

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 630 068**

51 Int. Cl.:

C07D 311/12 (2006.01)
C07D 311/18 (2006.01)
C07D 317/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/4406 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.09.2013 PCT/JP2013/075414**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.03.2014 WO14046224**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.09.2013 E 13838182 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017 EP 2899187**

54 Título: **Derivado de la cumarina**

30 Prioridad:

21.09.2012 JP 2012208656

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

17.08.2017

73 Titular/es:

NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(100.0%)
1-2 Hiranomachi 2-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0046, JP

72 Inventor/es:

NAIKI, MITSURU;
OKADA, TOMOYUKI;
SAWADA, KAZUYOSHI y
OGINO, TAKASHI

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 630 068 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

Derivado de la cumarina.

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un nuevo derivado de la cumarina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención también se refiere a un agente farmacéutico, tal como un agente preventivo o terapéutico para artropatía que contiene como principio activo al menos un miembro de un nuevo derivado de cumarina y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Técnica anterior

La artropatía es una enfermedad de las articulaciones inducida por diversas enfermedades. Entre los diversos tipos de artropatía, los números de pacientes sufren artrosis (OA) y artritis reumatoide (RA) crónica son particularmente grandes, y se ha creído que esas son la artropatía principal. Cuando la degeneración y abrasión del cartílago dan como resultado artrosis debido a algunas causas tales como estimulación mecánica, crece como cartílago normal y osteofito en el sitio circundante que no sufre ningún esfuerzo durante el proceso de reparación, con lo que continúa la deformación de la articulación. Como resultado de tal cambio, la membrana sinovial en la articulación se inflama y crece anormalmente, con lo que se acumula agua en la articulación. En cuanto a la artrosis, la artrosis de rodilla y la artrosis de cadera son bien conocidas. Además, en artritis reumatoide crónica, se induce inflamación no específica en la membrana sinovial en la articulación, dando como resultado dolor e hinchamiento acompañado de proliferación de células sinoviales, con lo que aumenta el fluido de la articulación y tiene lugar la destrucción del cartílago y el hueso. Con respecto a la terapia de la artrosis y de la artritis reumatoide crónica, todavía no se ha aclarado completamente el mecanismo de comienzo y progreso de las mismas, con lo que no es de esperar actualmente una terapia radical para eliminar las causas, y, además, todavía no se ha establecido ningún procedimiento terapéutico para regenerar al estado original el cartílago erosionado y la articulación deformada. En consecuencia, un medio fundamental es una terapia conservadora por medio de terapia con ejercicios, terapia física, terapia con agentes farmacéuticos, etc., para aliviar el dolor y el síntoma, y no empeorar adicionalmente el estado de la enfermedad. A partir de las situaciones actuales como se menciona anteriormente, ha existido una fuerte demanda desde el sitio clínico de fármacos que presenten un efecto excelente frente a la artropatía, tal como artrosis y artritis reumatoide crónica.

En el contexto de la presente invención se ha descubierto que el derivado de cumarina de la presente invención es útil como agente farmacéutico, tal como un agente preventivo o terapéutico para artropatía, puesto que exhibe una acción supresora para la destrucción de cartílago y una acción supresora para la proliferación de células sinoviales. Con respecto a un derivado de cumarina, en los documentos no de patente 1 y 2 se describe un compuesto en el que sulfonilamino está sustituido en la posición 3 de un esqueleto de cumarina, pero estos documentos simplemente dan a conocer que tal compuesto se sintetiza, y no mencionan en absoluto que el compuesto exhibe una acción farmacológica.

Documentos de la técnica anterior

Documentos no de patente

El documento DE 102004 063 910 describe compuestos de cumarina para uso para el tratamiento de afecciones inflamatorias tales como artritis.

Documento 1 no de patente: Science and Culture, Vol. 31, No. 1, página 27 (1965)

Documento 2 no de patente: Science and Culture, Vol. 37, No. 1, páginas 58 a 59 (1971)

Sumario de la invención

Problemas que debe resolver la invención

El objetivo de la presente invención es proporcionar un nuevo derivado de cumarina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente farmacéutico que contiene al mismo como principio activo, y, más particularmente, proporcionar un agente farmacéutico que es capaz de ser usado como agente preventivo o terapéutico para artropatía, etc., debido al hecho de que el compuesto exhibe una acción farmacológica tal como la supresión de la destrucción del cartílago y la supresión de la proliferación de células sinoviales.

Medios para resolver los problemas

Se han realizado exhaustivamente unos estudios para resolver el objetivo anterior, y, como resultado, se ha descubierto que un derivado de cumarina representado por la siguiente fórmula (I) o una sal farmacéuticamente

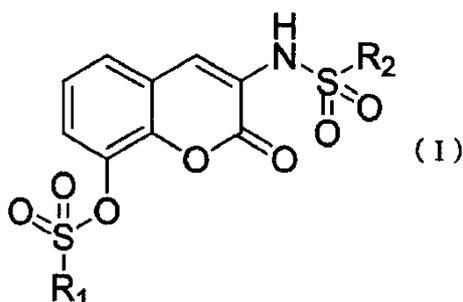
aceptable del mismo exhibe una excelente acción farmacológica, tal como supresión de la destrucción del cartílago o supresión de la proliferación de células sinoviales, y es útil como agente farmacéutico tal como un agente preventivo o terapéutico para artropatía, con lo que han logrado la presente invención.

5 **Ventajas de la invención**

Puesto que el derivado de cumarina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la presente invención exhibe una excelente acción supresora en el ensayo farmacológico en el que la liberación de glucosaminoglucanos sulfatados (sGAG) y la proliferación de células sinoviales son indicadores, es muy útil como agente farmacéutico, tal como un agente preventivo o terapéutico, para artropatía tal como artrosis o artritis reumatoide crónica.

Modo de poner en práctica la invención

15 La presente invención se refiere a un derivado de cumarina representado por la siguiente fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo útil como agente preventivo o terapéutico para artropatía, etc.



20 [En la fórmula, R₁ y R₂ son iguales o diferentes, y son (a) fenilo opcionalmente sustituido con alcoxi, alquilo, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, amino, carboxi, alcoxicarbonilo, fenilo, o uno o dos halógenos, (b) piridilo, (c) alquilo o (d) tienilo].

25 En el sustituyente de la fórmula (I) anterior, el alquilo es preferentemente un alquilo lineal o ramificado que presenta 1 a 4 carbonos, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o t-butilo.

El alcoxi es preferentemente un alcoxi lineal o ramificado que presenta 1 a 4 carbonos, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi o t-butoxi.

30 El halógeno es flúor, cloro, bromo, yodo o similar.

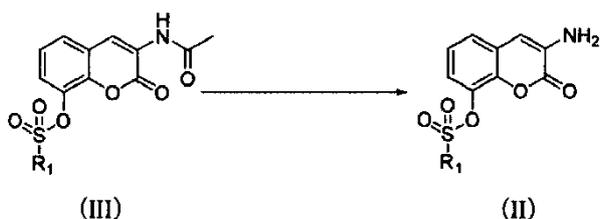
En la presente memoria a continuación, se muestra un procedimiento general para producir el compuesto de la presente invención. Sin embargo, al producir un compuesto específico, por supuesto que el experto en la materia puede modificar apropiadamente el procedimiento dependiendo de la estructura química del mismo.

35 Un compuesto de la fórmula (I) es capaz de ser producido mediante una reacción de sulfonilamidación de un compuesto de la fórmula (II). Por ejemplo, la reacción de sulfonilamidación se puede llevar a cabo para el compuesto de la fórmula (II) y un haluro de bencenosulfonilo sustituido en piridina o en un disolvente básico, a una temperatura apropiada entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente.

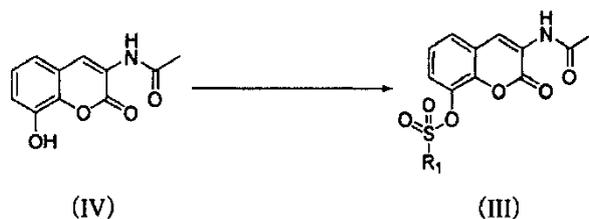
40



45 Un compuesto de la fórmula (II) se prepara mediante una reacción de hidrólisis ácida de un compuesto de la fórmula (III). Por ejemplo, la reacción de hidrólisis ácida se puede llevar a cabo en un disolvente mixto de un ácido orgánico tal como ácido acético con ácido sulfúrico ajustado a una concentración apropiada, a una temperatura apropiada, preferentemente desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente.



5 Un compuesto de la fórmula (III) se prepara mediante una reacción de esterificación con sulfonilo de un compuesto (IV) de la fórmula (IV). Por ejemplo, la reacción de esterificación con sulfonilo se puede llevar a cabo usando un compuesto de la fórmula (IV) y un haluro de bencenosulfonilo sustituido en un disolvente básico, tal como piridina, a temperatura ventajosa, preferentemente desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente.



10 Cuando R_1 y R_2 son el mismo sustituyente en un compuesto representado por la fórmula (I), 3-amino-2-oxo-8-hidroxi-cromeno se somete a una reacción de sulfonilamidación y a una reacción de esterificación con sulfonilo al mismo tiempo, como se muestra en el siguiente ejemplo 2, con lo que se puede producir un derivado de cumarina de la presente invención.

15 Un compuesto representado por la fórmula (I) anterior incluye diversas sales del mismo cuando tales sales farmacéuticamente aceptables están disponibles, y sus ejemplos incluyen una sal de adición con un ácido, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido perclórico, ácido tiocianico, ácido bórico, ácido fórmico, ácido acético, ácido haloacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido antranílico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftalenosulfónico, o ácido sulfanílico; una sal con metal alcalino tal como sodio o potasio, con metal alcalino-térreo tal como calcio o magnesio, o con metal tal como aluminio; y una sal con una base tal como amoniaco o una amina orgánica. Las sales como tales se pueden producir a partir de cada compuesto libre mediante un procedimiento conocido, o se pueden convertir entre sí. Además, cuando el derivado de cumarina de la presente invención está presente en forma de un estereoisómero, tal como isómero cis-trans, isómero óptico o isómero estructural, un solvato tal como hidrato o un compuesto de complejo metálico, también cubre cualquiera del estereoisómero, solvato y compuesto de complejo del mismo.

30 Los ejemplos del compuesto producido como tal se muestran como sigue. Además, en las tablas 1 y 2 se muestran sustituyentes que corresponden a R^1 y R^2 de la fórmula (I) anterior en cada compuesto. Con respecto a los sustituyentes R_1 y R_2 en las tablas, metilo, etilo, fenilo, piridilo y tienilo se representan mediante Me, Et, Ph, Py y tienilo, respectivamente; y, con respecto a otros, se expresan usando símbolos de los elementos. En adelante en la presente memoria, al referirse a cada compuesto, se usa cada uno de los siguientes números de compuestos.

4-Metoxibencenosulfonato de 3-[(4-metoxifenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 1]

3-Metoxibencenosulfonato de 3-[(3-metoxifenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 2]

2-Metoxibencenosulfonato de 3-[(2-metoxifenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 3]

4-Metilbencenosulfonato de 2-oxo-3-(p-tolilsulfonilamino)cromen-8-ilo [Compuesto 4]

3-Metilbencenosulfonato de 3-(m-tolilsulfonilamino)-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 5]

2-Metilbencenosulfonato de 3-(o-tolilsulfonilamino)-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 6]

4-Clorobencenosulfonato de 3-[(4-clorofenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 7]

3-Clorobencenosulfonato de 3-[(3-clorofenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 8]

- 2-Clorobencenosulfonato de 3-[(2-clorofenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 9]
- 4-Fluorobencenosulfonato de 3-[(4-fluorofenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 10]
- 5 3-Fluorobencenosulfonato de 3-[(3-fluorofenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 11]
- 2-Fluorobencenosulfonato de 3-[(2-fluorofenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 12]
- 10 4-Cianobencenosulfonato de 3-[(4-cianofenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 13]
- 3-Cianobencenosulfonato de 3-[(3-cianofenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 14]
- 2-Cianobencenosulfonato de 3-[(2-cianofenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 15]
- 15 4-Nitrobencenosulfonato de 3-[(4-nitrofenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 16]
- 3-Nitrobencenosulfonato de 3-[(3-nitrofenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 17]
- 2-Nitrobencenosulfonato de 3-[(2-nitrofenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 18]
- 20 4-Hidroxibencenosulfonato de 3-[(4-hidroxifenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 19]
- 4-Cianobencenosulfonato de 3-(bencenosulfonilamino)-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 20]
- 25 Bencenosulfonato de 3-[(4-cianofenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 21]
- Bencenosulfonato de 3-[(3-cianofenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 22]
- Bencenosulfonato de 3-[(4-nitrofenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 23]
- 30 Bencenosulfonato de 3-[(3-nitrofenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 24]
- Bencenosulfonato de 3-[(3-fluorofenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 25]
- 35 Bencenosulfonato de 3-[(3,4-difluorofenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 26]
- Bencenosulfonato de 2-oxo-3-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonilamino]-cromen-8-ilo [Compuesto 27]
- Bencenosulfonato de 2-oxo-3-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonilamino]-cromen-8-ilo [Compuesto 28]
- 40 Bencenosulfonato de 3-[(4-clorofenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 29]
- Bencenosulfonato de 2-oxo-3-[[4-fenilfenil]sulfonilamino]cromen-8-ilo [Compuesto 30]
- 45 Bencenosulfonato de 3-[(3-bromofenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 31]
- 3-Bromobencenosulfonato de 3-[(3-bromofenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 32]
- 50 3-(Trifluorometil)bencenosulfonato de 2-oxo-3-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonilamino]-cromen-8-ilo [Compuesto 33]
- 3-Bromobencenosulfonato de 3-(bencenosulfonamida)-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 34]
- 3-(Trifluorometil)bencenosulfonato de 3-(bencenosulfonamida)-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 35]
- 55 Piridin-3-sulfonato de 3-[(3-bromofenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 36]
- Metanosulfonato de 3-[(3-bromofenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 37]
- 60 3-Bromobencenosulfonato de 2-oxo-3-(3-piridilsulfonilamino)cromen-8-ilo [Compuesto 38]
- 3-Bromobencenosulfonato de 3-(metanosulfonamida)-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 39]
- Bencenosulfonato de 3-(metanosulfonamida)-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 40]
- 65 4-Nitrobencenosulfonato de 2-oxo-3-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonilamino]-cromen-8-ilo [Compuesto 41]

- 3-(Trifluorometil)bencenosulfonato de 3-[(4-nitrofenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 42]
- 5 Tiofeno-2-sulfonato de 3-[(3-nitrofenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 43]
- 3-Nitrobencenosulfonato de 2-oxo-3-(2-tienilsulfonilamino)cromen-8-ilo [Compuesto 44]
- Ácido 4-[[8-(3-nitrofenil)sulfoniloxi-2-oxocromen-3-il-sulfamoil]benzoico [Compuesto 45]
- 10 Hidrocloruro de 4-aminobencenosulfonato de 2-oxo-3-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonilamino]-cromen-8-ilo [Compuesto 46]
- 3-(Trifluorometil)bencenosulfonato de 3-[(4-aminofenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 47]
- 15 4-[3-[(3-Nitrofenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-il]oxisulfonilbenzoato de etilo [Compuesto 48]
- Ácido 4-[3-[(3-nitrofenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-il]oxisulfonilbenzoico [Compuesto 49]
- 20 3-Nitrobencenosulfonato de 2-oxo-3-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonilamino]-cromen-8-ilo [Compuesto 50]
- 3-(Trifluorometil)bencenosulfonato de 3-[(3-nitrofenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 51]
- 3-(Trifluorometil)bencenosulfonato de 2-oxo-3-[(4-fenilfenil)sulfonilamino]cromen-8-ilo [Compuesto 52]
- 25 3-Bromobencenosulfonato de 2-oxo-3-[(4-fenilfenil)sulfonilamino]cromen-8-ilo [Compuesto 53]
- 3-Nitrobencenosulfonato de 3-[(3-bromofenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 54]
- 3-Nitrobencenosulfonato de 2-oxo-3-[(4-fenilfenil)sulfonilamino]cromen-8-ilo [Compuesto 55]
- 30 3-(Trifluorometil)bencenosulfonato de 3-[(3-bromofenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 56]
- 4-(Trifluorometil)bencenosulfonato de 2-oxo-3-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonilamino]-cromen-8-ilo [Compuesto 57]
- 35 4-(Trifluorometil)bencenosulfonato de 3-[(3-bromofenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 58]
- 3-Bromobencenosulfonato de 3-[(3-nitrofenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 59]
- 40 3-Bromobencenosulfonato de 2-oxo-3-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonilamino]-cromen-8-ilo [Compuesto 60]
- 3-Bromobencenosulfonato de 2-oxo-3-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonilamino]-cromen-8-ilo [Compuesto 61]
- 45 4-Fenilbencenosulfonato de 3-[(3-nitrofenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 62]
- 4-Fenilbencenosulfonato de 2-oxo-3-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonilamino]-cromen-8-ilo [Compuesto 63]
- 4-Fenilbencenosulfonato de 2-oxo-3-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonilamino]- cromen-8-ilo [Compuesto 64]
- 50 4-Fenilbencenosulfonato de 3-[(3-bromofenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 65]
- 4-Fenilbencenosulfonato de 2-oxo-3-[(4-fenilfenil)sulfonilamino]-cromen-8-ilo [Compuesto 66]
- 55 3-Nitrobencenosulfonato de 2-oxo-3-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonilamino]-cromen-8-ilo [Compuesto 67]
- 3-(Trifluorometil)bencenosulfonato de 2-oxo-3-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonilamino]-cromen-8-ilo [Compuesto 68]
- 60 4-(Trifluorometil)bencenosulfonato de 3-[(3-nitrofenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 69]
- 4-(Trifluorometil)bencenosulfonato de 2-oxo-3-[(4-fenilfenil)sulfonilamino]cromen-8-ilo [Compuesto 70]

Tabla 1

Compuesto nº	R ₁	R ₂
1	4-OMePh	4-OMePh
2	3-OMePh	3-OMePh
3	2-OMePh	2-OMePh
4	4-MePh	4-MePh
5	3-MePh	3-MePh
6	2-MePh	2-MePh
7	4-ClPh	4-ClPh
8	3-ClPh	3-ClPh
9	2-ClPh	2-ClPh
10	4-FPh	4-FPh
11	3-FPh	3-FPh
12	2-FPh	2-FPh
13	4-CNPh	4-CNPh
14	3-CNPh	3-CNPh
15	2-CNPh	2-CNPh
16	4-NO ₂ Ph	4-NO ₂ Ph
17	3-NO ₂ Ph	3-NO ₂ Ph
18	2-NO ₂ Ph	2-NO ₂ Ph
19	4-OHPh	4-OHPh
20	4-CNPh	Ph
21	Ph	4-CNPh
22	Ph	3-CNPh
23	Ph	4-NO ₂ Ph
24	Ph	3-NO ₂ Ph
25	Ph	3-FPh
26	Ph	3,4-F ₂ Ph
27	Ph	4-CF ₃ Ph
28	Ph	3-CF ₃ Ph
29	Ph	4-ClPh
30	Ph	4-PhPh
31	Ph	3-BrPh
32	3-BrPh	3-BrPh
33	3-CF ₃ Ph	3-CF ₃ Ph
34	3-BrPh	Ph
35	3-CF ₃ Ph	Ph

Tabla 2

Compuesto nº	R ₁	R ₂
36	3-Py	3-BrPh
37	Me	3-BrPh
38	3-BrPh	3-Py
39	3-BrPh	Me
40	Ph	Me
41	4-NO ₂ Ph	3-CF ₃ Ph
42	3-CF ₃ Ph	4-NO ₂ Ph
43	2-thienyl	3-NO ₂ Ph
44	3-NO ₂ Ph	2-thienilo
45	3-NO ₂ Ph	4-COOHPh
46	4-NH ₂ Ph	3-CF ₃ Ph
47	3-CF ₃ Ph	4-NH ₂ Ph
48	4-COOEtPh	3-NO ₂ Ph
49	4-COOHPh	3-NO ₂ Ph
50	3-NO ₂ Ph	3-CF ₃ Ph
51	3-CF ₃ Ph	3-NO ₂ Ph
52	3-CF ₃ Ph	4-PhPh
53	3-BrPh	4-PhPh
54	3-NO ₂ Ph	3-BrPh
55	3-NO ₂ Ph	4-PhPh

Compuesto nº	R ₁	R ₂
56	3-CF ₃ Ph	3-BrPh
57	4-CF ₃ Ph	3-CF ₃ Ph
58	4-CF ₃ Ph	3-BrPh
59	3-BrPh	3-NO ₂ Ph
60	3-BrPh	3-CF ₃ Ph
61	3-BrPh	4-CF ₃ Ph
62	4-PhPh	3-NO ₂ Ph
63	4-PhPh	3-CF ₃ Ph
64	4-PhPh	4-CF ₃ Ph
65	4-PhPh	3-BrPh
66	4-PhPh	4-PhPh
67	3-NO ₂ Ph	4-CF ₃ Ph
68	3-CF ₃ Ph	4-CF ₃ Ph
69	4-CF ₃ Ph	3-NO ₂ Ph
70	4-CF ₃ Ph	4-PhPh

Las formas de realización preferidas de la presente invención se presentan en la presente memoria a continuación.

- 5 (1) Un derivado de cumarina representado por la fórmula (I) anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- (2) El derivado de cumarina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según el (1) anterior, en el que R₁ y R₂ son iguales o diferentes, y son fenilo opcionalmente sustituido con alcoxi, alquilo, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, amino, carboxi, alcocarbonilo, fenilo, o uno o dos halógenos.
- 10 (3) El derivado de cumarina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según el (2) anterior, en el que R₁ y R₂ son iguales o diferentes, y son fenilo sustituido con alcoxi, alquilo, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, amino, carboxi, alcocarbonilo, fenilo, o uno o dos halógenos.
- 15 (4) El derivado de cumarina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según el (3) anterior, en el que uno de R₁ y R₂ es trifluorometilo.
- (5) El derivado de cumarina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según el (4) anterior, en el que R₁ o R₂, que no sea trifluorometilo es trifluorometilo o halógeno.
- 20 (6) El derivado de cumarina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según el (5) anterior, en el que el halógeno es bromo.
- 25 (7) Un agente farmacéutico que contiene al menos un miembro de un derivado de cumarina representado por la fórmula (I) anterior y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- (8) El agente farmacéutico según el (7) anterior, en el que R₁ y R₂ son iguales o diferentes, y son fenilo opcionalmente sustituido con alcoxi, alquilo, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, amino, carboxi, alcocarbonilo, fenilo, o uno o dos halógenos.
- 30 (9) El agente farmacéutico según el (8) anterior, en el que R₁ y R₂ son iguales o diferentes, y son fenilo sustituido con alcoxi, alquilo, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, amino, carboxi, alcocarbonilo, fenilo, o uno o dos halógenos.
- 35 (10) El agente farmacéutico según el (9) anterior, en el que uno de R₁ y R₂ es trifluorometilo.
- (11) El agente farmacéutico según el (10) anterior, en el que R₁ o R₂, que no sea trifluorometilo es trifluorometilo o halógeno.
- 40 (12) El agente farmacéutico según el (11) anterior, en el que el halógeno es bromo.
- (13) El agente farmacéutico según cualquiera de los (7) a (12) anteriores, en el que el agente farmacéutico es un agente preventivo o terapéutico para artropatía.
- 45 (14) El agente farmacéutico según el (13) anterior, en el que la artropatía es artrosis.
- (15) El agente farmacéutico según el (13) anterior, en el que la artropatía es artritis reumatoide crónica.

- (16) El agente farmacéutico según cualquiera de los (7) a (15) anteriores, en el que el agente farmacéutico es un agente oral.
- 5 (17) El agente farmacéutico según cualquiera de los (7) a (15) anteriores, en el que el agente farmacéutico es un agente para inyección.
- (18) El derivado de cumarina representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la prevención o el tratamiento de artropatía.
- 10 (19) El derivado de cumarina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según el (18) anterior, en el que R_1 y R_2 son iguales o diferentes, y son fenilo opcionalmente sustituido con alcoxi, alquilo, ciano, nitro, hidroxí, trifluorometilo, amino, carboxi, alcoxicarbonilo, fenilo, o uno o dos halógenos.
- 15 (20) El derivado de cumarina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según el (19) anterior, en el que R_1 y R_2 son iguales o diferentes, y son fenilo sustituido con alcoxi, alquilo, ciano, nitro, hidroxí, trifluorometilo, amino, carboxi, alcoxicarbonilo, fenilo, o uno o dos halógenos.
- (21) El derivado de cumarina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según el (20) anterior, en el que uno de R_1 y R_2 es trifluorometilo.
- 20 (22) El derivado de cumarina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según el (21) anterior, en el que R_1 o R_2 , que no sea trifluorometilo es trifluorometilo o halógeno.
- (23) El derivado de cumarina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según el (22) anterior, en el que el halógeno es bromo.
- 25 (24) El derivado de cumarina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de los (18) a (23) anteriores, en el que la artropatía es artrosis.
- (25) El derivado de cumarina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de los (18) a (23) anteriores, en el que la artropatía es artritis reumatoide crónica.
- 30 (26) Un procedimiento para prevenir o tratar artropatía, que comprende administrar una cantidad eficaz de al menos uno del derivado de cumarina representado por la fórmula (I) anterior y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que sufre artropatía.
- 35 (27) El procedimiento para prevenir o tratar artropatía según el (26) anterior, administrando una dosis eficaz de al menos uno del derivado de cumarina y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R_1 y R_2 son iguales o diferentes, y son fenilo opcionalmente sustituido con alcoxi, alquilo, ciano, nitro, hidroxí, trifluorometilo, amino, carboxi, alcoxicarbonilo, fenilo, o uno o dos halógenos.
- 40 (28) El procedimiento para prevenir o tratar artropatía según el (27) anterior, administrando una dosis eficaz de al menos uno del derivado de cumarina y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R_1 y R_2 son iguales o diferentes, y son fenilo sustituido con alcoxi, alquilo, ciano, nitro, hidroxí, trifluorometilo, amino, carboxi, alcoxicarbonilo, fenilo, o uno o dos halógenos.
- 45 (29) El procedimiento para prevenir o tratar artropatía según el (28) anterior, administrando una dosis eficaz de al menos uno del derivado de cumarina y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que uno de R_1 y R_2 es trifluorometilo.
- 50 (30) El procedimiento para prevenir o tratar artropatía según el (29) anterior, administrando una dosis eficaz de al menos uno del derivado de cumarina y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R_1 o R_2 que no sea trifluorometilo es trifluorometilo o halógeno.
- 55 (31) El procedimiento para prevenir o tratar artropatía según el (30) anterior, administrando una dosis eficaz de al menos uno del derivado de cumarina y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el halógeno es bromo.
- (32) El procedimiento para prevenir o tratar artropatía según cualquiera de los (26) a (31) anteriores, en el que la artropatía es artrosis.
- 60 (33) El procedimiento para prevenir o tratar artropatía según cualquiera de los (26) a (31) anteriores, en el que la artropatía es artritis reumatoide crónica.
- (34) Utilización del derivado de cumarina representado por la fórmula (I) anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un agente farmacéutico para la prevención o la terapia de
- 65

artropatía.

5 (35) La utilización del derivado de cumarina representado por la fórmula (I) anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según el (34) anterior, en el que R_1 y R_2 son iguales o diferentes, y son fenilo opcionalmente sustituido con alcoxi, alquilo, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, amino, carboxi, alcocarbonilo, fenilo, o uno o dos halógenos.

10 (36) La utilización del derivado de cumarina representado por la fórmula (I) anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según el (35) anterior, en el que R_1 y R_2 son iguales o diferentes, y son fenilo sustituido con alcoxi, alquilo, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, amino, carboxi, alcocarbonilo, fenilo, o uno o dos halógenos.

15 (37) La utilización del derivado de cumarina representado por la fórmula (I) anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según el (36) anterior, en el que uno de R_1 y R_2 es trifluorometilo.

(38) La utilización del derivado de cumarina representado por la fórmula (I) anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según el (37) anterior, en el que R_1 o R_2 que no sea trifluorometilo es trifluorometilo o halógeno.

20 (39) La utilización del derivado de cumarina representado por la fórmula (I) anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según el (38) anterior, en la que el halógeno es bromo.

(40) La utilización según cualquiera de los (34) a (39) anteriores, en la que la artropatía es artrosis.

25 (41) La utilización según cualquiera de los (34) a (39) anteriores, en la que la artropatía es artritis reumatoide crónica.

30 El compuesto de la presente invención se puede obtener en una composición farmacéutica en la que se combinan diversos tipos de aditivos farmacéuticos tales como excipiente, aglutinante, hidratante, disgregante, lubricante y diluyente, según sea necesario, dependiendo de la forma de dosificación. En cuanto a un agente oral, es posible preparar una forma de dosificación, tal como comprimidos, cápsulas, polvo diluido, gránulos, líquido, jarabe y agente sublingual. En cuanto a un agente parenteral, es posible preparar una preparación para inyección para administración hipodérmica, intramuscular, intraarticular o intravenosa, así como supositorio para administración intrarrectal, e inhalante para administración intranasal. En la prescripción, el compuesto de la
35 presente invención se puede usar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o se puede usar ya sea individualmente o conjuntamente en una combinación apropiada. También es posible usar un fármaco de combinación con otro ingrediente farmacéuticamente activo.

40 Con respecto al aditivo para la preparación de un agente oral, es posible combinar apropiadamente un excipiente usado habitualmente (tal como lactosa, manitol, almidón de maíz o almidón de patata), un aglutinante (tal como celulosa cristalina, derivado de celulosa, goma arábica, almidón de maíz o gelatina), disgregante (tal como almidón de maíz, almidón de patata o carboximetilcelulosa potásica), lubricante (tal como talco o estearato de magnesio), y otros (tal como extendedor, hidratante, amortiguador, conservante o fragancia), y también es posible añadirle un corrector, un agente aromatizante, etc.
45

50 Cuando la preparación se lleva a cabo como un agente líquido o como un agente para inyección emulsionado, suspendido o viscoso, también es posible añadir de forma apropiada un agente solubilizante, un agente de suspensión, un emulsionante, un estabilizante, un conservante, un agente isotónico, un agente espesante, una base para administración intraarticular, etc., usados habitualmente, y, normalmente, se lleva a cabo un tratamiento de esterilización.

55 Aunque la dosis preferida del compuesto de la presente invención puede variar dependiendo del sujeto al que se debe administrar (edad, peso corporal, etc., de un paciente), del tipo y grado de la enfermedad, de la forma de dosificación, del procedimiento de administración, del período de administración, etc., es habitual que se administren oralmente 0,5 a 1000 mg o, preferentemente, 1 a 500 mg del compuesto de la presente invención a un adulto una vez al día, o dividiéndolo en varias veces al día. En el caso de la administración parenteral, la dosis diaria se obtiene a un nivel de un tercio a un décimo de cada una de las dosis mencionadas anteriormente, y, habitualmente, se puede administrar una vez al día, o dividiéndola en varias veces al día. En el caso de una
60 preparación de liberación sostenida en la que un fármaco se libera durante un período muy largo, se prefiere administrar alrededor de una vez a la semana a una vez al año.

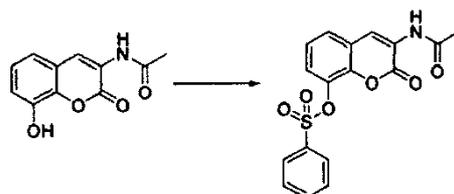
Ejemplos

65 La presente invención se ilustrará específicamente en la presente memoria a continuación mediante los ejemplos, pero la presente invención no está limitada en absoluto a los mismos.

El punto de fusión se midió usando un dispositivo de medida del punto de fusión de un tipo Yamato MP-21, y no se llevó a cabo ninguna corrección para un termómetro. El espectro de RMN se midió usando un dispositivo de resonancia magnética nuclear de un tipo Bruker Avance III 500, usando tetrametilsilano como patrón interno. La cromatografía en columna sobre gel de sílice se llevó a cabo usando PSQ 100 B (fabricado por Fuji Silysia Chemical). La cromatografía de capa fina se llevó a cabo usando Silica Gel F254 (Merck No. 5715), y, para la detección, se usó una lámpara de UV junto con un reactivo colorante de una disolución etanólica al 5% p/v de ácido fosfomolibdico y gel de yodo-sílice. Con respecto a los reactivos y disolventes, los disponibles comercialmente se usaron tal como eran.

10 Ejemplo 1

Producción de bencenosulfonato de 3-acetilamino-2-oxocromen-8-ilo

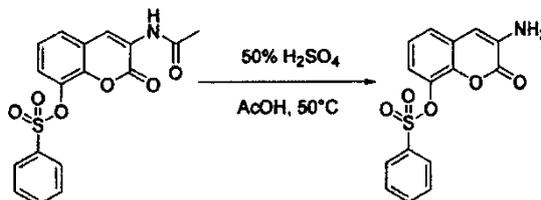


15 Se añadió cloruro de bencenosulfonilo (4,0 g, 22,8 mmoles) a una disolución de 3-acetilamino-2-oxo-8-hidroxicromeno (5,0 g, 22,8 mmoles) en piridina (50 ml) seguido de agitación durante una noche. Se le añadió cloroformo (100 ml), y los cristales se filtraron de él y se lavaron con hexano. Los cristales se secaron para proporcionar 7,0 g (85%) del compuesto del título.

20 P.f. 229-231°C. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,15 (s, 3H), 7,22-7,34 (m, 2H), 7,58-7,89 (m, 6H), 8,58 (s, 1H), 9,81 (s, 1H).

(2) Producción de bencenosulfonato de 3-amino-2-oxocromen-8-ilo

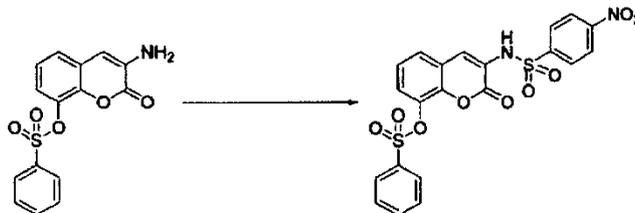
25



30 A una disolución del compuesto producido en el (1) anterior (3,0 g, 8,3 mmoles) en ácido acético (30 ml) se le añadió ácido sulfúrico al 50% en volumen (30 ml), seguido de agitación a 50°C. Después de que los cristales se disolvieron completamente, la mezcla de reacción se dejó enfriar, y se añadió a agua. Los cristales separados de ella se filtraron y se secaron para proporcionar 2,2 g (83%) del compuesto del título.

P.f. 129-131°C. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 5,88 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,93-7,87 (m, 8H).

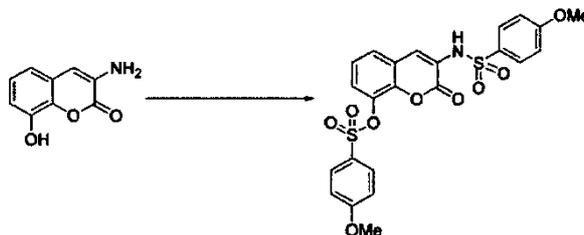
35 (3) Producción de bencenosulfonato de 3-[(4-nitrofenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 23]



40 A una disolución del compuesto producido en el (2) anterior (1 g, 3,2 mmoles) en piridina (10 ml) se le añadió cloruro de 4-nitrobenzenosulfonilo (1,0 g, 4,8 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Después de que el disolvente se evaporó de ella a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:2, y después 100% cloroformo). Los cristales brutos resultantes se recrystalizaron en cloroformo para proporcionar 0,8 g (52%) del compuesto 23.

Ejemplo 2

Producción de 4-metoxibencenosulfonato de 3-[(4-metoxifenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 1]



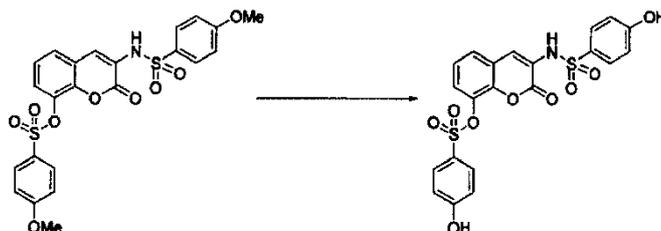
5

Se suspendió 3-amino-2-oxo-8-hidroxicromeno (500 mg, 2,8 mmoles) en cloruro de metileno (2,0 ml), se le añadió en gotas piridina (1,4 ml, 17 mmoles) con enfriamiento con hielo, después se le añadió cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo (3,5 g, 17 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La disolución de la reacción se lavó con agua y con una disolución salina saturada, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó de ella *a vacío*, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 120:1) para proporcionar 980 mg (67%) del compuesto 1 como un sólido.

10

Ejemplo 3

Producción de 4-hidroxibencenosulfonato de 3-[(4-hidroxifenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-ilo [Compuesto 19]



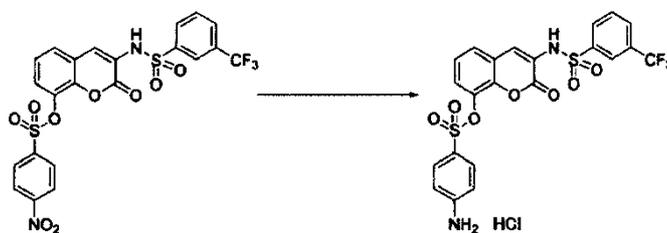
20

El compuesto 1 (300 mg, 0,6 mmoles) se disolvió en cloruro de metileno anhidro (1,8 ml), se llevó a cabo la sustitución con argón, y la mezcla se enfrió hasta -78°C . Se añadió en gotas tribromuro de boro (3,8 ml, 3,8 mmoles) a la disolución de la reacción, seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió agua con hielo a la disolución de la reacción, y el sólido separado de ella se filtró y se secó *a vacío* sobre pentóxido de difósforo. Este sólido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 95:5) para proporcionar 40 mg (14%) del compuesto 19 como un sólido.

25

Ejemplo 4

Producción de 4-aminobencenosulfonato de 2-oxo-3-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonilamino]cromen-8-ilo [Compuesto 46]



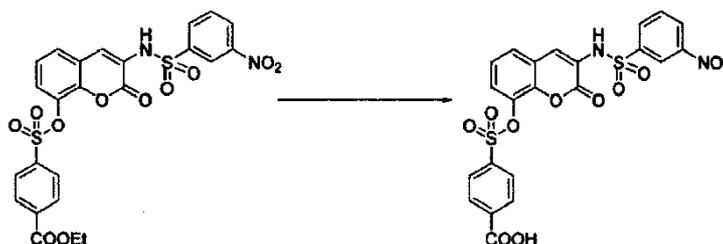
35

Se añadió Pd al 5%-C (10 mg) a una disolución del compuesto 41 (0,2 g, 0,4 mmoles) producido mediante el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 en cloroformo (10 ml), seguido de la agitación en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. Tras separar por filtración el catalizador, el disolvente se evaporó de ella *a vacío*, y se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno-dioxano (0,2 ml, 0,8 mmoles) al residuo. El disolvente se evaporó *a vacío*, y los cristales separados de ella se filtraron y se secaron para proporcionar 30 mg (15%) del compuesto 46.

40

Ejemplo 5

Producción de ácido 4-[3-[(3-nitrofenil)sulfonilamino]-2-oxocromen-8-il]oxisulfonilbenzoico [Compuesto 49]



- 5 A una disolución del compuesto 48 (0,1 g, 0,2 mmoles) producido mediante el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 en metanol (5 ml) se le añadió una disolución acuosa 10 moles/l de hidróxido sódico (0,2 ml, 2 mmoles como NaOH), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El disolvente se evaporó de ella a vacío, se añadió agua (5 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con cloroformo. El disolvente se evaporó a vacío, y el residuo se cristalizó en éter de petróleo-éter para proporcionar 20 mg (22%) del compuesto 49.
- 10 Con respecto a los compuestos distintos de los mencionados anteriormente, se produjeron usando materiales de partida apropiados, con lo que los compuestos 2 a 18, 32 y 33 se produjeron mediante el mismo procedimiento como en el ejemplo 2, el compuesto 47 se produjo mediante el mismo procedimiento como en el ejemplo 4, y otros compuestos se produjeron mediante el mismo procedimiento como en el ejemplo 1.
- 15 En las tablas 3 a 9 se muestran los datos de propiedades físicas de los compuestos de la presente invención producidos en los ejemplos anteriores.

Tabla 3

Compuesto nº	Propiedades físicas
Compuesto 1	P.f. 161-162°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 3,82 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 7,08-7,11 (m, 4H), 7,18-7,20 (m, 1H), 7,30-7,33 (m, 1H), 7,75-7,86 (m, 4H), 7,87-7,88 (m, 2H), 10,28 (s, 1H).
Compuesto 2	P.f. 125-126°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 3,78 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 7,25-7,34 (m, 6H), 7,42-7,52 (m, 4H), 7,73-7,75 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 10,46 (s, 1H).
Compuesto 3	P.f. 130-131°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 3,72 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 7,01-7,04 (m, 1H), 7,06-7,09 (m, 1H), 7,22-7,31 (m, 4H), 7,63-7,71 (m, 3H), 7,72-7,74 (m, 1H), 7,78-7,80 (m, 2H), 9,69 (s, 1H).
Compuesto 4	P.f. 180-181°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 2,36 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 7,19-7,21 (m, 1H), 7,30-7,33 (m, 1H), 7,39-7,41 (m, 4H), 7,70-7,72 (m, 3H), 7,77 (s, 1H), 7,81-7,83 (m, 2H), 10,37 (s, 1H).
Compuesto 5	P.f. 125-126°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 2,31 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 7,25-7,27 (m, 1H), 7,31-7,33 (m, 1H), 7,41-7,42 (m, 1H), 7,48-7,55 (m, 4H), 7,70-7,73 (m, 3H), 7,77-7,78 (m, 2H), 10,41 (s, 1H).
Compuesto 6	P.f. 75-76°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 2,62 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 7,20-7,50 (m, 6H), 7,55-7,65 (m, 4H), 7,66-7,87 (m, 2H), 10,55 (s, 1H).
Compuesto 7	P.f. 200-201°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,30-7,35 (m, 2H), 7,66-7,74 (m, 5H), 7,85-7,87 (m, 3H), 7,91-7,92 (m, 2H), 10,55 (s, 1H).
Compuesto 8	P.f. 105-106°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,36-7,37 (m, 2H), 7,58-7,65 (m, 2H), 7,76-7,81 (m, 4H), 7,86-7,89 (m, 3H), 7,98-7,99 (m, 1H), 10,60 (s, 1H).
Compuesto 9	P.f. 180-181°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,21-7,23 (m, 1H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,50-7,55 (m, 2H), 7,68-7,70 (m, 3H), 7,78-7,82 (m, 3H), 7,87-7,89 (m, 1H), 8,02-8,04 (m, 1H), 10,58 (s, 1H).
Compuesto 10	P.f. 195-196°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,29-7,35 (m, 2H), 7,41-7,45 (m, 4H), 7,74-7,75 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,90-7,93 (m, 2H), 7,96-7,99 (m, 2H), 10,46 (s, 1H).

20

Tabla 4

Compuesto nº	Propiedades físicas
Compuesto 11	P.f. 150-151°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,32-7,38 (m, 2H), 7,56-7,69 (m, 5H), 7,75-7,78 (m, 4H), 7,86 (s, 1H), 10,58 (s, 1H).
Compuesto 12	P.f. 200-201°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,33-7,40 (m, 4H), 7,45-7,53 (m, 2H), 7,71-7,76 (m, 3H), 7,82-7,85 (m, 3H), 10,65 (s, 1H).
Compuesto 13	P.f. 130-131°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,25-7,45 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,95-8,20 (m, 8H), 10,74 (s, 1H).
Compuesto 14	P.f. 205-206°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,37 (s, 2H), 7,38-7,84 (m, 4H), 8,10-8,12 (m, 1H), 8,17-8,23 (m, 3H), 8,39 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 10,67 (s, 1H).

ES 2 630 068 T3

Compuesto nº	Propiedades físicas
Compuesto 15	P.f. 225-226°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,36-7,39 (m, 1H), 7,42-7,44 (m, 1H), 7,72-7,74 (m, 1H), 7,85-7,95 (m, 5H), 7,97-7,99 (m, 1H), 8,05-8,06 (m, 1H), 8,09-8,10 (m, 1H), 8,18-8,20 (m, 1H), 10,85 (s, 1H).
Compuesto 16	P.f. 230-231°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,36-7,38 (m, 2H), 7,76-7,77 (m, 1H), 7,87-7,88 (m, 1H), 8,12-8,16 (m, 4H), 8,36-8,41 (m, 4H), 10,80 (s, 1H).
Compuesto 17	P.f. 175-176°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,36-7,39 (m, 1H), 7,43-7,45 (m, 1H), 7,77-7,79 (m, 1H), 7,83-7,86 (m, 1H), 7,88-7,91 (m, 2H), 8,20-8,22 (m, 1H), 8,29-8,31 (m, 1H), 8,49-8,52 (m, 3H), 8,65 (s, 1H), 10,75 (s, 1H).
Compuesto 18	P.f. 180-181°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,37-7,39 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,81-7,85 (m, 1H), 7,85-7,90 (m, 3H), 7,98-8,03 (m, 3H), 8,08-8,10 (m, 1H), 8,16-8,18 (m, 1H), 10,75 (s, 1H).
Compuesto 19	P.f. 215-216°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 6,86-7,13 (m, 6H), 7,38-7,40 (m, 1H), 7,67-7,68 (m, 1H), 7,71-7,77 (m, 4H), 10,17 (s, 1H), 10,38-10,56 (m, 2H).
Compuesto 20	P.f. 227-228°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,33-7,35 (m, 2H), 7,59-7,62 (m, 2H), 7,68-7,69 (m, 1H), 7,76-7,77 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,91-7,93 (m, 2H), 8,04-8,10 (m, 4H), 10,49 (s, 1H).

Tabla 5

Compuesto nº	Propiedades físicas
Compuesto 21	P.f. 89-90°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,57-7,60 (m, 2H), 7,72-7,73 (m, 2H), 7,82-7,84 (m, 3H), 8,06-8,11 (m, 6H), 10,73 (s, 1H).
Compuesto 22	P.f. 86-89°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,59-7,61 (m, 2H), 7,74-7,76 (m, 2H), 7,78-7,80 (m, 3H), 8,12-8,16 (m, 6H), 10,69 (s, 1H).
Compuesto 23	P.f. 154-155°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,27-8,42 (m, 14H), 10,81 (brs, 1H).
Compuesto 24	P.f. 116-117°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,26-8,68 (m, 13H), 10,79 (brs, 1H).
Compuesto 25	P.f. 130-132°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,26-7,84 (m, 13H), 10,56 (brs, 1H).
Compuesto 26	P.f. 157-159°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,27-8,06 (m, 12H), 10,57 (brs, 1H).
Compuesto 27	P.f. 173-175°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,28-8,13 (m, 13H), 10,70 (brs, 1H).
Compuesto 28	P.f. 157-159°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,27-8,26 (m, 13H), 10,66 (brs, 1H).
Compuesto 29	P.f. 140-142°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,27-7,91 (m, 13H), 10,53 (brs, 1H).
Compuesto 30	P.f. 166-168°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,25-8,01 (m, 18H), 10,50 (brs, 1H).
Compuesto 31	P.f. 165-167°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,28-8,11 (m, 13H), 10,57 (brs, 1H).
Compuesto 32	P.f. 139-140°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,35-8,12 (m, 12H), 10,61 (brs, 1H).
Compuesto 33	P.f. 136-138°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,37-8,26 (m, 12H), 10,67 (brs, 1H).
Compuesto 34	P.f. 121-124°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,32-7,98 (m, 13H), 10,49 (brs, 1H).
Compuesto 35	P.f. 127-129°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,35-8,12 (m, 13H), 10,47 (brs, 1H).
Compuesto 36	P.f. 149-151°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,37-8,97 (m, 12H), 10,59 (brs, 1H).

5

Tabla 6

Compuesto nº	Propiedades físicas
Compuesto 37	P.f. 151-153°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 3,49 (s, 3H), 7,38-8,16 (m, 8H), 10,64 (brs, 1H).
Compuesto 38	P.f. 181-183°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,35-9,06 (m, 11H), 10,70 (brs, 1H).
Compuesto 39	P.f. 150-152°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 3,17 (s, 3H), 7,33-8,05 (m, 8H), 9,74 (brs, 1H).
Compuesto 40	P.f. 161-163°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 3,16 (s, 3H), 7,25-7,90 (m, 9H), 9,70 (s, 1H).
Compuesto 41	P.f. 186-188°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,35-8,41 (m, 12H), 10,65 (brs, 1H).
Compuesto 42	P.f. 101-103°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,37-8,42 (m, 12H), 10,81 (brs, 1H).
Compuesto 43	P.f. 155-157°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,16-8,69 (m, 11H), 10,82 (brs, 1H).
Compuesto 44	P.f. 138-141°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,18-8,57 (m, 11H), 10,64 (brs, 1H).
Compuesto 45	P.f. 127°C (dec.). RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,39-8,67 (m, 12H), 9,76 (s, 1H).
Compuesto 46	P.f. 114°C (dec.). RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 6,57-8,27 (m, 15H), 10,67 (brs, 1H).
Compuesto 47	P.f. 136-138°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 6,12 (brs, 2H), 6,57-8,13 (m, 12H), 9,92 (s, 1H).
Compuesto 48	P.f. 153-154°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,34 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 3H), 4,36 (q, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 7,25-8,68 (m, 12H), 10,79 (brs, 1H).
Compuesto 49	P.f. 168-170°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,24-7,35 (m, 2H), 7,79-8,71 (m, 10H), 10,79 (brs, 1H).
Compuesto 50	P.f. 166-167°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,39 (dd, <i>J</i> = 8,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,43-7,45 (m, 1 H), 7,80 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,5 Hz, 1 H), 7,83-7,87 (m, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 8,10 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 8,19 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 8,21-8,23 (m, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,51-8,55 (m, 2 H), 10,65 (brs, 1 H).

Tabla 7

Compuesto nº	Propiedades físicas
Compuesto 51	P.f. 170-171°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,36-7,42 (m, 2 H), 7,77-7,78 (m, 1 H), 7,83 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,87-7,91 (m, 2 H), 8,02 (s, 1 H), 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,31-8,33 (m, 1 H), 8,51-8,53 (m, 1 H), 8,68-8,69 (m, 1 H), 10,79 (brs, 1 H).
Compuesto 52	P.f. 153-154°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,36-7,40 (m, 2 H), 7,44 (dd, J = 7,4, 7,4 Hz, 1 H), 7,50 (dd, J = 7,7, 7,7 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 7,5 Hz, 2 H), 7,78-7,83 (m, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 7,90-7,92 (m, 2 H), 8,00-8,02 (m, 2 H), 8,05-8,07 (m, 2 H), 8,13 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 10,51 (brs, 1 H).
Compuesto 53	P.f. 146-147°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,32-7,38 (m, 2 H), 7,43-7,46 (m, 1 H), 7,48-7,52 (m, 3 H), 7,74-7,81 (m, 4 H), 7,86-7,92 (m, 4 H), 7,96 (dd, J = 6,9, 6,9 Hz, 1 H), 8,01 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 10,54 (brs, 1 H).
Compuesto 54	P.f. 172-173°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,49 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,54-7,56 (m, 1 H), 7,68 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,80-7,83 (m, 1 H), 7,86-7,89 (m, 2 H), 7,91-7,95 (m, 2 H), 8,12 (m, 1 H), 8,23-8,25 (m, 1 H), 8,55-8,59 (m, 2 H), 10,59 (brs, 1 H).
Compuesto 55	P.f. 204-205°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,37 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,41-7,46 (m, 2 H), 7,50-7,53 (m, 2 H), 7,76-7,84 (m, 5 H), 7,90-7,92 (m, 2 H), 7,98-8,00 (m, 2 H), 8,17-8,20 (m, 1 H), 8,46-8,48 (m, 1 H), 8,55-8,56 (m, 1 H), 10,51 (brs, 1 H).
Compuesto 56	P.f. 158-159°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,36-7,44 (m, 2 H), 7,55 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,77-7,79 (m, 1 H), 7,82-7,85 (m, 2 H), 7,90-7,93 (m, 2 H), 8,04 (s, 1 H), 8,09-8,11 (m, 2 H), 8,13 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 10,57 (brs, 1 H).
Compuesto 57	P.f. 140-141°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,35-7,39 (m, 2 H), 7,78 (dd, J = 6,6, 2,8 Hz, 1 H), 7,85 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 8,07-8,10 (m, 3 H), 8,21 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 10,66 (brs, 1 H).

Tabla 8

5

Compuesto nº	Propiedades físicas
Compuesto 58	P.f. 151-152°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,33-7,39 (m, 2 H), 7,54 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,78 (dd, J = 7,4, 2,0 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,89-7,93 (m, 2 H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 8,10-8,12 (m, 3 H), 10,58 (brs, 1 H).
Compuesto 59	P.f. 163-164°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,35-7,40 (m, 2 H), 7,53 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,78 (dd, J = 7,1, 2,3 Hz, 1 H), 7,81-7,83 (m, 1 H), 7,90-7,95 (m, 3 H), 7,97 (dd, J = 1,9, 1,9 Hz, 1 H), 8,33-8,35 (m, 1 H), 8,52-8,54 (m, 1 H), 8,70 (dd, J = 1,9, 1,9 Hz, 1 H), 10,83 (brs, 1 H).
Compuesto 60	P.f. 135-136°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,35-7,40 (m, 2 H), 7,52 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,79 (dd, J = 7,3, 2,1 Hz, 1 H), 7,81-7,83 (m, 1 H), 7,86 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1 H), 7,91-7,93 (m, 2 H), 7,96 (dd, J = 1,8, 1,8 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,22 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 10,69 (brs, 1 H).
Compuesto 61	P.f. 176-177°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,40-7,45 (m, 2 H), 7,58 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,83 (dd, J = 6,6, 2,6 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,95-7,98 (m, 2 H), 8,02 (s, 1 H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 8,19 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 10,79 (brs, 1 H).
Compuesto 62	P.f. 192-193°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,30-7,38 (m, 2 H), 7,47-7,55 (m, 3 H), 7,70-7,72 (m, 2 H), 7,75 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,83 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,88-7,94 (m, 5 H), 8,29-8,31 (m, 1 H), 8,43-8,46 (m, 1 H), 8,66 (dd, J = 1,9, 1,9 Hz, 1 H), 10,90 (brs, 1 H).
Compuesto 63	P.f. 170-171°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,37 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,53-7,61 (m, 3 H), 7,76-7,78 (m, 2 H), 7,81-7,85 (m, 2 H), 7,95-8,00 (m, 5 H), 8,08 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,24 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 10,71 (brs, 1 H).
Compuesto 64	P.f. 196-197°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,29-7,36 (m, 2 H), 7,46-7,54 (m, 3 H), 7,69-7,74 (m, 3 H), 7,83-7,92 (m, 7 H), 8,08 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 10,70 (brs, 1 H).

Tabla 9

Compuesto nº	Propiedades físicas
Compuesto 65	P.f. 182-183°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,31-7,38 (m, 2 H), 7,47-7,56 (m, 4 H), 7,71-7,73 (m, 2 H), 7,77 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,83-7,96 (m, 7 H), 8,10 (dd, J = 1,8, 1,8 Hz, 1 H), 10,57 (brs, 1 H).
Compuesto 66	P.f. 172-173°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,29 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1 H), 7,35 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,42-7,53 (m, 6 H), 7,68-7,71 (m, 4 H), 7,75 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1 H), 7,80-7,83 (m, 3 H), 7,86-7,88 (m, 2 H), 7,90-7,92 (m, 2 H), 7,96-7,98 (m, 2 H), 10,51 (brs, 1 H).
Compuesto 67	P.f. 158-159°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,38 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,43-7,45 (m, 1 H), 7,78-7,79 (m, 1 H), 7,84-7,87 (m, 2 H), 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,21-8,23 (m, 1 H), 8,50-8,52 (m, 2 H), 8,55 (m, 1 H), 10,70 (brs, 1 H).

Compuesto nº	Propiedades físicas
Compuesto 68	P.f. 147-148°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,39 (dd, <i>J</i> = 8,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,43-7,45 (m, 1 H), 7,78-7,79 (m, 1 H), 7,84 (dd, <i>J</i> = 8,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,00-8,02 (m, 3 H), 8,07 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 8,12-8,16 (m, 3 H), 10,71 (brs, 1 H)
Compuesto 69	P.f. 165-166°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz) δ: 7,34-7,39 (m, 2 H), 7,78 (dd, <i>J</i> = 7,0, 2,5 Hz, 1 H), 7,88-7,91 (m, 2 H), 7,98 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2 H), 8,10 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2 H), 8,33-8,35 (m, 1 H), 8,50-8,52 (m, 1 H), 8,70 (dd, <i>J</i> = 2,0, 2,0 Hz, 1 H), 10,80 (brs, 1 H)
Compuesto 70	P.f. 154-155°C. RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,31-7,38 (m, 2 H), 7,42-7,46 (m, 1 H), 7,49-7,52 (m, 2 H), 7,73-7,75 (m, 2 H), 7,78 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,5 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,89-7,90 (m, 2 H), 7,98-8,03 (m, 4 H), 8,11 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2 H), 10,53 (brs, 1 H)

Ejemplo 1 de ensayo: Evaluación de la acción supresora frente a la destrucción de cartílago [liberación de sGAG inducida por interleucina-1 α (IL-1 α)]

5 (1) Incubación de trozos de cartílago

Cada uno de cuatro trozos de cartílago de articulación metacarpofalángica bovina se colocó en cada pocillo de una placa de 48 pocillos, y se pretrató durante 2 horas con un medio basal [D-MEM (Medio de Eagle Modificado de Dulbecco) que contiene 2 mmoles/l de glutamina, 25 mmoles/l de Hepes, 100 μ g/ml de estreptomycin, 100 UI/ml de penicilina y 5,6 μ g/ml de anfotericina B] que contiene 25 μ moles/l de una sustancia de ensayo. Se le añadió IL-1 α recombinante humana (3 ng/ml), seguido de la incubación a 37°C durante 4 días en una incubadora de CO₂ ajustada a 5% en volumen de CO₂. El sobrenadante del cultivo y los trozos de cartílago se recuperaron y se almacenaron mediante congelación hasta la medida para cada uno de ellos.

15 (2) Medida de la cantidad de sGAG y cálculo de la velocidad supresora para la liberación de sGAG

Los trozos de cartílago recuperados se trataron con una disolución de papaína [que contiene 1 mg/ml de papaína, 100 mmoles/l de fosfato de sodio (pH 6,5), 5 mmoles/l de L-cisteína y 5 mmoles/l de etilendiaminatetraacetato disódico (EDTA)] a alrededor de 65°C durante alrededor de 16 horas, para solubilizarlos. La cantidad de sGAG en el extracto resultante se midió usando un kit de unión de sGAG con Azul Alcian (Wieslab AB), que es un kit cuantitativo al que se aplica un protocolo de tinción con azul Alcian. El sGAG en el sobrenadante de cultivo tras la incubación se midió sin someterlo a un tratamiento con papaína. Cada velocidad de liberación de sGAG se determinó mediante la siguiente fórmula para calcular la velocidad supresora para la liberación de sGAG.

Velocidad de liberación (%) de sGAG = $\left\{ \frac{\text{Cantidad total de sGAG en el sobrenadante de cultivo}}{\text{Cantidad total de sGAG en el sobrenadante de cultivo} + \text{Cantidad total de sGAG en los trozos de cartílago}} \right\} \times 100$

Velocidad supresora (%) para la liberación de sGAG = $\left\{ \frac{\text{Velocidad de liberación de sGAG (estimulación con IL-1}\alpha) - \text{Velocidad de liberación de sGAG (sustancia de ensayo)}}{\text{Velocidad de liberación de sGAG (estimulación con IL-1}\alpha) - \text{Velocidad de sGAG (sin estimulación)}} \right\} \times 100$

En la tabla 10 se muestra un ejemplo de los resultados. Se ha confirmado que el compuesto de la presente invención suprime la liberación de sGAG inducida por IL-1 α , y exhibe una acción supresora para la destrucción de cartílago.

Tabla 10

Sustancia de ensayo	Tasa de supresión de la liberación de sGAG (%)	Sustancia de ensayo	Tasa de supresión de la liberación de sGAG (%)
Compuesto 1	93	Compuesto 43	107
Compuesto 13	44	Compuesto 44	118
Compuesto 14	66	Compuesto 46	98
Compuesto 16	112	Compuesto 47	69
Compuesto 17	156	Compuesto 48	122
Compuesto 18	81	Compuesto 49	38
Compuesto 20	35	Compuesto 50	163
Compuesto 21	69	Compuesto 51	141
Compuesto 22	92	Compuesto 52	126
Compuesto 23	103	Compuesto 53	131
Compuesto 24	90	Compuesto 54	136
Compuesto 25	77	Compuesto 55	117
Compuesto 26	97	Compuesto 56	133
Compuesto 27	162	Compuesto 57	140

Sustancia de ensayo	Tasa de supresión de la liberación de sGAG (%)	Sustancia de ensayo	Tasa de supresión de la liberación de sGAG (%)
Compuesto 28	140	Compuesto 58	129
Compuesto 29	121	Compuesto 59	123
Compuesto 30	141	Compuesto 60	138
Compuesto 31	135	Compuesto 61	140
Compuesto 32	202	Compuesto 62	140
Compuesto 33	147	Compuesto 63	137
Compuesto 34	109	Compuesto 64	136
Compuesto 35	103	Compuesto 65	115
Compuesto 36	30	Compuesto 66	38
Compuesto 37	17	Compuesto 67	115
Compuesto 38	67	Compuesto 68	124
Compuesto 41	172	Compuesto 69	126
Compuesto 42	163	Compuesto 70	103

Ejemplo 2 de ensayo: Evaluación de la acción supresora contra la proliferación celular de células sinoviales (HFLS-OA) derivadas de tejidos de artrosis humana

5 (1) Incubación de las células HFLS-OA

Se sembraron células HFLS-OA sobre una placa de 96 pocillos para hacerlas 10⁴ células/pocillo/100 µl en un D-MEM que contiene 2% en volumen de suero fetal bovino (FBS), y se incubaron durante 24 horas. Se le añadió una sustancia de ensayo (200 µmoles/l) y TNF-α recombinante humano (10 ng/ml), seguido de la incubación durante 5 días.

(2) Medida de la acción contra la proliferación de células HFLS-OA

Se usó un kit [ELISA de proliferación celular, BrdU (colorimétrico) (Roche Diagnostics)], y la medida se llevó a cabo según el protocolo que se adjunta en el kit. Las células HFLS-OA se incubaron durante 3 días, y se añadieron a cada pocillo 10 µl de 5-bromo-2'-desoxiuridina (BrdU) disuelta en una disolución salina amortiguada con fosfato (PBS) (100 µmoles/l, pH 7,4), seguido de la incubación durante 48 horas más. Después de que se retiró el sobrenadante de cultivo de cada pocillo, se le añadieron 200 µl/pocillo de una disolución de inmovilización/desnaturalización, y la mezcla se dejó reposar durante 30 minutos, con lo que se llevó a cabo la inmovilización de las células y la desnaturalización del ADN. Después de que se eliminó completamente la disolución de inmovilización/desnaturalización, se le añadió 100 µl de una disolución de anticuerpo anti-BrdU marcado con peroxidasa, y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 90 minutos. Después de lavar con PBS, se añadieron a cada pocillo 100 µl de un líquido sustrato (tetrametilbencidina), y se midió la absorbancia. Se calculó una velocidad de proliferación celular con la adición de cada sustancia de ensayo, en la que un incremento en la incorporación de BrdU al añadir TNF-α se definió como 100% de velocidad de proliferación celular.

En la tabla 11 se muestra un ejemplo de los resultados. El compuesto de la presente invención mostró una fuerte acción supresora frente a la proliferación de células HFLS-OA inducida por TNF-α. Mientras tanto, también se llevó a cabo un ensayo de citotoxicidad en el que se usó como indicador una lactato deshidrogenasa añadida a un sobrenadante de cultivo celular, pero la acción supresora mencionada anteriormente frente a la proliferación de células sinoviales no fue debida a la citotoxicidad por el compuesto de la presente invención.

Tabla 11

Sustancia de ensayo	Tasa de proliferación de células sinoviales (%)	Sustancia de ensayo	Tasa de proliferación de células sinoviales (%)
Compuesto 1	-39,1	Compuesto 36	-33,9
Compuesto 2	-52,2	Compuesto 37	-22,6
Compuesto 3	-65,1	Compuesto 38	-31,2
Compuesto 4	-88,1	Compuesto 39	-43,0
Compuesto 5	-84,9	Compuesto 40	-40,5
Compuesto 6	-77,4	Compuesto 41	-37,7
Compuesto 7	-92,5	Compuesto 42	-35,5
Compuesto 8	-94,4	Compuesto 43	-30,3
Compuesto 9	-88,8	Compuesto 44	-31,5
Compuesto 10	-34,9	Compuesto 46	-37,0
Compuesto 11	-90,6	Compuesto 47	-40,1
Compuesto 12	-91,8	Compuesto 48	-34,9

Sustancia de ensayo	Tasa de proliferación de células sinoviales (%)	Sustancia de ensayo	Tasa de proliferación de células sinoviales (%)
Compuesto 13	-54,1	Compuesto 49	-36,1
Compuesto 14	-60,3	Compuesto 50	-46,4
Compuesto 15	-3,3	Compuesto 51	-36,5
Compuesto 16	-19,9	Compuesto 52	-35,5
Compuesto 17	-24,9	Compuesto 53	-32,3
Compuesto 18	-23,8	Compuesto 54	-44,4
Compuesto 20	-42,1	Compuesto 55	-32,2
Compuesto 21	-41,2	Compuesto 56	-44,4
Compuesto 22	-38,4	Compuesto 57	-50,0
Compuesto 23	-39,0	Compuesto 58	-42,8
Compuesto 24	-40,0	Compuesto 59	-32,8
Compuesto 25	-40,9	Compuesto 60	-44,4
Compuesto 26	-38,4	Compuesto 61	-40,6
Compuesto 27	-36,3	Compuesto 62	-49,2
Compuesto 28	-33,7	Compuesto 63	-47,9
Compuesto 29	-31,3	Compuesto 64	-45,9
Compuesto 30	-33,0	Compuesto 65	-45,9
Compuesto 31	-37,1	Compuesto 66	-37,9
Compuesto 32	-41,1	Compuesto 67	-38,9
Compuesto 33	-40,0	Compuesto 68	-42,8
Compuesto 34	-31,6	Compuesto 69	-40,6
Compuesto 35	-31,5	Compuesto 70	-39,0

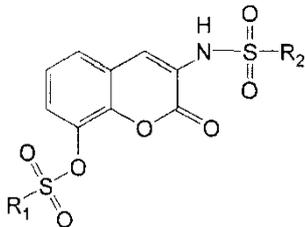
Aplicabilidad industrial

- 5 Como se muestra en la tabla 10, el derivado de cumarina según la presente invención mostró una excelente acción supresora frente a la liberación de sGAG y suprimió la destrucción de cartílago en un ensayo farmacológico en el que se usó como indicador la liberación de sGAG de células de cartílago incubadas a las que se añadió IL-1 α , que es un factor de destrucción de cartílago. Además, como se muestra en la tabla 11, el derivado de cumarina según la presente invención mostró una excelente acción supresora frente a la proliferación de células sinoviales en un ensayo farmacológico para la proliferación de células de cartílago incubadas a las que se añadió TNF- α que induce la proliferación de células sinoviales. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención es muy útil como principio activo de una composición farmacéutica, que es un agente preventivo o terapéutico para la artropatía tal como artrosis o artritis reumatoide crónica.
- 10

REIVINDICACIONES

1. Compuesto, que es un derivado de cumarina de la fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo:

5



en el que R_1 y R_2 son cada uno independientemente (a) fenilo opcionalmente sustituido con alcoxi, alquilo, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, amino, carboxi, alcóxicarbonilo, fenilo, o uno o dos halógenos, (b) piridilo, (c) alquilo o (d) tienilo.

10

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R_1 y R_2 se seleccionan cada uno independientemente de entre fenilo opcionalmente sustituido (a).

15

3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R_1 y R_2 se seleccionan cada uno independientemente de entre fenilo sustituido (a).

4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que R_1 y R_2 son ambos fenilo sustituido con trifluorometilo.

20

5. Compuesto según la reivindicación 3, en el que uno de R_1 y R_2 es fenilo sustituido con trifluorometilo.

6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que uno de R_1 y R_2 es fenilo sustituido con trifluorometilo, y el otro es fenilo sustituido con halógeno.

25

7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que el halógeno es bromo.

8. Agente farmacéutico que contiene por lo menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

30

9. Agente farmacéutico según la reivindicación 8, que está presente en una forma de dosificación oral.

10. Agente farmacéutico según la reivindicación 8, que es un agente de inyección.

11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o agente farmacéutico según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, para su utilización en un procedimiento de tratamiento preventivo o terapéutico de la artropatía.

35

12. Compuesto o agente farmacéutico para su utilización según la reivindicación 11, en el que la artropatía es la artrosis o la artritis reumatoide crónica.