una potencia mejorada en la inhibición del crecimiento celular en comparación con sus correspondientes AINE convencionales. La mejora de la potencia varió entre > 6 y > 63 veces (los presentes inventores fueron incapaces de obtener un valor de CI₅₀ preciso para la aspirina convencional, dada su solubilidad limitada).

Tabla 1: Cl_{50} 24 h, μM

Compuesto	MAMA		COLON		PANCREÁTICO	
	MCF-7	MDA-MB231	HT29	SW480	BxPG3	MIA-PaCa-2
Sulindac	1128	530	1173	900	489	1036
Fosfo-sulindac I	62	17	65	98	62	88
Proporción sulindac/PS I	18	31	18	9	8	12
Fosfo-sulindac II	38	18	70	73	32	92
Proporción sulindac/PS II	30	30	17	12	15	11
Flurbiprofeno	1433	823	1670	1216	825	1272
Fosfo-Flurbiprofeno	65	17	80	104	34	135
Proporción flurbiprofeno/PF	22	48	21	12	24	9
Ibuprofeno	1229	748	1554	1057	1064	1280
Fosfo-Ibuprofeno	79	28	82	75	53	104
Proporción Ibuprofeno/PI	16	27	19	14	20	12
Aspirina	> 2000	> 2000	3996	> 2000	> 2000	> 2000
Glicero-fosfo-aspirina I	32	199	54	169	63	303
Proporción aspirinal/GPA I	> 63	> 10	74	> 12	> 32	> 7
Glicero-fosfo-aspirina II	248	360	40	170	38	242
Proporción aspirinal/GPA II	> 8	> 6	100	> 12	> 12	> 8

Nota: GPA es una abreviatura de glicero-fosfo-aspirina

Para entender el mecanismo mediante el que estos compuestos inhiben el crecimiento celular, se evaluaron sus efectos en la cinética celular en células de cáncer de mama humano MDA-MB 231, en concreto la proliferación celular (es decir, la renovación celular), la muerte celular y el ciclo celular.

Como se resume en la siguiente Tabla 2, en las células MDA-MB 231, los seis compuestos, usado cada uno en su concentración Cl_{50} , a) inhibieron la proliferación celular entre un 6 % y un 50 % en comparación con los controles; (b) indujeron apoptosis tanto temprana como tardía, así como necrosis; y c) inhibieron la transición de fase del ciclo celular G_1 a S. En esta Tabla, los valores para la proliferación son el porcentaje de los valores de control correspondientes. Los de la apoptosis y necrosis se refieren al porcentaje de células en cada categoría con respecto a la población celular total, y se han de comparar con las células de control (tratadas solo con vehículo) (fila superior).

Tabla 2: efecto en la cinética celular de seis compuestos

Compuesto	Proliferación (% del control)	Apoptosis temprana (%)	Apoptosis tardía (%)	Necrosis (%)
Control	N/A	1,4	2,0	0,6
Fosfo-sulindac I	52	1,7	4,7	1,1
Fosfo-sulindac II	52	5,0	23,2	2,6
Fosfo-flurbiprofeno	42	5,3	20,6	1,7
Fosfo-ibuprofeno	50	7,4	43,2	5,6
Glicero-fosfo-aspirina I	94	4,8	3,2	0,3
Glicero-fosfo-aspirina II	52	2,4	2,2	0,4

Siguiendo metodologías idénticas que las descritas anteriormente para las células MDA-MB231, los presentes inventores determinaron el efecto de fosfo-sulindac I en la cinética celular de células de cáncer de colon humano SW480 y HT-29 por tratamiento de las mismas durante 24 h con fosfo-sulindac I usado en su Cl_{50} concentración de 24 h. En comparación con los controles sin tratar, fosfo-sulindac I con una concentración igual a su Cl_{50} para crecimiento en 24 h: inhibió la proliferación celular en un 72 % (de un 43 % de los controles a un 12 % en las células

tratadas con fosfo-sulindac I); indujo apoptosis (subtipos temprano y tardío combinados) en un 201 % (de un 6,6 % a un 20 %); indujo necrosis en 1350 % (de un 0,2 % a un 2,9 %) y bloqueó la transición de la fase del ciclo celular G1 a la S.

5 Ejemplo 5: fosfo-sulindac I inhibe el crecimiento de cáncer de colon *in vivo*

El efecto de fosfo-sulindac I en el crecimiento tumoral *in vivo* se evaluó en dos modelos animales de cáncer de colon, ratones APC^{Min/+} y xenoinjertos de cáncer de colon en ratones desnudos.

10 **Estudio en ratones APC^{Min/+}:** los ratones *Min* tienen una mutación de truncamiento en el gen *Apc* que les predispone al desarrollo de tumores gastrointestinales en el intestino delgado y el colon (Lipkin M, Yang K, Edelmann W, *et al.* Preclinical mouse models for cancer chemoprevention studies. *Ann N Y Acad Sci* 1999;889:14-9.). De numerosas formas importantes, este sistema de modelo representa un sistema experimental útil (y utilizado ampliamente) que recapitula las etapas pertinentes de la carcinogénesis de colon.

15 Se trataron ratones APC^{Min/+} C57BL/6J macho de once semanas de edad divididos en cuatro grupos de 10 ratones/grupo durante 4 semanas mediante administración forzada como sigue a continuación: el grupo 1 se trató con vehículo (aceite de maíz); y el grupo 2 se trató con 50 mg/kg/día de fosfo-sulindac I. Al final del tratamiento, en comparación con los controles tratados con vehículo, fosfo-sulindac I disminuyó el número de tumores en el intestino delgado en un 57,2 % ($p < 0,002$) (número de tumores intestinales en el grupo tratado con vehículo: $33,6 \pm 8,7$, y en los ratones tratados con fosfo-sulindac I: $19,4 \pm 12,0$), mientras que, de forma específica, en el colon la reducción mediante sulindac fue de un 61,8 % ($p < 0,02$) en comparación con los ratones tratados con vehículo (número de tumores de colon en el grupo tratado con vehículo: $1,6 \pm 0,8$, y en los ratones tratados con fosfo-sulindac I: $0,6 \pm 0,5$). Cabe señalar, como han mostrado los presentes inventores, que el sulindac convencional estimula la formación de tumores en el colon de ratones *Min* (Yang K, Fan K, Kurihara N, *et al.* Regional response leading to tumorigenesis after sulindac in small and large intestine of mice with *Apc* mutations. *Carcinogenesis* 2003;24(3):605-11). Los resultados de los presentes inventores documentan que P-S ejerce un profundo efecto inhibitorio en la carcinogénesis intestinal en ratones *Min* sin ningún signo manifiesto de toxicidad.

30 **Estudio de xenoinjerto en ratones desnudos:** se inocularon ratones desnudos hembra CByJ.Cg-Foxn1 (5-6 semanas de edad) por vía subcutánea en su costado derecho inferior con $1,5 \times 10^6$ células de cáncer de colon SW480 con un volumen de 100 μ l (que contenían matrigel al 50 % en PBS). Siete días después, los animales se dividieron aleatoriamente en dos grupos (8 ratones/grupo): el grupo 1 recibió vehículo (carboximetilcelulosa al 1 % (p/v)); el grupo 2 recibió 50 mg/kg/día de fosfo-sulindac I. Todos los fármacos se administraron en una solución de carboximetilcelulosa al 1 % (p/v) mediante alimentación forzada una vez al día (las concentraciones de fosfo-sulindac I y sulindac son equimolares). Los tumores se midieron dos veces a la semana con un microcalibre digital, y se calculó el volumen tumoral (TV) usando la fórmula: $TV = [L \times W \times (L + W/2) \times 0,56]$, donde $L =$ longitud y $W =$ anchura del tumor. Después de 14 días de tratamiento, los animales se sacrificaron, y los tumores se retiraron y se pesaron. El peso tumoral medio para el vehículo y el fosfo-sulindac I fueron $0,246 \pm 0,041$ y $0,097 \pm 0,018$ (valor medio \pm SEM), respectivamente, lo que indica una reducción en el peso tumoral de un 60 % ($p < 0,05$) por parte de fosfo-sulindac I. Cabe señalar que fosfo-sulindac I fue bien tolerado dado que no se observaron pérdida de peso ni otros signos de toxicidad a lo largo del período de tratamiento.

45 Sinergia entre difluorometilornitina (DFMO) y fosfo-sulindac

Los presentes inventores examinaron la sinergia potencial entre (DFMO) y fosfo-sulindac I. Un desarrollo significativo en la quimioprevención de combinación es el uso de sulindac más DFMO para prevenir cáncer de colon (Gerner *et al.* A comprehensive strategy to combat colon cancer targeting the adenomatous polyposis coli tumor suppressor gene. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1059:97-105; Gerner EW, Meyskens FL, Jr. Polyamines and cancer: old molecules, new understanding. *Nat Rev Cancer* 2004;4(10):781-92; Gerner EW, Meyskens FL, Jr., Goldschmid S, Lance P, Pelot D. Rationale for, and design of, a clinical trial targeting polyamine metabolism for colon cancer chemoprevention. *Amino Acids* 2007;33(2):189-95.). El fundamento para esta combinación es sencillo aunque bastante convincente: DFMO inhibe la enzima ornitina descarboxilasa, que cataliza la etapa limitante de la velocidad en la síntesis de poliamina, mientras que sulindac estimula la acetilación de poliamina y la exporta de la célula actuando sobre la enzima espermidina/espermina N¹-acetiltransferasa (SSAT). El resultado final es un nivel reducido de poliamina que conduce a la supresión del crecimiento de las células cancerosas. Un extenso ensayo clínico publicado recientemente demuestra que DFMO más sulindac redujeron la reaparición de todos los adenomas en un 69 % y de adenomas avanzados en un 92 % (Meyskens FL, McLaren CE, Pelot D, *et al.* Difluoromethylornithine Plus Sulindac for the Prevention of Sporadic Colorectal Adenomas: A Randomized Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. *Cancer Prevention Research* publicado en línea en primer lugar el 14 de abril de 2008 como 10.1158/1940-6207.CAPR-08-0042.).

65 Para evaluar la sinergia potencial entre fosfo-sulindac I y DFMO, los presentes inventores usaron células de cáncer de colon humano HT-29 y SW480 y emplearon las metodologías que se han descrito anteriormente. Como se muestra en la Figura 2A, en ambas células HT-29 y SW480, DFMO 5 mM y fosfo-sulindac I 40 μ M solos cada uno inhibieron con moderación el crecimiento celular en 48 h, pero su combinación fue más eficaz que la suma de los

dos: a) en las células HT-29 las reducciones en el número de células fueron: DFMO 14 %, P-S 41 %, ambos 84 %; y b) en las células SW480: DFMO 8 %, P-S 45 %, ambos 75 %. Examinados mediante isoblograma (Tallarida RJ, Porreca F, Cowan A. Statistical analysis of drug-drug and site-site interactions with isobolograms. Life Sci 1989;45(11):947-61), los efectos combinados de DFMO y P-S en el crecimiento celular representan una sinergia farmacológica.

Los presentes inventores examinaron a continuación el efecto de la sinergia entre los dos compuestos en los parámetros de la cinética celular. El análisis del ciclo celular demostró que la combinación de DFMO y fosfo-sulindac I mejora la magnitud del efecto (fase S: de un 13,6 % para cualquiera de los dos solos se reduce a un 2,9 % para ambos). Además, la combinación de DFMO y fosfo-sulindac I presentó una detención de la población de G1 de un 88 % en comparación con el 75 % de cualquiera de DFMO o fosfo-sulindac I solos (Figura 2B). Además, los presentes inventores examinaron si DFMO aumentaba la apoptosis inducida por fosfo-sulindac I en células de cáncer de colon. Después de 48 h de incubación con DFMO y fosfo-sulindac I, el porcentaje de células apoptóticas fue de un 38,4 % en comparación con un 8,7 % y un 16,5 % para DFMO y fosfo-sulindac I solos, respectivamente (Figura 2C). Cabe señalar que las concentraciones de ambos compuestos estaban por debajo de sus valores de Cl_{50} para crecimiento celular.

Una evidencia adicional de la sinergia entre los dos compuestos se proporciona mediante su efecto en los niveles de poliamina. Se conoce que el sulindac convencional reduce los niveles de poliamina en células de cáncer de colon (Yerushalmi *et al.* Role of polyamines in arginine-dependent colon carcinogenesis in Apc(Min) (+) mice. Mol Carcinog 2006;45(10):764-73.; Choi *et al.* Combination of 5-fluorouracil and N1,N11-diethylnorspermine markedly activates spermidine/spermine N1-acetyltransferase expression, depletes polyamines, and synergistically induces apoptosis in colon carcinoma cells. J Biol Chem 2005;280(5):3295-304; y Basuroy y Gerner. Emerging concepts in targeting the polyamine metabolic pathway in epithelial cancer chemoprevention and chemotherapy. J Biochem (Tokio) 2006;139(1):27-33). Fosfo-sulindac I disminuyó notablemente los niveles de espermidina (34 % de los valores de control) y espermina (9 % de los valores de control) en células SW480, sin afectar significativamente los de putrescina (91 % de los valores de control), la primera poliamina en su ruta biosintética (ornitina → putrescina → espermidina → espermina).

El efecto de fosfo-sulindac I en las poliaminas está mediado, al menos en parte, por la activación de SSAT por parte de fosfo-sulindac I. Se conoce que el sulindac convencional induce la actividad de SSAT (Babbar *et al.*, Cyclooxygenase-independent induction of apoptosis by sulindac sulfone is mediated by polyamines in colon cancer. J Biol Chem 2003;278(48):47762-75.). La incubación de células HT-29 y SW480 con fosfo-sulindac I 85 μ M durante 24 h conduce a aumentos de 3 y 4,4 veces la actividad de SSAT ($P < 0,05$ frente al control), respectivamente. Por otra parte, la incubación con sulindac condujo a un aumento de 1,5 y 2,5 veces la actividad de SSAT ($P < 0,05$ frente al control) en células HT-29 y SW480, respectivamente. El examen de la dependencia temporal de la inducción de SSAT en células SW480 expuestas a fosfo-sulindac I 85 μ M reveló después de 12 h de incubación, una inducción de 4 veces de SSAT en comparación con los controles tratados con vehículo, que continuó hasta un máximo de 5,5 veces de aumento después de 18 h de incubación (véase la Figura 4).

Efecto antiinflamatorio de fosfo-sulindac I; inhibición de la activación de NF- κ B

El efecto antiinflamatorio de fosfo-sulindac I se examinó por evaluación de su efecto en la activación del factor nuclear-kappa B (NF- κ B), un complejo proteico que es un factor de transcripción. NF- κ B se encuentra en casi todos los tipos de células animales y está implicado en las respuestas celulares a estímulos tales como estrés, citoquinas, radicales libres, irradiación ultravioleta, LDL oxidado, y antígenos bacterianos o virales (The Rel/NF-kappaB signal transduction pathway: introduction". Oncogene 18 (49): 6842-4). NF- κ B desempeña un papel clave en la regulación de la respuesta inmune a la infección. Consistente con este papel, la regulación incorrecta de NF- κ B se ha asociado a cáncer, enfermedades inflamatorias y autoinmunes, choque séptico, infección viral, y desarrollo inmune impropio. NF- κ B también se ha visto implicado en procesos de plasticidad sináptica y memoria (Albensi BC, Mattson MP (2000). "Evidence for the involvement of TNF and NF-kappaB in hippocampal synaptic plasticity". Synapse 35 (2): 151-9). En general, NF- κ B representa el control molecular principal de la inflamación. De interés adicional es el efecto de modulación de NF- κ B en el crecimiento celular y la inflamación, especialmente en el contexto del cáncer (Zhang Z, Rigas B. NF-kappaB, inflammation and pancreatic carcinogenesis: NF-kappaB as a chemoprevention target (revisión). Int J Oncol 2006;29(1): 185-92; Karin M, Greten FR. NF-kappaB: linking inflammation and immunity to cancer development and progression. Nat Rev Immunol 2005;5(10):749-59).

Los presentes inventores investigaron si fosfo-sulindac I tiene efecto en la activación de NF- κ B en células de cáncer de colon humano HT-29, usando ensayos de cambio de movilidad electroforética. Como también se demuestra en la Figura 3, los presentes inventores descubrieron que el tratamiento de células HT-29 con fosfo-sulindac I suprimió constitutivamente la actividad de NF- κ B de una forma dependiente de la concentración. Además, la activación de NF- κ B se indujo rápidamente por exposición a factor alfa de necrosis tumoral (TNF α) en células HT-29; sin embargo, una preincubación de 4 h con fosfo-sulindac I 80 μ M anuló este efecto).

Seguridad de fosfo-sulindac I

Los presentes inventores evaluaron la seguridad de fosfo-sulindac I por examen de su genotoxicidad mediante el ensayo de Ames y su toxicidad gastrointestinal u otra toxicidad llevando a cabo un estudio toxicológico en ratones.

5 Fosfo-sulindac I careció de genotoxicidad, como se demuestra mediante un ensayo de mutagenicidad llevado a cabo por el Laboratorio BioReliance (Rockville MD) que realiza tales ensayos en condiciones estandarizadas de Buenas Prácticas de Laboratorio de alta calidad. El potencial de mutagenicidad de fosfo-sulindac I se evaluó por medición de su capacidad para inducir mutaciones inversas en los sitios seleccionados de dos cepas de *Salmonella typhimurium* en presencia y ausencia de activación S9. Todos estos estudios fueron negativos para genotoxicidad.

15 Fosfo-sulindac I careció de toxicidad gastrointestinal en ratones; la toxicidad gastrointestinal es el efecto secundario principal de sulindac así como de la clase completa de AINE. Los presentes inventores evaluaron en ratones la toxicidad potencial de fosfo-sulindac I. Se trataron tres grupos, cada uno de los cuales consistía en 8 ratones C57BL/6J+/+ hembra de 6 semanas de edad, durante 5 días mediante alimentación forzada oral con cantidades equimolares de fosfo-sulindac I (317 mg/kg/día) o sulindac convencional (200 mg/kg/día). Los ratones se pesaron en el tiempo 0 y en los días 3 y 5. Los ratones que sobrevivieron al final del estudio se sometieron a eutanasia y a necropsia.

20 Los ratones tratados con fosfo-sulindac I y vehículo a) mantuvieron su peso (fosfo-sulindac I = $16,3 \pm 1,2 \rightarrow 15,7 \pm 1,2$; vehículo = $16,1 \pm 1,0 \text{ g} \rightarrow 15,7 \pm 1,2$, *valor medio \pm SD*); b) no mostraron ninguna evidencia de toxicidad gastrointestinal ni ninguna otra toxicidad; c) todos estaban vivos al final del estudio y parecían sanos; y d) la inspección del corazón, pulmones, bazo, riñón e hígado no mostró ninguna anomalía. Por el contrario, los ratones tratados con sulindac a) perdieron un 20 % de su peso ($16,3 \pm 1,2 \text{ g} \rightarrow 13,0 \pm 0,5 \text{ g}$; *valor medio \pm SD*); b) mostraron una mortalidad significativa: 75 % frente al 0 % para fosfo-sulindac I y vehículo (5 de los 8 ratones murieron: 1 en el día 2; 2 en el día 3; 2 en el día 4; y 1 en el día 5), y c) las necropsias revelaron toxicidad gastrointestinal superior con úlceras gástricas macroscópicamente evidentes en 3, hemorragia gástrica en 1, y perforación en 1. Los estómagos de los animales tratados con sulindac fueron mayores que los de los otros dos grupos y en algunos el hígado pareció hiperémico.

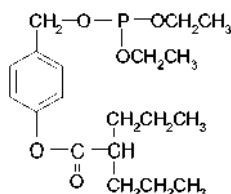
30 **Ejemplo 6: el ácido fosfovalproico inhibe el crecimiento de diversas líneas de células de cáncer humano con mayor potencia que el ácido al valproico convencional**

35 El ácido valproico (VPA) tiene uso clínico principalmente como anticonvulsivo y fármaco estabilizador del estado de ánimo, y en la actualidad se estudia ampliamente como potente agente anticancerígeno, especialmente después de descubrirse que inhibe la desacetilación de histonas (Abend NS, Dlugos DJ. Treatment of refractory status epilepticus: literature review and a proposed protocol. *Pediatr Neurol.* Junio de 2008;38(6):377-90; Oki Y, Issa JP. Review: recent clinical trials in epigenetic therapy. *Rev Recent Clin Trials.* Mayo de 2006; 1(2):169-82;

40 Barzman DH, Findling RL. Pharmacological treatment of pathologic aggression in children. *Int Rev Psychiatry.* Abril de 2008;20(2):151-7). VPA ha mostrado efectos antitumorales potentes en varios sistemas *in vitro* e *in vivo*, y se han informado resultados prometedores de ensayos clínicos tempranos (Duenas-Gonzalez A, Candelaria M, Perez-Plascencia C, PerezCardenas E, de la Cruz-Hernandez E, Herrera LA. Valproic acid as epigenetic cancer drug: preclinical, clinical and transcriptional effects on solid tumors. *Cancer Treat Rev.* Mayo de 2008;34(3):206-22.).

45 Los presentes inventores sintetizaron ácido fosfovalproico (fosf-VPA), un derivado de VPA, siguiendo la metodología descrita anteriormente para fosfo-sulindac I y determinaron su efecto en el crecimiento celular por determinación de su valor de CI_{50} de 24 h de acuerdo con los métodos que se han descrito anteriormente. También se estudió el ácido valproico convencional con fines de comparación. La estructura del ácido fosfovalproico es:

50



Los resultados resumidos en la Tabla 3, demuestran que el ácido fosfovalproico a) es muy potente en la inhibición del crecimiento de varias líneas de células de cáncer humano, y b) muestra una mejora de la potencia en la inhibición del crecimiento celular en comparación con el VPA convencional, variando la mejora de potencia entre 35 y 245 veces.

55

Tabla 3. El ácido fosfovalproico inhibe el crecimiento de células de cáncer humano (CI₅₀, µM)

<i>Línea celular</i>	<i>VPA</i>	<i>Fosfo-VPA</i>	<i>Veces de mejora</i>
Mama			
MCF-7	1,775	51	35
MDA-MB231	4,049	30	136
Colon			
HT-29	3,210	13	245
SW480	3,639	59	62
Páncreas			
BxPC-3	1,680	36	47
MIA PaCa2	3,082	89	35

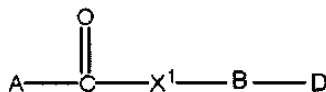
Estos valores son representativos de dos experimentos, cada uno realizado por quintuplicado; los resultados estuvieron dentro de un 10 %.

La descripción y los ejemplos anteriores se han expuesto meramente para ilustrar la invención. La invención se debería interpretar ampliamente para incluir todas las variaciones que entren dentro del ámbito de las reivindicaciones anexas.

5

REIVINDICACIONES

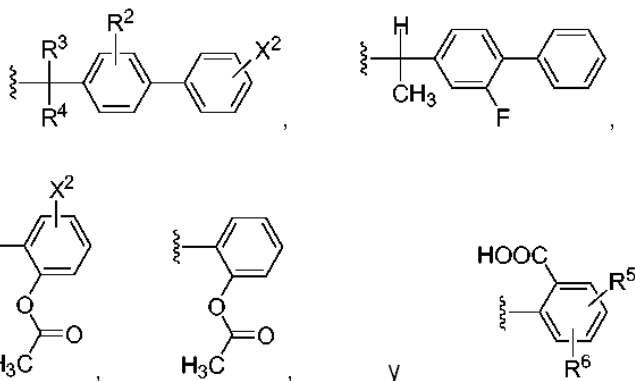
1. Un compuesto de Fórmula I



Fórmula (I)

5

o un enantiómero, un diastereómero, un racemato, un tautómero, una sal o un hidrato del mismo, en donde A se selecciona entre el grupo que consiste en:



10

R² es un átomo de halógeno;

cada uno de R³ y R⁴ es, independientemente, hidrógeno o un grupo alifático; y

15

cada uno de R⁵ y R⁶ es, independientemente, un hidrógeno, -OH, alcoxi, haluro, trifluoroalquilo, alfa-haloalquilo, trifluoroalcoxi o un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo o aralquilo, o heteroaromático opcionalmente sustituidos;

en donde X¹ se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -NH- y -S-;

20

en donde B es un grupo alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, aralquilo o heteroaromático sin sustituir o es un grupo alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, aralquilo o heteroaromático sustituidos con uno o más X²,

seleccionándose cada X² independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi, -CN; un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, aralquilo, heteroaromático opcionalmente sustituidos; -OR^R, -S(=O)_nR^d, -NR^bR^c, -C(=O)R^a y -C(=O)OR^a; en donde n es 0-2,

25

R^a, para cada aparición, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, aralquilo o heteroaromático opcionalmente sustituidos;

R^b y R^c, para cada aparición, se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno; hidroxilo; SO₂R^d; y un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, aralquilo, heteroaromático o acilo;

30

R^d, para cada aparición, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno; -N(R^e)₂; alifático, arilo y heteroarilo;

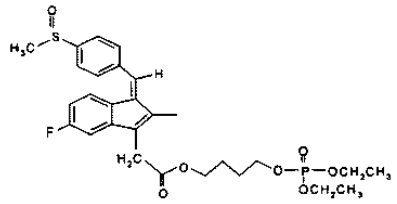
R^e, para cada aparición, es independientemente hidrógeno o alifático; y

R^R es un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, aralquilo, heteroaromático o acilo opcionalmente sustituidos; y en donde

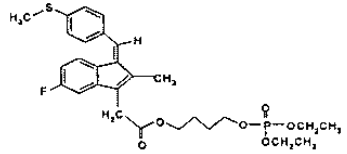
D es éster de fosfato o éster de fosfito;

35

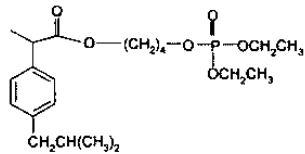
o un compuesto que tiene la estructura



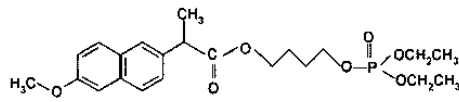
Fosfo-sulindac I



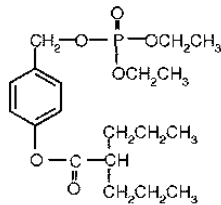
Fosfo-sulindac II



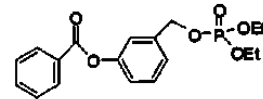
Fosfo-ibuprofeno



Fosfo-naproxeno

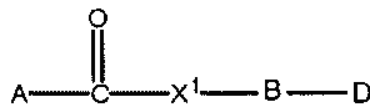


Ácido fosfovalproico



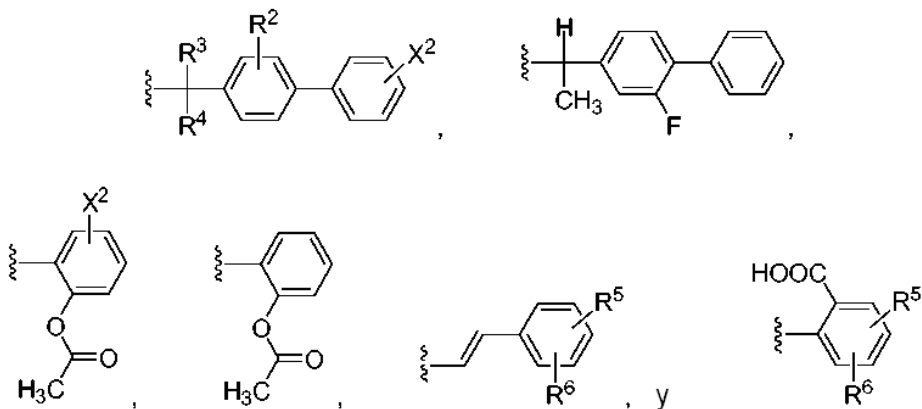
para su uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

5 2. Un compuesto de Fórmula I



Fórmula (I)

10 o un enantiómero, un diastereómero, un racemato, un tautómero, una sal o un hidrato del mismo, en donde A se selecciona entre el grupo que consiste en:



R² es un átomo de halógeno;

cada uno de R³ y R⁴ es, independientemente, hidrógeno o un grupo alifático; y cada uno de R⁵ y R⁶ es, independientemente, un hidrógeno, -OH, alcoxi, haluro, trifluoroalquilo, alfa-haloalquilo, trifluoroalcoxi, o un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo o aralquilo, o heteroaromático opcionalmente sustituidos;

5 en donde X¹ se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -NH- y -S-;

en donde B es un grupo alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, aralquilo o heteroaromático sin sustituir o es un grupo alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, aralquilo o heteroaromático sustituidos con uno o más X²,

10 seleccionándose cada X² independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, -CN; un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, aralquilo, heteroaromático opcionalmente sustituidos; -OR^R, -S(=O)_nR^d, -NR^bR^c, -C(=O)R^a y -C(=O)OR^a; en donde n es 0-2,

R^a, para cada aparición, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, aralquilo o heteroaromático opcionalmente sustituidos;

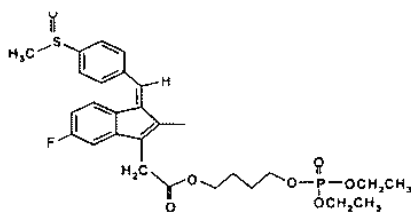
15 R^b y R^c, para cada aparición, se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno; hidroxilo; SO₂R^d; y un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, aralquilo, heteroaromático o acilo;

R^d, para cada aparición, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno; -N(R^e)₂; alifático, arilo y heteroarilo;

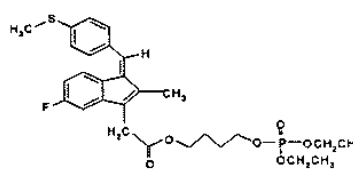
R^e, para cada aparición, es independientemente hidrógeno o alifático; y

20 R^R es un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, aralquilo, heteroaromático o acilo opcionalmente sustituido; y en donde

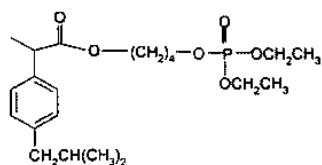
D es fosfato, éster de fosfato o éster de fosfito; o un compuesto que tiene la estructura



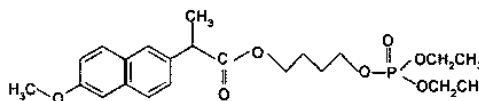
Fosfo-sulindac I



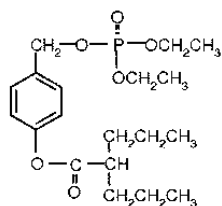
Fosfo-sulindac II



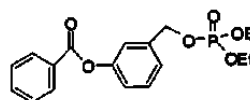
Fosfo-ibuprofeno



Fosfo-naproxeno



Ácido fosfovalproico

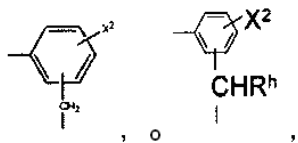


25

para su uso en el tratamiento de cáncer.

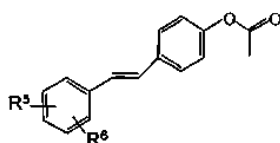
30 3. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en hipertrofia prostática benigna, cáncer de próstata, adenomas de colon, cáncer de colon, cáncer de pulmón, linfoma y leucemia.

4. El compuesto para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que B es



5 donde R^h es arilo, aralquilo, alquilo, alquenilo o alquinilo, y D es éster de fosfato (-O-P(O)(OR^f)₂) o un éster de fosfito (-O-P(OR^g)₂), en donde R^f y R^g son cada uno independientemente un H, un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, un grupo arilo, o aralquilo, que a su vez pueden estar sustituidos o sin sustituir.

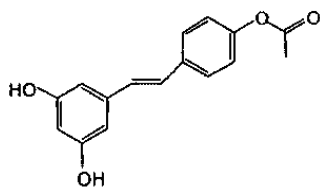
5. El compuesto para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que X² es



Fórmula (IX)

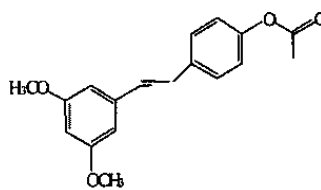
10 en la que R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, -OH, alcoxi, haluro, trifluoroalquilo, alfa-haloalquilo, trifluoroalcoxi o R^a donde R^a, para cada aparición, es independientemente hidrógeno o un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo o aralquilo, o heteroaromático opcionalmente sustituidos, y se selecciona preferentemente entre una de las siguientes:

15



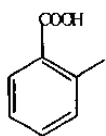
Fórmula (IXa)

, y

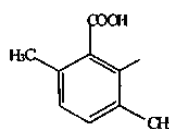


Fórmula (IXb).

6. El compuesto para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que A es



Fórmula (VIIIa)

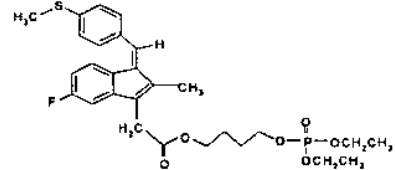
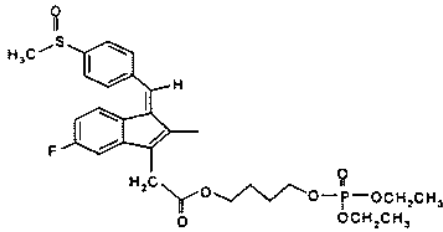
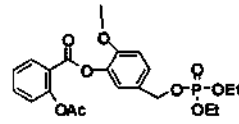
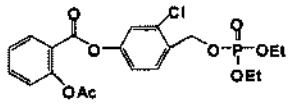
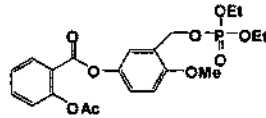
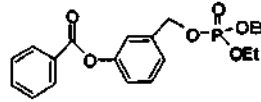
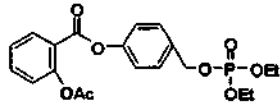
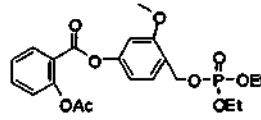
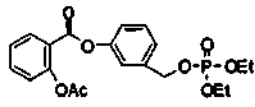


Fórmula (VIIIb).

20

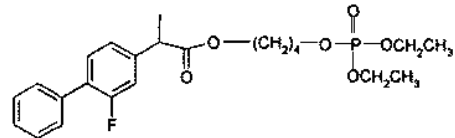
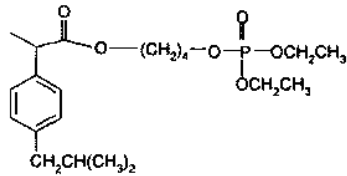
7. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que D se selecciona entre OPO(alquiloxi)₂ y OP(alquiloxi)₂.

25 8. El compuesto para el uso de las reivindicaciones 1 o 2, seleccionado entre el grupo de compuestos con



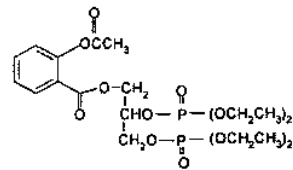
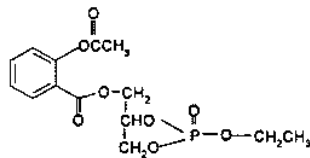
Fosfo-sulindac I

Fosfo-sulindac II



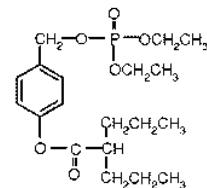
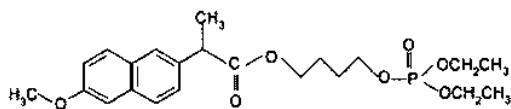
Fosfo-ibuprofeno

Fosfo-flurbiprofeno



Glicero-fosfo-aspirina I

Glicero-fosfo-aspirina II



Fosfo-naproxeno

Ácido fosfovalproico.

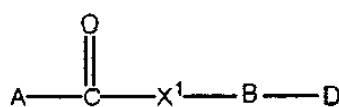
9. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el cáncer es cáncer pancreático, y en donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en fosfo-sulindac I, fosfo-sulindac II, fosfo-ibuprofeno, fosfo-flurbiprofeno, glicero-fosfo-aspirina I y glicero-fosfo-aspirina II.

5 10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en el tratamiento de una enfermedad relacionada con inflamación.

11. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la enfermedad relacionada con inflamación se selecciona entre el grupo que consiste en una enfermedad reumática, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad cerebrovascular, una enfermedad autoinmune, inflamación crónica de un órgano, una enfermedad neoplásica y preneoplásica.

12. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la enfermedad relacionada con inflamación se selecciona entre el grupo que consiste en artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, enfermedad arterial coronaria, enfermedad vascular periférica, hipertensión, enfermedad de Alzheimer y sus variantes, lupus eritematoso, bronquitis crónica y sinusitis crónica.

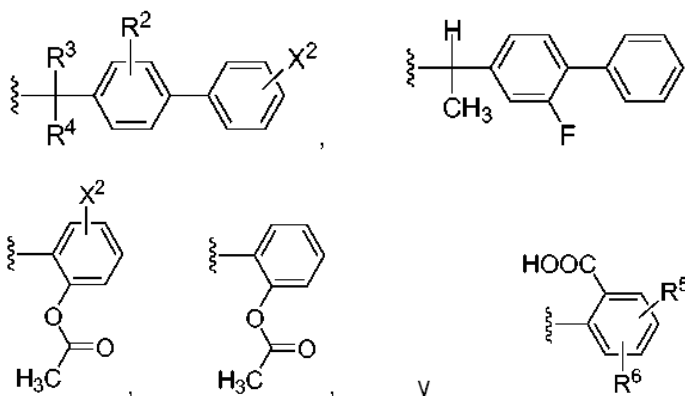
13. Un compuesto de Fórmula I



Fórmula (I)

20

o un enantiómero, un diastereómero, un racemato, un tautómero, una sal o un hidrato del mismo, en donde A se selecciona entre el grupo que consiste en:



25

R² es un átomo de halógeno;

cada uno de R³ y R⁴ es, independientemente, hidrógeno o un grupo alifático; y

30 cada uno de R⁵ y R⁶ es, independientemente, un hidrógeno, -OH, alcoxi, haluro, trifluoroalquilo, alfa-haloalquilo, trifluoroalcoxi, o un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo o aralquilo, o heteroaromático opcionalmente sustituidos;

en donde X¹ se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -NH- y -S-;

35 en donde B es un grupo alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, aralquilo, o heteroaromático sin sustituir o es un grupo alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, aralquilo o heteroaromático sustituidos con uno o más X², seleccionándose cada X² independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi, -CN; un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, aralquilo, heteroaromático opcionalmente sustituidos; -OR^R, -S(=O)_nR^d, -NR^bR^c, -C(=O)R^a y -C(=O)OR^a; en donde n es 0-2,

40 R^a, para cada aparición, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, aralquilo o heteroaromático opcionalmente sustituidos;

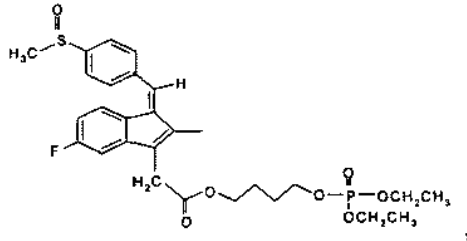
R^b y R^c, para cada aparición, se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno; hidroxilo; SO₂R^d; y un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, aralquilo, heteroaromático o acilo;

45 R^d, para cada aparición, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno; -N(R^e)₂; alifático, arilo y heteroarilo;

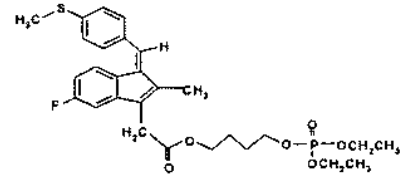
R^e, para cada aparición, es independientemente hidrógeno o alifático; y

R^R es un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, aralquilo, heteroaromático o acilo

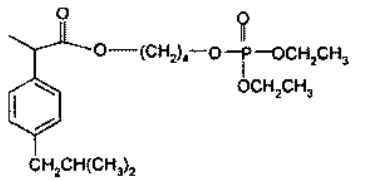
opcionalmente sustituidos; y en donde D es éster de fosfato o éster de fosfito; o un compuesto que tiene la estructura



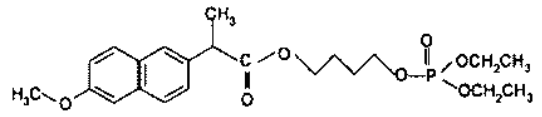
Fosfo-sulindac I



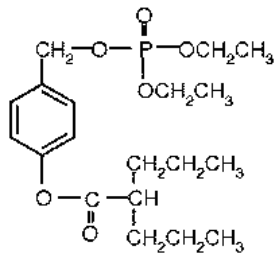
Fosfo-sulindac II



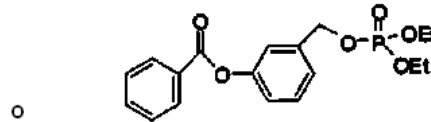
Fosfo-ibuprofeno



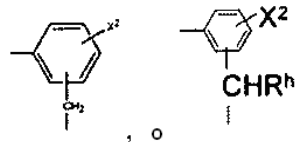
Fosfo-naproxeno



Ácido fosfovalproico



14. El compuesto de la reivindicación 13, en el que B es

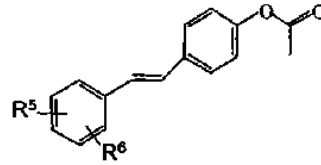


10

donde R^h es arilo, aralquilo, alquilo, alqueno o alquino y D es éster de fosfato (-O-P(O)(OR^f)₂) o un éster de fosfito (-O-P(OR^g)₂), en donde R^f y R^g son cada uno independientemente un H, un grupo alquilo, alqueno, alquino, un grupo arilo, o aralquilo, que a su vez pueden estar sustituidos o sin sustituir.

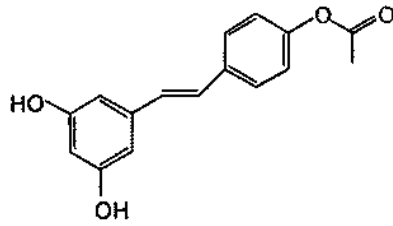
15

15. El compuesto de la reivindicación 13 en el que X² es



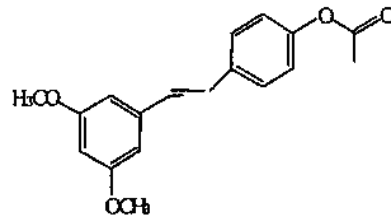
Fórmula (IX)

5 en la que R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, -OH, alcoxi, haluro, trifluoroalquilo, alfa-haloalquilo, trifluoroalcoxi o R^a donde R^a, para cada aparición, es independientemente hidrógeno o un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo o aralquilo, o heteroaromático opcionalmente sustituidos y es preferentemente



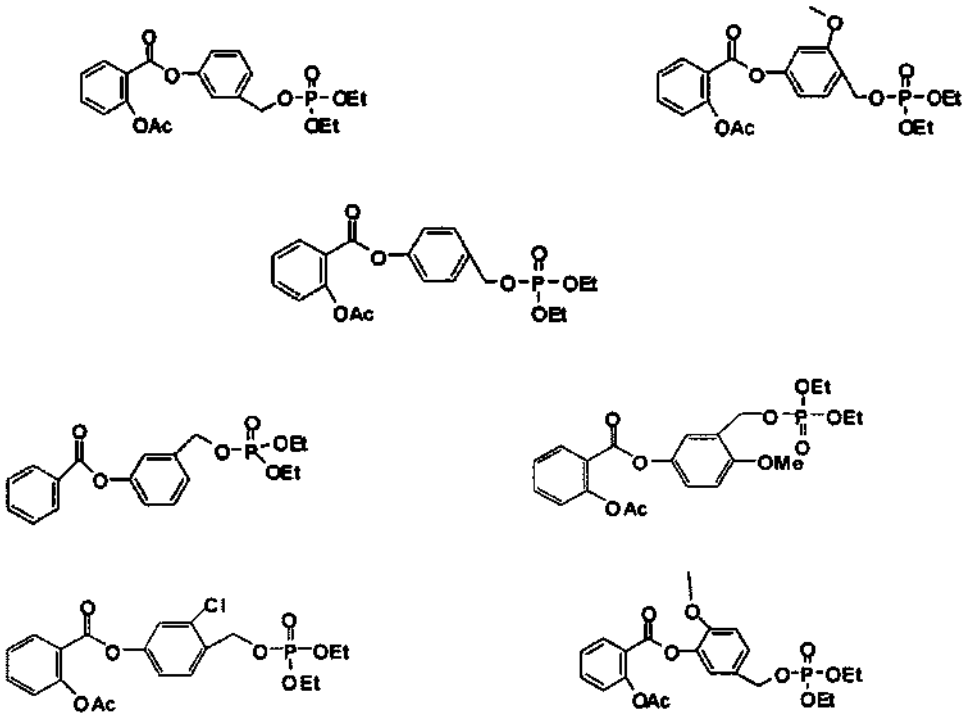
Fórmula (IXa)

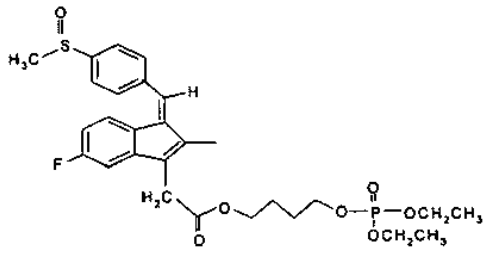
, y



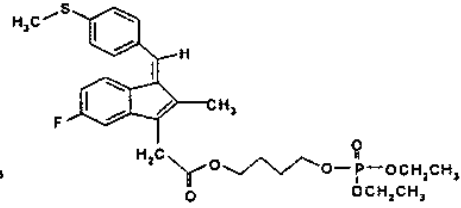
Fórmula (IXb).

10 16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, seleccionado entre el grupo de compuestos con las siguientes fórmulas:

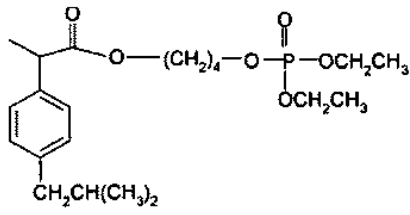




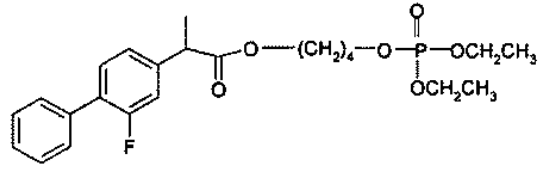
Fosfo-sulindac I



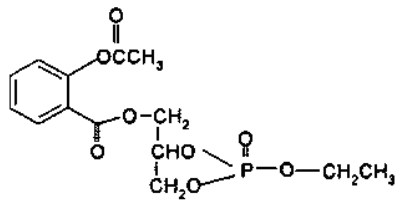
Fosfo-sulindac II



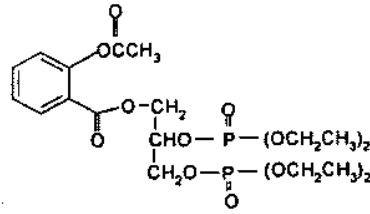
Fosfo-ibuprofeno



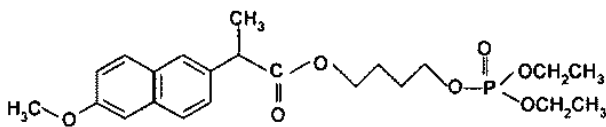
Fosfo-flurbiprofeno



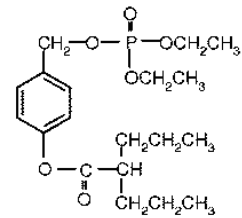
Glicero-fosfo-aspirina I



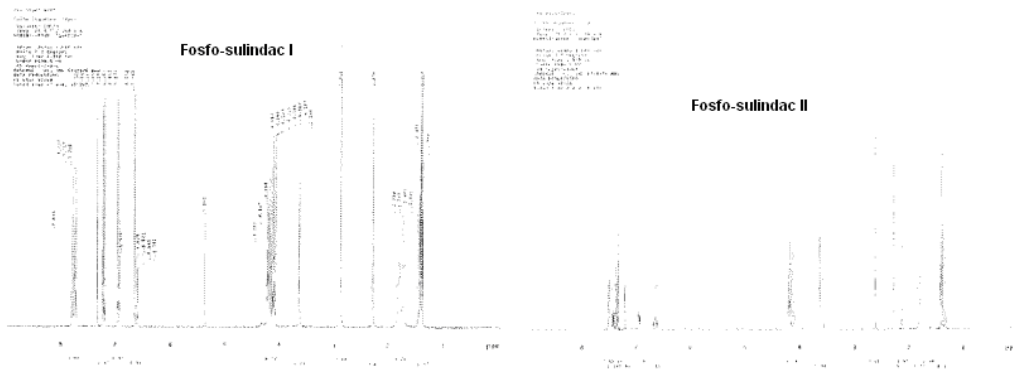
Glicero-fosfo-aspirina II



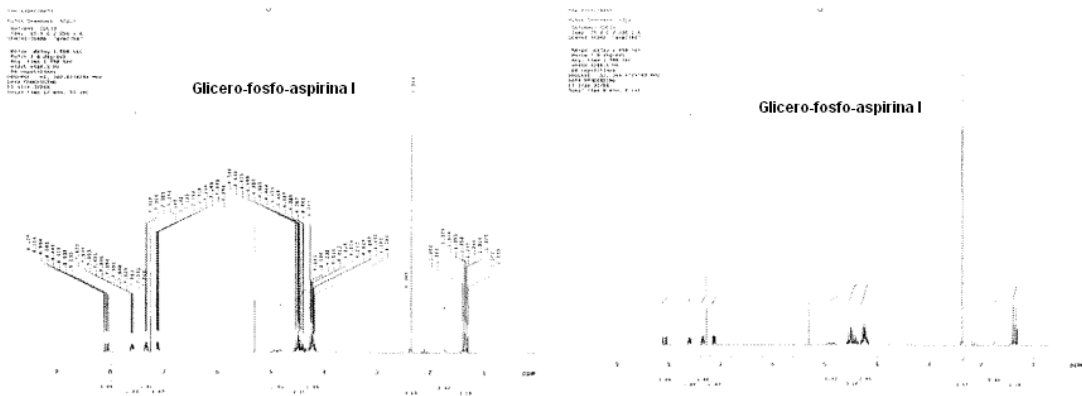
Fosfo-naproxeno



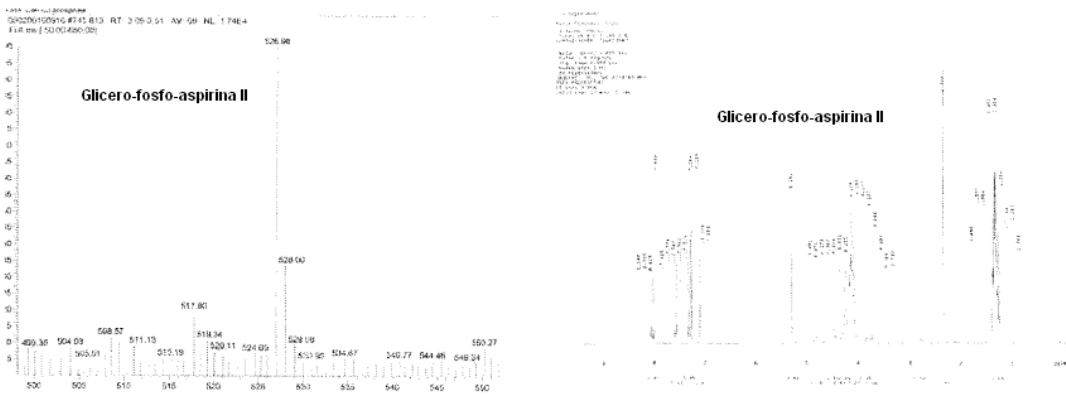
Ácido fosfovalproico



Fosfo-sulindac I y II



Glicero-fosfo-aspirina I



Glicero-fosfo-aspirina II

FIGURA 1A

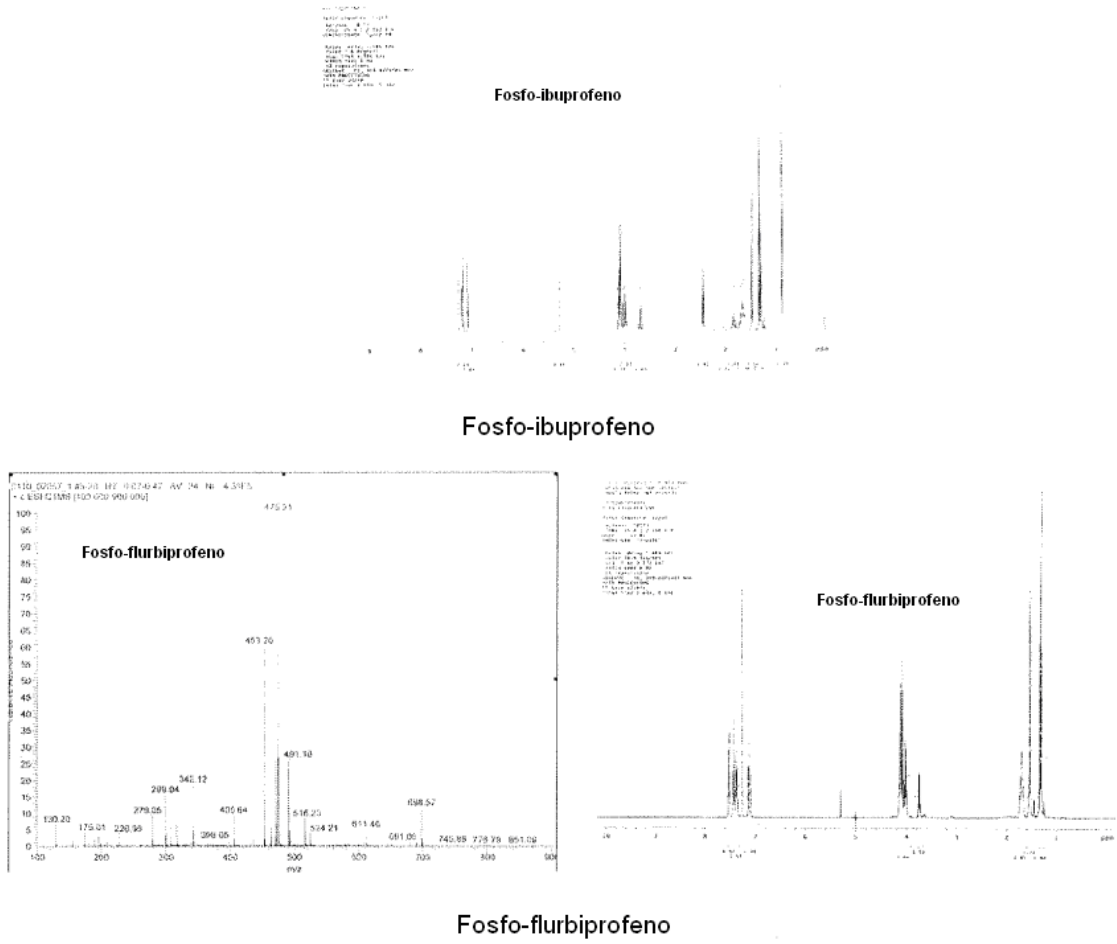


FIGURA 1B

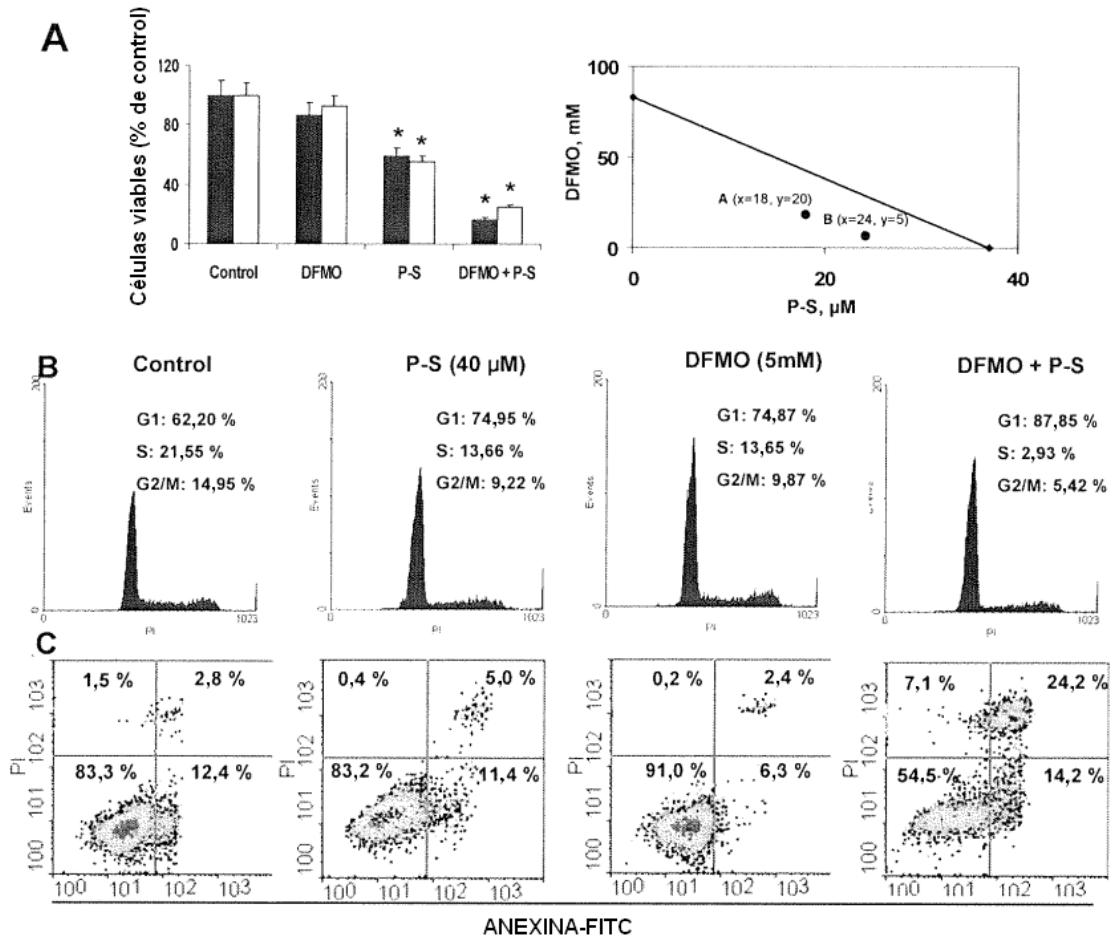


FIGURA 2

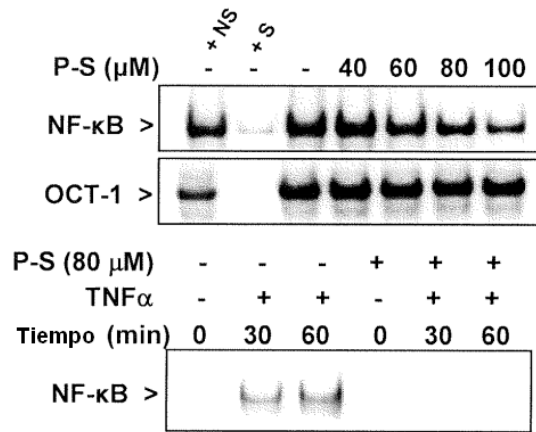


Figura 3

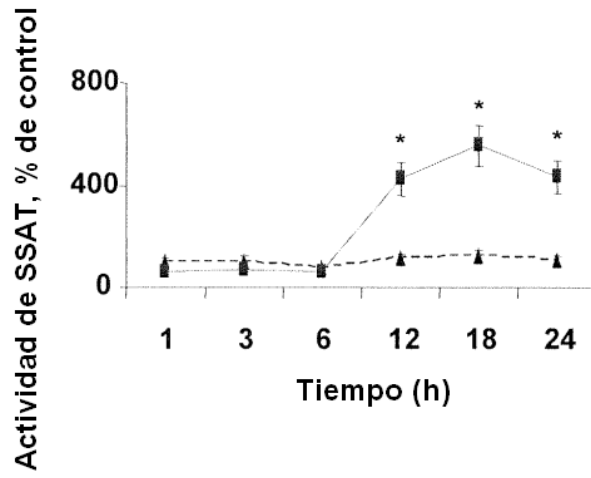


Figura 4