



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 244 313**

② Número de solicitud: 200400363

⑤ Int. Cl.:
C07D 205/04 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

② Fecha de presentación: **16.02.2004**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **01.12.2005**

Fecha de la concesión: **03.01.2007**

⑤ Fecha de anuncio de la concesión: **16.02.2007**

⑥ Fecha de publicación del folleto de la patente:
16.02.2007

⑦ Titular/es: **LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.**
Avda. Mare de Deu de Montserrat, 221
08041 Barcelona, ES

⑧ Inventor/es: **Cuberes Altisen, María Rosa;**
Frigola Constansa, Jordi y
Álvarez Mathieu, Inés

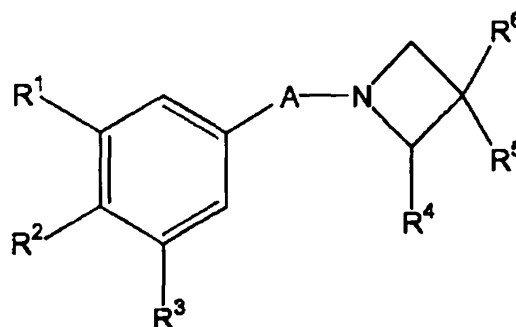
⑨ Agente: **Dávila Baz, Ángel**

⑩ Título: **Compuestos de azetidina sustituidos, su preparación y su uso como medicamentos.**

⑪ Resumen:

Compuestos de azetidina sustituidos, su preparación y su uso como medicamentos.

La presente invención se refiere a compuestos de azetidina sustituidos de fórmula general (I), a métodos para su preparación, a medicamentos que comprenden estos compuestos así como a su uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento de seres humanos y animales.



ES 2 244 313 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Compuestos de azetidina substituidos, su preparación y su uso como medicamentos.

5 La presente invención se refiere a compuestos de azetidina substituidos de fórmula general (I), a métodos para su preparación, a medicamentos que contienen estos compuestos así como a su uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento de seres humanos y animales.

10 Los metabolitos del ácido araquidónico, tales como prostaglandinas, lipoxigenasas y tromboxanos se producen en una amplia diversidad de tejidos y juegan un papel clave en muchos procesos fisiológicos y patofisiológicos tales como inflamación, dolor y cáncer.

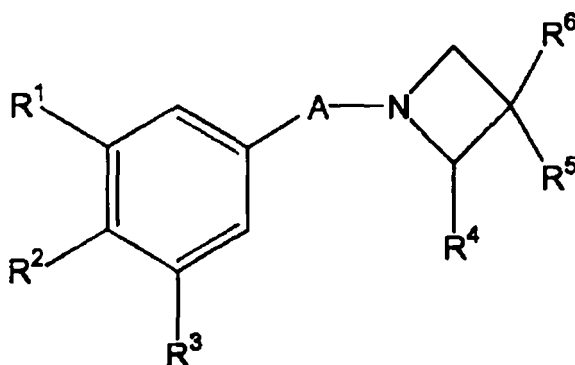
15 Las prostaglandinas, por ejemplo, se producen a partir de fosfolípidos de la membrana celular a través de una cascada de enzimas que implica la conversión del ácido araquidónico en un precursor común de prostaglandinas, PGH_2 , por el enzima ciclooxigenasa. Actualmente se conocen dos subtipos diferentes de ciclooxigenasa, particularmente la ciclooxigenasa-1 (COX-1) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2).

20 La COX-1, que no es inducible ni se modula por glucocorticoides, es la iso-forma de ciclooxigenasa constitutiva y es responsable principalmente de la síntesis de prostaglandinas citoprotectoras en el tracto gastrointestinal y de la síntesis de tromboxano, que induce la agregación plaquetaria en las plaquetas sanguíneas. La COX-2 es inducible y generalmente tiene una vida corta, excepto en el caso de ciertos tumores donde se activa constitutivamente. La expresión de la COX-2 se estimula en respuesta a endotoxinas, citoquinas, hormonas, factores de crecimiento y mitógenos.

25 Por tanto, el objeto de la presente invención fue proporcionar nuevos compuestos que fueran particularmente adecuados como sustancias farmacológicamente activas en medicamentos. Preferiblemente, estos compuestos deben ser adecuados para la inhibición de la ciclooxigenasa-1 y/o la ciclooxigenasa-2 y para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos relacionados con estos enzimas.

30 Se ha descubierto que, sorprendentemente, los compuestos substituidos de la fórmula general I proporcionada más adelante, sus estereoisómeros, las sales correspondientes y los solvatos correspondientes muestran inhibición de la ciclooxigenasa-1 y de la ciclooxigenasa-2.

35 Por tanto, en uno de sus aspectos, la presente invención se refiere a compuestos de azetidina substituidos de fórmula general I,



50 donde

55 A representa un resto $-\text{C}=\text{O}$, un resto $-\text{CH}_2$, un resto $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$ unido al anillo de azetidina a través de su átomo de carbono carbonílico, o un resto $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})$ unido al anillo de azetidina a través de su átomo de carbono carbonílico,

R¹ y R³, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alifático con 1 a 4 átomos de carbono lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,

60 R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono,

o R¹ y R² o R² y R³ juntos forman una cadena $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, que está opcionalmente substituida con uno o más grupos metilo,

65 R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido o un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, pudiendo estar substituido dicho grupo alifático con uno o más substituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por hidroxilo, flúor, cloro, bromo, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono lineal o ramificado, perfluoroalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono ramificado o no ramificado y perfluoroalquilo con 1 a 4 átomos de carbono ramificado o no ramificado,

ES 2 244 313 B1

R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un resto -OR⁷, un resto -NH₂, un resto -CO-NH₂, un resto -NH-CO-R⁸, un resto -N(OH)-CO-NH₂, un resto -O(CH₂)₁₋₄ONO₂, un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo carboxi,

R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un resto -OR⁹, un resto -NH₂, un resto -CO-NH₂, un resto -NH-CO-R¹⁰, un resto -N(OH)-CO-NH₂, un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido o un grupo carboxi,

R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰, independientemente entre sí, representan un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

Resulta muy preferido que en relación con los compuestos de azetidina sustituidos de fórmula general I proporcionada anteriormente, se apliquen una o más de las siguientes condiciones (negaciones), en particular,

que R¹, R² y R³ no representen a la vez un átomo de hidrógeno, y si A representa un resto -CH₂, al menos dos de los restos R¹, R² y R³ no representen a la vez un átomo de hidrógeno,

que si A representa un resto -(C=O), R⁴ representa un átomo de hidrógeno y uno de los restos R⁵ y R⁶ representa un átomo de hidrógeno, entonces el otro de estos restos R⁵ y R⁶ no represente un resto -NH₂, un resto -CONH₂ o un grupo metilo, que está sustituido con un resto -NH₂ o un azaheterociclo opcionalmente sustituido, y que si A representa un resto -(C=O) o un resto -CH₂-C=O unido al anillo de azetidina a través de su átomo carbonílico, o un resto -O-C(=O) unido al anillo de azetidina a través de su átomo de carbono carbonílico y uno de los restos R⁵ y R⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, entonces el otro de estos restos R⁵ y R⁶ no represente un resto -NH₂ o carboxi.

Si cualquiera de los sustituyentes mencionados anteriormente representa un grupo alifático que está sustituido con uno o más sustituyentes, estos sustituyentes pueden seleccionarse, independientemente entre sí, preferiblemente entre el grupo compuesto por hidroxilo, flúor, cloro, bromo, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono ramificado o no ramificado, perfluoroalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono ramificado o no ramificado, perfluoroalquilo con 1 a 4 átomos de carbono ramificado o no ramificado, seleccionándose más preferiblemente entre el grupo compuesto por hidroxilo, F, Cl, Br, metoxi, etoxi y CF₃.

Los grupos alifáticos lineales o ramificados, saturados o insaturados, preferidos que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes, pueden seleccionarse preferiblemente entre el grupo compuesto por metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, vinilo, etinilo, propenilo, propinilo, butenilo y butinilo.

Si cualquiera de los sustituyentes mencionados anteriormente representa un grupo arilo que está sustituido con uno o más sustituyentes, estos sustituyentes pueden seleccionarse, independientemente entre sí, preferiblemente entre el grupo compuesto por hidroxilo, flúor, cloro, bromo, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono ramificado o no ramificado, alquenilo con 2 a 4 átomos de carbono ramificado o no ramificado, alquinilo con 2 a 4 átomos de carbono ramificado o no ramificado, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono ramificado o no ramificado, perfluoroalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono ramificado o no ramificado, perfluoroalquilo con 1 a 4 átomos de carbono ramificado o no ramificado, seleccionándose más preferiblemente entre el grupo compuesto por hidroxilo, F, Cl, Br, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, terc-butilo, n-butilo, sec-butilo, metoxi, etoxi y CF₃.

Los grupos arilo preferidos, que pueden estar opcionalmente al menos monosustituidos, son fenilo y naftilo.

Se prefieren los compuestos de fórmula general I proporcionada anteriormente en los que R¹ y R³, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono lineal o ramificado, preferiblemente R¹ y R³ son idénticos y representan un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono no sustituido, más preferiblemente R¹ y R³ son idénticos y representan un grupo alquilo con 3 a 4 átomos de carbono, y aún más preferiblemente R¹ y R³ son idénticos y representan un grupo isopropilo o un grupo terc-butilo y R², R⁴-R¹⁰ y A tienen el significado indicado anteriormente, opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

También se prefieren los compuestos de fórmula general I proporcionada anteriormente en los que R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo metoxi, y R¹, R³-R¹⁰ y A tienen el significado indicado anteriormente, opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diaste-

ES 2 244 313 B1

reómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

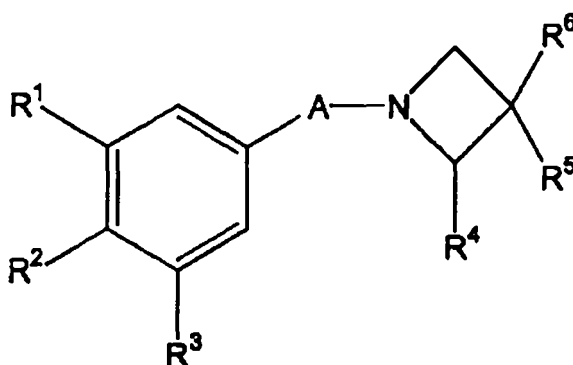
Además, se prefieren compuestos de fórmula general I en los que R^4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo alifático con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, saturado o insaturado, donde dicho grupo alifático puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por hidroxilo, flúor, cloro, bromo, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono ramificado o no ramificado, perfluoroalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono ramificado o no ramificado y perfluoroalquilo con 1 a 4 átomos de carbono ramificado o no ramificado, más preferiblemente R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo fenilo no sustituido y R^1 - R^3 , R^5 - R^{10} y A tienen el significado indicado anteriormente, opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

También se prefieren compuestos de fórmula general I proporcionada anteriormente en los que R^5 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alifático con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un resto $-NH_2$, un resto $-CO-NH_2$, un resto $-NH-CO-R^8$, un resto $-N(OH)-CO-NH_2$, un resto $-O(CH_2)_4-ONO_2$, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo carboxi, preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de bromo, un grupo hidroxilo, un resto $-NH_2$, un resto $-CO-NH_2$, un resto $-NH-CO-R^8$, un resto $-N(OH)-CO-NH_2$, un resto $-O(CH_2)_4-ONO_2$, un grupo fenilo no sustituido, o un grupo carboxi, y R^1 , R^4 , R^6 - R^{10} y A tienen el significado indicado anteriormente, opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

También se prefieren compuestos de fórmula general I en los que R^6 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alifático con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un resto $-NH_2$, un resto $-CO-NH_2$, un resto $-NH-CO-R^8$, un resto $-N(OH)-CO-NH_2$, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo carboxi, preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo metilo, y R^1 - R^5 , R^7 - R^{10} y A tienen el significado indicado anteriormente, opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

También se prefieren compuestos de la fórmula general I proporcionada anteriormente en los que R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} , independientemente entre sí, representan un grupo alifático con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, preferiblemente un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, más preferiblemente un grupo metilo o un grupo etilo, y R^1 - R^6 y A tienen el significado indicado anteriormente, opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

Se prefieren particularmente los compuestos de azetidina sustituidos de fórmula general I



donde

A representa un resto $-C=O$, un resto $-CH_2$, un resto $-CH_2-C=O$ unido al anillo de azetidina a través de su átomo de carbono carbonílico, o un resto $-O-C(=O)$ unido al anillo de azetidina a través de su átomo de carbono carbonílico,

tanto R^1 como R^3 representan un grupo iso-propilo un grupo terc-mutilo,

ES 2 244 313 B1

R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo metoxi,

o R¹ y R² o R² y R³ juntos forman una cadena -O-CH₂-C(CH₃)₂, estando unido el átomo de oxígeno de dicha cadena a la posición 4 del anillo de fenilo,

R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo fenilo no sustituido,

R⁵ representa un átomo de bromo, un grupo hidroxilo, un resto -NH₂, un resto -CO-NH₂, un resto -NH-CO-CF₃, un resto -N(OH)-CO-NH₂, un resto -O(CH₂)₄ONO₂, un grupo fenilo no sustituido o un grupo carboxi,

R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo hidroxilo, opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

Son compuestos más particularmente preferidos los compuestos de fórmula general I seleccionados entre el grupo compuesto por:

[1] (3,5-di-t-butil-4-hidroxi-fenil)-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-metanona;

[2] (3,5-di-t-butil-fenil)-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-metanona;

[3] (3,5-di-t-butil-4-hidroxi-fenil)-(3-hidroxi-3-metil-azetidín-1-il)-metanona;

[4] (3,5-di-t-butil-4-hidroxi-fenil)-(3-hidroxi-2-metil-azetidín-1-il)-metanona;

[7] (3-bromo-azetidín-1-il)-(3,5-di-t-butil-4-hidroxi-fenil)-metanona;

[9] (3,5-di-t-butil-4-metoxi-fenil)-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-metanona;

[10] (3-hidroxi-azetidín-1-il)-(4-hidroxi-3,5-diisopropil-fenil)-metanona;

[11] (3,5-di-t-butil-fenil)-[3-(4-nitrooxi-butoxi)-azetidín-1-il]-metanona;

[12] (3,5-di-t-butil-4-hidroxi-fenil)-(3-hidroxi-2-fenil-azetidín-1-il)-metanona;

[13] (3,5-di-t-butil-4-hidroxi-fenil)-(3-hidroxi-3-fenil-azetidín-1-il)-metanona;

[14] (7-t-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-metanona;

[15] [1-(3,5-di-t-butil-4-hidroxi-bencil)-azetidín-3-il]-N-hidroxiurea;

[16] N-[1-(3,5-di-t-butil-4-hidroxi-benzoil)-(2S,3R)-2-metil-azetidín-3-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida;

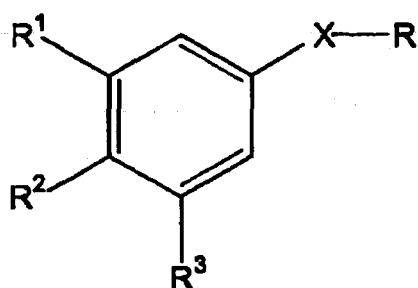
[17] 1-(3,5-di-t-butil-4-hidroxi-bencil)-azetidín-3-ol;

[18] 2-(3,5-di-t-butil-4-hidroxi-fenil)-1-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-etanona;

[19] 3,5-di-t-butil-fenil éster del (ácido 3-hidroxi-azetidina-1-carboxílico)

opcionalmente en forma de una sal correspondiente o un solvato correspondiente.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos de azetidina sustituidos de la invención, de fórmula general I proporcionada anteriormente, de acuerdo con el cual al menos un compuesto de fórmula general II,

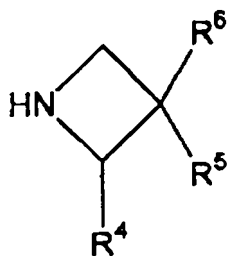


II

15

20

donde R¹-R³ tienen el significado indicado anteriormente, X representa un enlace o un resto -(CH₂) y R representa un grupo carboxi o un grupo carbonilo activado, se hace reaccionar con al menos un compuesto de fórmula general III,



III

35

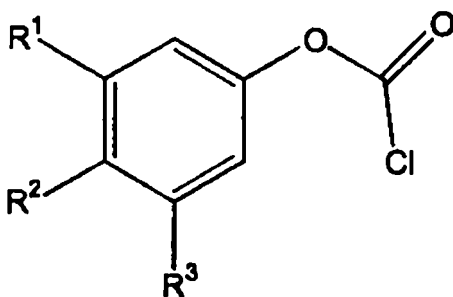
40

opcionalmente en forma de una sal correspondiente, donde R⁴-R⁶ tienen el significado indicado anteriormente, para producir un compuesto de fórmula general I proporcionada anteriormente, donde R¹ a R⁶ tienen el significado indicado anteriormente y A representa un resto -(C=O) o un resto -(CH₂)-CO, que opcionalmente se purifica y/u opcionalmente se aísla,

45

y opcionalmente se reduce al menos un compuesto de fórmula general I donde A representa un resto -(C=O), para producir al menos un compuesto de fórmula general I donde R¹-R⁶ tienen el significado indicado anteriormente y A representa un resto -(CH₂), que opcionalmente se purifica y/u opcionalmente se aísla,

o al menos un compuesto de fórmula general IV,



IV

60

65

donde R¹-R³ tienen el significado indicado anteriormente, se hace reaccionar con al menos un compuesto de fórmula general III proporcionada anteriormente, para producir al menos un compuesto de fórmula general I donde R¹-R⁶ tienen el significado indicado anteriormente y A representa un resto O-(C=O)-, y dicho compuesto opcionalmente se purifica y/u opcionalmente se aísla.

ES 2 244 313 B1

Los compuestos de fórmula general (II) pueden prepararse por métodos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica.

5 La reacción de compuestos de fórmula general (II) y de fórmula general (III) también puede realizarse de acuerdo con métodos convencionales bien conocidos por los especialistas en la técnica. Los compuestos de fórmula general II pueden usarse en forma del ácido carboxílico libre, es decir, R representa un grupo -COOH, o en forma de un grupo carbonilo activado. Los grupos activadores adecuados y los métodos de activación son bien conocidos por los especialistas en la técnica, por ejemplo, activación con N,N-diciclohexilcarbodiimida u otros reactivos de acoplamiento.

10 La reacción entre compuestos de fórmula general II y compuestos de fórmula general III preferiblemente se realiza en un medio de reacción adecuado tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y similares. Las temperaturas de reacción y los tiempos de reacción pueden variar en un amplio intervalo. La temperatura preferiblemente se mantiene en el intervalo entre la temperatura ambiente, es decir, a aproximadamente 25°C, y el punto de ebullición del medio de reacción. Los tiempos de reacción adecuados pueden variar en un amplio intervalo, es decir, 15 de unos pocos minutos a varias horas.

Otros compuestos de fórmula general II, donde R representa un grupo carbonilo activado, incluyen, pero sin limitación, los cloruros de ácido, anhídridos, anhídridos mixtos, ésteres de alquilo, preferiblemente ésteres de alquilo con 1 a 4 átomos de carbono o ésteres activados, por ejemplo, p-nitrofenil ésteres.

20 Si el compuesto activado de fórmula general II es un cloruro de ácido, preferiblemente se prepara por métodos convencionales bien conocidos por los especialistas en la técnica, por ejemplo, por reacción del compuesto respectivo de fórmula general II en forma del ácido carboxílico libre con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, pudiendo usarse también dicho agente de cloración como medio de reacción, opcionalmente en una mezcla con al menos otro medio de reacción. Otros medios de reacción adecuados incluyen, pero sin limitación, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, o éteres tales como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano o dimetoxietano o mezclas de dos o más de estos compuestos mencionados anteriormente. Las temperaturas de reacción y los tiempos de reacción adecuados pueden variar en un amplio intervalo, por ejemplo, de 0°C al punto de ebullición del medio de reacción y de varios minutos a varias horas.

30 La reacción de un cloruro de ácido de fórmula general II con un compuesto de azetidina de fórmula general III preferiblemente se realiza en presencia de una base inorgánica tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico y similares y/o en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, piridina y similares, en un medio de reacción adecuado tal como hidrocarburos, por ejemplo benceno, tolueno o xileno, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, o éteres tales como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano o dimetoxietano o mezclas de al menos dos o más de los compuestos mencionados anteriormente. Dicha reacción también puede realizarse en un medio de reacción basado en uno o más de los compuestos mencionados anteriormente y agua en un sistema bifásico.

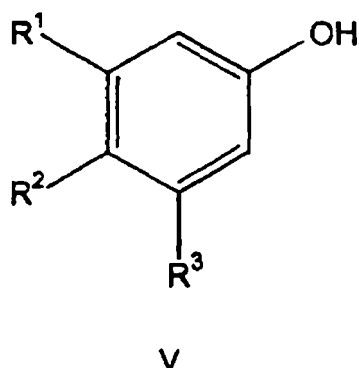
40 Los especialistas en la técnica entenderán que si el compuesto de fórmula general II está presente en forma de un cloruro de ácido y el compuesto de fórmula general III está substituido con uno o dos grupos hidroxilo en la posición 3 del anillo de azetidina, entonces la reacción también puede tener lugar entre el cloruro de ácido y dichos grupos alcohólicos. En este caso, el compuesto de fórmula general I puede obtenerse por medio de la hidrólisis selectiva del éster respectivo por reacción con una base adecuada, preferiblemente hidróxido de litio, en un medio de reacción 45 basado en agua, pudiendo comprender el medio de reacción disolventes orgánicos convencionales que son parcial o totalmente miscibles con la fase acuosa, tales como metanol, etanol, propanol y similares o un éter adecuado tal como tetrahidrofurano, dioxano o dimetoxietano. La temperatura de reacción y el tiempo de reacción pueden variar en un amplio intervalo, preferiblemente de -20°C hasta temperatura ambiente, es decir, hasta aproximadamente 25°C, y de varias horas a varios días.

50 Si el derivado activado de fórmula general es un anhídrido mixto, dicho compuesto puede prepararse preferiblemente por reacción del correspondiente ácido libre con un compuesto de cloroformiato de alquilo o cloroformiato de arilo, preferiblemente en presencia de una base tal como trietilamina o piridina en un medio de reacción adecuado.

55 Los compuestos de fórmula general I donde A representa un resto -(C=O), pueden reducirse al correspondiente compuesto de fórmula general I donde A representa un resto -(CH₂) usando al menos un agente reductor adecuado conocido por los especialistas en la técnica. Un agente reductor preferido es hidruro de litio y aluminio. Los especialistas en la técnica entenderán que si el compuesto respectivo de fórmula general I donde A representa un resto -(C=O) contiene uno o más grupos adicionales que son susceptibles de reducción, éstos también se reducirán y pueden 60 requerirse etapas adecuadas de protección de estos grupos.

La reducción preferiblemente se realiza en un medio de reacción adecuado tal como éter, preferiblemente éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano o dimetoxietano. La temperatura de reacción y el tiempo de reacción pueden variar en un amplio intervalo, por ejemplo, desde la temperatura ambiente, es decir, desde aproximadamente 25°C hasta el 65 punto de ebullición del medio de reacción, y de varios minutos a varias horas.

Los compuestos de fórmula general IV pueden prepararse preferiblemente a partir de compuestos de fórmula general V,



donde R¹-R³ tienen el significado indicado anteriormente, por reacción con difosgeno en un disolvente anhidro tal como éter, preferiblemente dietil éter, tetrahydrofurano, dioxano, dimetoxietano y similares. Las temperaturas de reacción pueden variar en un amplio intervalo, variando las temperaturas preferidas desde -20°C hasta la temperatura ambiente, es decir, hasta aproximadamente 25°C, y variando los tiempos de reacción adecuados desde varios minutos a varias horas.

La reacción de compuestos de fórmula general IV con compuestos de fórmula general III puede realizarse preferiblemente en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, piridina y similares en un medio de reacción adecuado tal como hidrocarburos, por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, éteres tales como dietil éter, tetrahydrofurano o dimetoxietano o mezclas de al menos dos de estos disolventes mencionados anteriormente. Las temperaturas de reacción y los tiempos de reacción pueden variar en un amplio intervalo, preferiblemente desde 0°C hasta el punto de ebullición del medio de reacción, y desde varios minutos a varias horas.

Los compuestos de azetidina substituidos de fórmula general III pueden prepararse por métodos convencionales descritos en la técnica anterior, por ejemplo en V.R. Gaertner, *J. Org. Chem.*, 1967, 32, 2972; A.G. Anderson *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 3953; N.H. Cromwell *et al.*, *Chem. Rev.*, 1979, 79, 331-358; D. Nisato *et al.*, *J. Heterocyclic Chem.*, 1985, 22, 961-963; A.P. Kozikowski *et al.*, *Synlett*, 1991, 783-784; J. Frigola *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1993, 36, 801-810; J. Frigola *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1994, 37, 4195-4210; J. Frigola *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 1203-1215; M. Poch *et al.*, *Tetrahedron Letters*, 1993, 34 (48), 7781-7784; M. Poch *et al.*, *Tetrahedron Letters*, 1991, 32 (47), 6935-6938; T. Toda *et al.*, *Heterocycles*, 1992, 33, 511-514; R.H. Higgins *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1994, 59, 2172-2178; J. Barluenga *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 5974-5977; documento US-5073646 y las referencias citadas los mismos. Las partes respectivas de la descripción se incorporan en el presente documento como referencia y forman parte de la presente descripción.

En otro aspecto, la presente invención también proporciona un procedimiento para la preparación de sales de compuestos de azetidina substituidos de fórmula general (I), o estereoisómeros de los mismos, donde al menos un compuesto de fórmula general (I) que tiene al menos un grupo básico se hace reaccionar con al menos un ácido inorgánico y/u orgánico, preferiblemente en presencia de un medio de reacción adecuado. Los medios de reacción adecuados incluyen, por ejemplo, cualquiera de los proporcionados anteriormente. Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido nítrico, y son ácidos orgánicos adecuados, por ejemplo, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico o derivados de los mismos, ácido p-toluenosulfónico, ácido metansulfónico o ácido canforsulfónico.

En otro aspecto adicional, la presente invención también proporciona un procedimiento para la preparación de sales de compuestos de azetidina substituidos de fórmula general (I), o estereoisómeros de los mismos, donde al menos un compuesto de fórmula general (I) que tiene al menos un grupo ácido se hace reaccionar con una o más bases adecuadas, preferiblemente en presencia de un medio de reacción adecuado. Son bases adecuadas, por ejemplo, hidróxidos, carbonatos o alcóxidos, que incluyen cationes adecuados derivados, por ejemplo, de metales alcalinos, metales alcalinotérreos o cationes orgánicos, por ejemplo [NH_nR_{4-n}]⁺, donde n es 0, 1, 2, 3 ó 4 y R representa un radical alquilo, con 1 a 4 átomos de carbono, ramificado o no ramificado. Son medios de reacción adecuados, por ejemplo, cualesquiera de los indicados anteriormente.

Los solvatos, preferiblemente hidratos, de los compuestos de azetidina substituidos de fórmula general (I), de los estereoisómeros correspondientes o de las sales correspondientes de los mismos también pueden obtenerse por procedimientos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica.

La purificación y aislamiento de los compuestos de azetidina substituidos de fórmula general (I) de la invención, o de un estereoisómero correspondiente, o sal, o solvato o cualquier intermedio de los mismos, si se desea, puede realizarse por métodos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica, por ejemplo, métodos cromatográficos o recristalización.

ES 2 244 313 B1

Si los propios compuestos de azetidina substituidos de fórmula general (I) se obtienen en forma de una mezcla de estereoisómeros, particularmente enantiómeros o diastereómeros, dichas mezclas pueden separarse por procedimientos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica, por ejemplo, métodos cromatográficos o cristalización fraccionada con reactivos quirales. También es posible obtener estereoisómeros puros mediante una síntesis estereoselectiva.

Los compuestos de azetidina substituidos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, las sales correspondientes de los mismos y los solvatos correspondientes son toxicológicamente aceptables y, por lo tanto, son adecuados como sustancias farmacéuticas activas para la preparación de medicamentos.

Se ha descubierto que, sorprendentemente, los compuestos substituidos de fórmula general I proporcionada anteriormente, sus estereoisómeros, las sales correspondientes y los solvatos correspondientes muestran inhibición de la ciclooxigenasa-1 y/o ciclooxigenasa-2.

Así, en otro aspecto, la presente invención se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto de azetidina substituido de fórmula general I proporcionada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Preferiblemente, el medicamento de la presente invención es adecuado para la inhibición de la ciclooxigenasa-1, para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos relacionados con la ciclooxigenasa-1, para la inhibición de la ciclooxigenasa-2 y/o para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos relacionados con la ciclooxigenasa-2.

De una forma particularmente preferida, el medicamento de la presente invención es adecuado para la profilaxis y/o tratamiento del dolor, para la profilaxis y/o tratamiento de la inflamación y/o para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos relacionados con la inflamación, pudiendo seleccionarse preferiblemente dichos trastornos relacionados con la inflamación entre el grupo compuesto por artritis, artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, osteoartritis, lupus sistémico eritematoso, artritis juvenil, fiebre reumática, síntomas asociados con la gripe u otras infecciones víricas, resfriado común, dolor lumbar, dolor cervical, dismenorrea, dolor de cabeza, dolor de muelas, torceduras, esguinces, miositis, neuralgia, sinovitis, gota, espondilitis anquilosante, bursitis, edema, inflamaciones que se producen después de procedimientos dentales, enfermedades vasculares, migrañas, periarteritis nudosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodermia, diabetes de tipo I, miastenia gravis, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Behcet, polimiositis, gingivitis, hipersensibilidad, conjuntivitis, hinchazón que se produce después de una lesión e isquemia de miocardio, para la profilaxis y/o tratamiento del asma, para la profilaxis y/o tratamiento de bronquitis, para la profilaxis y/o tratamiento de tendinitis, para la profilaxis y/o tratamiento de bursitis, para la profilaxis y/o tratamiento de afecciones relacionadas con la piel, pudiendo seleccionarse preferiblemente dichas afecciones relacionadas con la piel entre el grupo compuesto por psoriasis, eccema, quemaduras y dermatitis, para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos gastrointestinales, pudiendo seleccionarse preferiblemente dichos trastornos gastrointestinales entre el grupo compuesto por enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome del intestino irritable y colitis ulcerosa, o para el tratamiento de fiebre, o para la profilaxis y/o tratamiento de un cáncer o de trastornos relacionados con el cáncer, pudiendo seleccionarse preferiblemente dicho cáncer o trastorno relacionado con el cáncer entre el grupo compuesto por cáncer cerebral, cáncer de hueso, neoplasia derivada de células epiteliales (carcinoma epitelial), carcinoma de células basales, adenocarcinoma, cáncer gastrointestinal, cáncer de labios, cáncer de colon, cáncer hepático, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de ovarios, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer de células escamosas, cáncer de próstata, carcinoma de células renales y otros cánceres conocidos que afectan a las células epiteliales de todo el cuerpo, para la profilaxis y/o tratamiento de pólipos, para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos mediados por angiogénesis, seleccionados preferiblemente entre el grupo compuesto por metástasis, rechazo de injerto de córnea, neovascularización ocular, neovascularización retiniana, retinopatía diabética, fibroplasia retrolental, glaucoma neovascular, úlcera gástrica, hemangiomas infantiles, angiofibroma de la nasofaringe, necrosis avascular del hueso y endometriosis.

Particularmente, lo más preferido es que el medicamento de la presente invención sea adecuado para la profilaxis y/o tratamiento del dolor, para la profilaxis y/o tratamiento de la inflamación y/o para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos relacionados con la inflamación, pudiendo seleccionarse preferiblemente dichos trastornos relacionados con la inflamación entre el grupo compuesto por artritis, artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, osteoartritis, lupus sistémico eritematoso, artritis juvenil, fiebre reumática, síntomas asociados con la gripe u otras infecciones víricas, resfriado común, dolor lumbar, dolor cervical, dismenorrea, dolor de cabeza, dolor de muelas, torceduras, esguinces, miositis, sinovitis, gota, espondilitis, anquilosante, bursitis, edema, inflamaciones que se producen después de procedimientos dentales, enfermedades vasculares, migrañas, periarteritis nodosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodermia, diabetes de tipo I, miastenia gravis, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Behcet, polimiositis, gingivitis, hipersensibilidad, conjuntivitis, hinchazón que se produce después de una lesión e isquemia de miocardio.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de al menos una azetidina substituida de fórmula general I proporcionada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente

enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos, opcionalmente en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la inhibición de la ciclooxigenasa-1, para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos relacionados con la ciclooxigenasa-1, para la inhibición de la ciclooxigenasa-2 y/o para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos relacionados con la ciclooxigenasa-2.

Se prefiere particularmente el uso de al menos un compuesto de azetidina substituido de fórmula general I proporcionada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos, opcionalmente en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento del dolor, para la profilaxis y/o tratamiento de la inflamación y/o para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos relacionados con la inflamación, pudiendo seleccionarse preferiblemente dichos trastornos relacionados con la inflamación entre el grupo compuesto por artritis, artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, osteoartritis, lupus sistémico eritematoso, artritis juvenil, fiebre reumática, síntomas asociados con la influenza u otras infecciones víricas, resfriado común, dolor lumbar, dolor cervical, dismenorrea, dolor de cabeza, dolor de muelas, torceduras, esguinces, miositis, neuralgia, sinovitis, gota, espondilitis anquilosante, bursitis, edema, inflamaciones que se producen después de procedimientos dentales, inflamaciones que se producen después de procedimientos dentales. enfermedades vasculares, migrañas, periarteritis nudosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodermia, diabetes de tipo I, miastenia gravis, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Behcet, polimiositis, gingivitis, hipersensibilidad, conjuntivitis, hinchazón que se produce después de una lesión e isquemia de miocardio, para la profilaxis y/o tratamiento del asma, para la profilaxis y/o tratamiento de bronquitis, para la profilaxis y/o tratamiento de tendinitis, para la profilaxis y/o tratamiento de bursitis, para la profilaxis y/o tratamiento de afecciones relacionadas con la piel, pudiendo seleccionarse preferiblemente dichas afecciones relacionadas con la piel entre el grupo compuesto por psoriasis, eccema, quemaduras y dermatitis, para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos gastrointestinales, pudiendo seleccionarse preferiblemente dichos trastornos gastrointestinales entre el grupo compuesto por enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome del intestino irritable y colitis ulcerosa, o para el tratamiento de fiebre, o para la profilaxis y/o tratamiento de un cáncer o de trastornos relacionados con el cáncer, pudiendo seleccionarse preferiblemente dicho cáncer o trastorno relacionado con el cáncer entre el grupo compuesto por cáncer cerebral, cáncer de hueso, neoplasia derivada de células epiteliales (carcinoma epitelial), carcinoma de células basales, adenocarcinoma, cáncer gastrointestinal, cáncer de labios, cáncer de colon, cáncer hepático, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de ovarios, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer de células escamosas, cáncer de próstata, carcinoma de células renales y otros cánceres conocidos que afectan a las células epiteliales de todo el cuerpo, para la profilaxis y/o tratamiento de pólipos, para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos mediados por angiogénesis, seleccionados preferiblemente entre el grupo compuesto por metástasis, rechazo de injerto de córnea, neovascularización ocular, neovascularización retiniana, retinopatía diabética, fibroplasia retroental, glaucoma neovascular, úlcera gástrica, hemangiomas infantiles, angiofibroma de la nasofaringe, necrosis avascular del hueso y endometriosis.

Particularmente, lo más preferido es el uso de al menos un compuesto de azetidina substituido de fórmula general I proporcionada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos, opcionalmente en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento del dolor, para la profilaxis y/o tratamiento de la inflamación y/o para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos relacionados con la inflamación, pudiendo seleccionarse preferiblemente dichos trastornos relacionados con la inflamación entre el grupo compuesto por artritis, artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, osteoartritis, lupus sistémico eritematoso, artritis juvenil, fiebre reumática, síntomas asociados con la gripe u otras infecciones víricas, resfriado común, dolor lumbar, dolor cervical, dismenorrea, dolor de cabeza, dolor de muelas, torceduras, esguinces, miositis, neuralgia, sinovitis, gota, espondilitis anquilosante, bursitis, edema, inflamaciones que se producen después de procedimientos dentales, enfermedades vasculares. migrañas, periarteritis nudosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodermia, diabetes de tipo I, miastenia gravis, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Behcet, polimiositis, gingivitis, hipersensibilidad, conjuntivitis, hinchazón que se produce después de una lesión e isquemia de miocardio.

El medicamento de acuerdo con la presente invención puede estar en cualquier forma adecuada para la aplicación a seres humanos y/o animales, preferiblemente a seres humanos incluyendo lactantes, niños y adultos y puede producirse por procedimientos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica. La composición del medicamento puede variar dependiendo de la vía de administración.

El medicamento de la presente invención puede administrarse, por ejemplo, por vía parenteral en combinación con vehículos líquidos inyectables convencionales tales como agua o alcoholes adecuados. En tales composiciones inyectables pueden incluirse excipientes farmacéuticos convencionales para inyección tales como agentes estabilizadores, agentes solubilizantes y tampones. Estos medicamentos pueden inyectarse, por ejemplo, por vía intramuscular, intraperitoneal o intravenosa.

Los medicamentos de acuerdo con la presente invención también pueden formularse en composiciones administrables por vía oral que contienen uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente compatibles en forma sólida

ES 2 244 313 B1

o líquida. Estas composiciones pueden contener ingredientes convencionales tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes y agentes humectantes aceptables. Las composiciones pueden tomar cualquier forma conveniente, tal como comprimidos, bolitas, gránulos, cápsulas, grageas, soluciones acuosas u oleosas, suspensiones, emulsiones o formas de polvo seco adecuadas para la reconstitución con agua u otro medio líquido adecuado antes del uso, para la liberación inmediata o retardada.

Las formas líquidas para administración oral también pueden contener aditivos adecuados tales como agentes edulcorantes, aromatizantes, conservantes y emulsionantes. También pueden formularse composiciones líquidas no acuosas para administración oral, que contienen aceites comestibles. Tales composiciones líquidas pueden encapsularse convenientemente, por ejemplo, en cápsulas de gelatina en una cantidad de dosificación unitaria.

Las composiciones de la presente invención también pueden administrarse tópicamente o por medio de un supositorio.

La dosificación diaria para seres humanos y animales puede variar dependiendo de factores basados en la especie respectiva o de otros factores tales como la edad, sexo, peso o grado de enfermedad y similares. La dosificación diaria para seres humanos puede estar preferiblemente en el intervalo de 1 a 2000, preferiblemente de 1 a 1500, más preferiblemente de 1 a 1000 miligramos de sustancia activa a administrar durante una o varias tomas al día.

Métodos farmacológicos

I. Ensayo de enzimas Cox-1/Cox-2

El ensayo de enzimas Cox-1/Cox-2 para los compuestos de azetidina de la invención se realiza de acuerdo con la siguiente descripción:

Se suspenden aproximadamente 390 unidades del enzima Cox-1 o Cox-2 (Cayman Chemical, Ann Arbor, Michigan, U.S.A., número de catálogo 60100 y 60120 respectivamente) en 200-300 μ l de tampón Tris HCl (100 mM), hematina (1 mM) y tenol (2 mM), y 200 μ l de epinefrina (5,8 mM) como cromógeno. Los compuestos que se van a ensayar se disuelven en dimetilformamida o hidróxido sódico 0,1 N, a un volumen de 60 μ l. El volumen total de cada reacción enzimática es de 0,6 ml. Se tiene cuidado de que la concentración de vehículo en la mezcla de reacción no exceda del 5% (volumen/volumen). El medio de reacción se incuba durante 4 minutos a 37°C y después se añaden 100 μ l de ácido araquidónico 0,5 mM como sustrato.

Inmediatamente después de la adición del sustrato, se registra la pendiente correspondiente al aumento de densidad óptica a 480 nm durante 1 minuto. La reacción se controla con un espectrofotómetro Hewlett-Packard 8452A.

II. Determinación de la actividad Cox-1 y Cox-2 en sangre entera humana

La actividad Cox-1 y Cox-2 en sangre entera humana se determina de acuerdo con una modificación del método descrito en la publicación de C. Brideau, *et al.*, "A human whole blood assay for clinical evaluation of biochemical efficacy of cyclooxygenase inhibitors" *Inflamm Res* 1996; 45:68-74. La parte respectiva de la descripción se incorpora en el presente documento como referencia y forma parte de la presente descripción.

Para la determinación de la actividad Cox-1, se distribuye sangre humana extraída recientemente en un volumen de 0,5 ml en tubos Eppendorf de silicona, dentro de los cuales hay 2 μ l del compuesto a ensayar o dimetilsulfóxido (DMSO) a una concentración final del 0,4% (volumen/volumen). Los tubos se invierten para homogeneizar el contenido y se incuban durante 1 hora a 37°C, con agitación suave. Posteriormente, se centrifugan durante 15 minutos a 10500 g y se recogen 100 μ l de suero. Las proteínas se precipitan por la adición de 400 μ l de metanol a cada tubo, los tubos se centrifugan durante 10 minutos a 5000 g, se aspiran 300 μ l de sobrenadante y después se secan en una atmósfera de nitrógeno.

La concentración de tromboxano B2 (TXB2) se cuantifica usando un kit de ensayo (Cayman Chemical, Ann Arbor, Michigan, U.S.A., número de catálogo 519031) después de la reconstitución en 300 μ l de tampón de ensayo suministrado en el mismo kit.

Para la determinación de la actividad Cox-2, se preparan tubos con 2 μ l del compuesto a ensayar o DMSO, 12 μ g/ml de aspirina, 9 μ l de heparina sódica al 1% (peso/volumen) y 0,5 ml de sangre humana extraída recientemente. Las muestras se preincuban a 37°C durante 15 minutos, se añade LPS de *E. coli* 0111:B4 (de Sigma Chemical, St. Louis, Missouri, U.S.A., número de catálogo L-3012) y se incuban durante 24 h a 37°C. Las muestras se centrifugan y se recogen 100 μ l de plasma. A cada muestra se le añaden 400 μ l de acetato de etilo y metanol al 1% (volumen/volumen) y los tubos se agitan y se centrifugan durante 10 minutos a 5000 g y a 4°C. Se aspiran 300 μ l de sobrenadante y se evaporan en una atmósfera de nitrógeno. La concentración de prostaglandina E2 se cuantifica usando un kit de ensayo de Cayman Chemical, Ann Arbor, Michigan, U.S.A. (número de catálogo: 514010) después de la reconstitución en 300 μ l de tampón de ensayo suministrado en el mismo kit.

ES 2 244 313 B1

III. Ensayo de analgesia en ratas

La actividad analgésica de los compuestos de la invención se ensaya como se ha descrito anteriormente. Estos ensayos se realizan como se describe en la publicación de K. Hargreaves *et al.*, Pain, 32, 77-88, (1988). La parte respectiva de la descripción se incorpora en el presente documento como referencia y forma parte de la descripción.

Las ratas se transfieren al laboratorio de experimentación, donde permanecen en grupos de 5, en jaulas Makrolon con un suelo enrejado para evitar la coprofagia. Al principio del experimento, se retiran el agua y el alimento y los animales se pesan y se marcan convenientemente.

Cada rata recibe por medio de una inyección subplantar 0,1 ml de solución salina estéril en la pata trasera izquierda seguido de 0,1 ml de una suspensión de carragenina al 2% (peso/volumen) en solución salina estéril en la pata trasera derecha.

Dos horas después de las inyecciones subplantares de carragenina y vehículo, cada rata recibe por vía oral los compuestos a ensayar, suspendidos en goma arábiga al 5% (peso/volumen), administrados a 10 ml por kg de peso corporal. Dos horas después de la administración de los compuestos a ensayar, se determinan los valores de la actividad analgésica. Para este fin, las ratas se transfieren a las cámaras de metacrilato de un analgesímetro que dispone de un suelo de vidrio. Una vez terminado el período de aclimatación en las cámaras (es decir, después de 5 minutos), se pone una lámpara de irradiación infrarroja capaz de producir un estímulo térmico por debajo de las patas de la ratas.

El estímulo térmico, previamente calibrado a 10 amperios, se aplica a cada una de las patas traseras con intervalos de al menos 1 minuto. La respuesta de la ratas al dolor consiste en la elevación de la pata, evitando de esta manera el contacto con el suelo. Simultáneamente, la luz infrarroja se apaga automáticamente y la pantalla digital del dispositivo muestra el tiempo de latencia en segundos. Las ratas se someten al ensayo sólo una vez para evitar un posible comportamiento de aprendizaje.

IV. Ensayo de la actividad contra edema en ratas

El ensayo de actividad contra edema se realiza tal como se describe en la publicación de Winter *et al.*, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 111, 544-547 (1962). La parte respectiva de la descripción se incorpora en este documento como referencia y forma parte de la presente descripción.

Al principio de cada sesión experimental se priva a las ratas de alimento y se mantienen en jaulas en grupos de 5 animales. disponiendo las jaulas de una rejilla en el suelo para prevenir la coprofagia. Después de un periodo de 24 horas sin alimento, los animales se marcan de una forma adecuada. se pesan, y se hidratan por medio de la administración oral de 30 ml/kg de peso corporal de agua potable. Media hora después de la hidratación. se administran los compuestos a ensayar por vía oral, en una cantidad de 10 ml/kg de peso corporal como una suspensión en goma arábiga al 5% (peso/volumen):-Una flora después de la administración de los compuestos, los animales reciben 0,1 ml del agente que produce la inflamación (carragenina al 1% peso/volumen en solución estéril), inyectado por vía subplantar en la pata trasera derecha de las ratas. Inmediatamente después de la inyección de carragenina, se determina el volumen de la pata inyectada usando un pletismómetro. Las lecturas se expresan en ml. Las lecturas del volumen de la pata se toman cada hora después de la administración de la carragenina, durante 7 horas.

V. Ensayo de actividad antiartrítica en ratas

El ensayo de la actividad antiartrítica se realiza como se describe en la publicación de Anderson *et al.*, J. Clin. Invest. 97, 11, 2672-2679 (1996). La parte respectiva de la descripción se incorpora en el presente documento como referencia y forma parte de la presente descripción.

En el día 0 del experimento, se miden los volúmenes de las patas contralaterales a las inyectadas, es decir las patas traseras izquierdas, por medio de un pletismómetro, y las lecturas se expresan en ml.

Después, a cada rata se le inyecta el adyuvante, que consta de 1 mg de *Mycobacterium butyricum* suspendido en 0,1 ml de aceite mineral, por vía subplantar en la pata trasera derecha.

Aproximadamente todos los días, y durante 15 días después de la inyección del adyuvante, se miden de nuevo los volúmenes de las patas traseras no inyectadas (contralaterales). En el día 15 se seleccionan las ratas cuyas patas contralaterales muestran un aumento de al menos 0,42 ml en comparación con el día de la inyección del adyuvante, desechando los animales con aumentos de volumen menores, ya que su inflamación no se considera de la magnitud adecuada.

En el día 15 del experimento, se inicia la administración diaria de los compuestos a ensayar por vía oral y, cada día, se registran los volúmenes de las patas traseras no inyectadas.

En el día 25 del experimento se miden los pesos corporales y los volúmenes de las patas traseras no inyectadas (contralaterales) por última vez, y estos valores se usan para determinar las actividades.

ES 2 244 313 B1

VI. Producción de PGE-2 en exudado inflamatorio y mucosa gástrica de rata

La producción de PGE-2 en exudado inflamatorio y mucosa gástrica de rata se realiza como se describe en la publicación de O Tofanetti *et al.*, "Effect of nimesulide on cyclooxygenase activity in rat gastric mucosa and inflammatory exudate", Med Sci Res 17, 745-746 (1989). La parte respectiva de la descripción se incorpora en el presente documento como referencia y forma parte de la presente descripción.

Para este ensayo se usan 6 ratas wistar macho (Interfauna-St Feliú de Codines, Barcelona) de aproximadamente 200 g (cada una de aproximadamente 6 semanas de edad). Los compuestos a ensayar se administran por vía oral en goma arábica al 5% (peso/volumen), a razón de 10 ml/kg.

Una hora después de la administración de los compuestos y bajo anestesia con halotano, a cada rata se le implanta por vía subcutánea en el área interescapular una esponja de poliéster de 40 X 15 X 5 mm, empapada en una suspensión de carragenina al 0,5%. Las ratas se sacrifican 6 horas después del implante, las esponjas se retiran y se escurren. Se recogen los exudados y se centrifugan a 6000xG durante 15 minutos.

Se retiran los estómagos de las ratas, se separa la mucosa gástrica de las capas subyacentes y, por medio de un troquel de 10 mm de diámetro, se toman muestras de mucosa de un área comprendida entre el cuerpo gástrico y el antro pilórico. Se extrae la PGE2 de la mucosa. Las concentraciones de PGE2 de los exudados inflamatorios y de la mucosa gástrica se determinan por medio de reactivos de inmunoensayo del kit de Cayman Chemical, Ann Arbor, Michigan, U.S.A. (número de catálogo: 514010) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

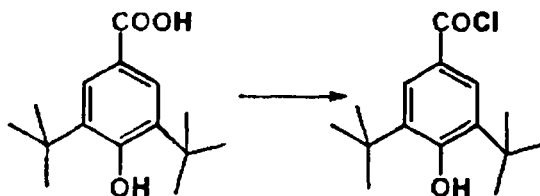
A continuación, la presente invención se ilustra con la ayuda de ejemplos. Estas ilustraciones se proporcionan únicamente a modo de ejemplo y no limitan el alcance general de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Síntesis de (3,5-di-t-butil-4-hidroxi-fenil)-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-metanona

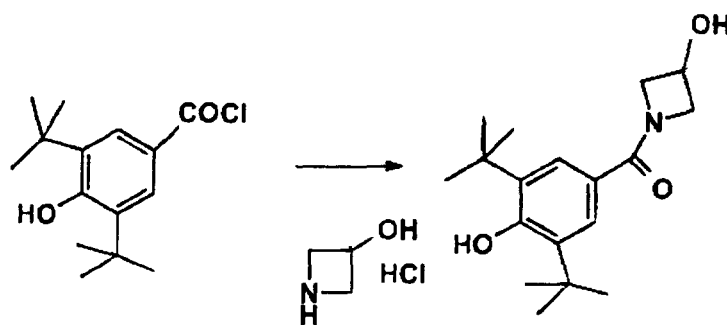
a) Cloruro de 3,5-di-t-butil-4-hidroxi-benzoílo



Se disolvió ácido 3,5-di-t-butil-4-hidroxi-benzoico (16,6 g, 66,3 mmol) en cloroformo (150 ml) y se añadió cloruro de tionilo (10 ml, \approx 139 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 9 horas, se enfrió a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) y se evaporó a sequedad a presión reducida. Se obtuvieron 17,6 g (rendimiento teórico del 99%) de cloruro de 3,4-di-t-butil-4-hidroxi-benzoílo en forma de un sólido amarillo, que se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación.

IR (KBr, cm^{-1}): 3555, 2958, 1736, 1125.

b) (3,5-Di-t-butil-4-hidroxi-fenil)-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-metanona



Se disolvió clorhidrato de azetidín-3-ol (2 g, 18,3 mmol) en una solución acuosa de hidróxido sódico al 5% peso/peso (45 ml), la solución resultante se enfrió a -5°C y se añadió cloruro de 3,5-di-t-butil-4-hidroxi-benzoílo (5,4 g,

ES 2 244 313 B1

20 mmol) obtenido de acuerdo con la etapa (a), disuelto en 8 ml de THF, con agitación vigorosa. Posteriormente, el baño de refrigeración se retiró, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) y se agitó durante una hora más en estas condiciones. Después, la mezcla de reacción se extrajo varias veces con dietil éter, las fases etéreas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron con sulfato sódico y se evaporaron a sequedad para obtener 1,9 g del producto bruto, que se cristalizó en acetato de etilo-éter de petróleo. Se obtuvieron 1,6 g (rendimiento teórico del 30%) de (3,5-di-*t*-butil-4-hidroxi-fenil)-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-metanona en forma cristalina.

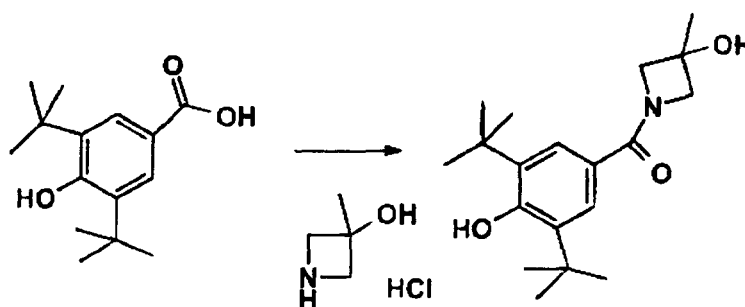
Punto de fusión = 185-189°C

IR (KBr, cm^{-1}): 3506, 3262, 2956, 1611, 1572, 1449, 1421, 1406, 1113.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,43 (s, 18H), 2,8 (s a, 1H), 4,0-4,2 (m, 2H), 4,45 (m, 2H), 4,7 (m, 1H), 5,5 (s, 1H), 7,5 (s, 2H).

Ejemplo 3

(3,5-di-*t*-butil-4-hidroxi-fenil)-(3-hidroxi-3-metil-azetidín-1-il)-metanona



Se suspendió clorhidrato de 3-metil-azetidín-3-ol (0,6 g, 4,84 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y se añadió trietilamina (1,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) durante 30 minutos y se añadió ácido 3,5-di-*t*-butil-4-hidroxi benzoico (1,26 g, 5,1 mmol) en una porción. La mezcla se enfrió a 0°C y posteriormente se añadió una solución de dicitlohexilcarbodiimida (1 g, 4,84 mmol) en tetrahidrofurano (27 ml). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3,5 horas, se enfrió y el sólido insoluble se separó por filtración. El filtrado se concentró usando un evaporador rotatorio, el sólido resultante se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo bruto obtenido se cristalizó en éter dietílico para dar 1,14 g (rendimiento teórico del 73%) de (3,5-di-*t*-butil-4-hidroxi-fenil)-(3-hidroxi-3-metil-azetidín-1-il)-metanona.

Punto de fusión = 148-153°C.

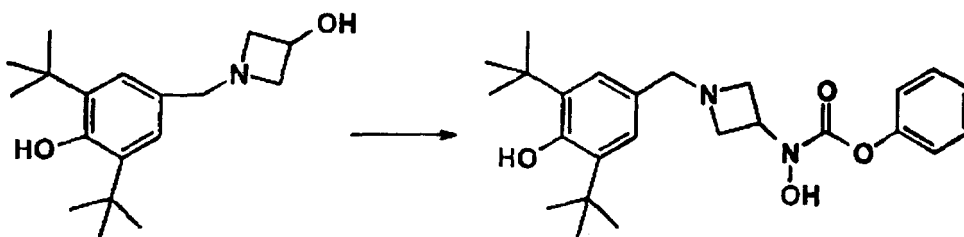
IR (KBr, cm^{-1}): 3497, 3274, 2963, 1612, 1598, 1415, 1235, 1120.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,4 (s, 18H), 1,5 (s, 3H), 3,9 (s, 1H), 4,1 (m, 3H), 4,3 (m, 1H), 5,5 (s, 1H), 7,5 (s, 2H).

Ejemplo 15

Síntesis de [1-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxi-bencil)-azetidín-3-il]-*N*-hidroxi-urea

(a) Fenil éster del ácido [1-(3,5-di-*t*-butil-4-hidroxi-bencil)-azetidín-3-il]-*N*-hidroxi-carbámico



Se disolvieron 1-(3,5-di-*t*-butil-4-hidroxi-bencil)-azetidín-3-ol (2,27 g, 7,8 mmol), *N,O*-bis-(fenoxicarbonil)hidroxilamino (2,36 g, 8,58 mmol) (preparado de acuerdo con el método descrito en A.O. Stewart and D.W. Brooks, J. Org. Chem., 57(18), 1992, 5020-5023. La parte respectiva de la descripción se introduce como referencia y forma parte de la descripción) y trifetilfosfina (2,45 g, 9,36 mmol) en 80 ml de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla de reacción se en-

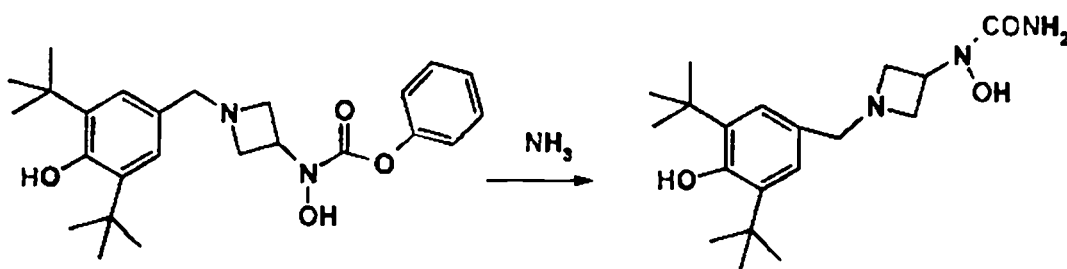
ES 2 244 313 B1

frió a 0°C en una atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (1,84 ml, 9,36 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante una hora. A continuación, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El disolvente se eliminó a presión reducida mediante un evaporador rotatorio y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: CHCl₃). Después de la cristalización en éter dietílico, se obtuvieron 1,53 g, (rendimiento teórico del 46%) del producto deseado en forma de un sólido blanco que tenía un punto de fusión de 161-163°C.

IR (KBr, cm⁻¹): 3540, 3420, 2958, 1720, 1440, 1198, 760.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1.4 (s, 18H); 3.5 (t, 2H), 3.6 (m+s, 4H), 4.75 (m, 1H), 5.2 (s a, 1H), 7.05 (m, 3H), 7.25 (d, 1H), 7.3 (m, 3H).

(b) [1-(3,5-di-*t*-butil-4-hidroxi-bencil)-azetidín-3-il]-*N*-hidroxi-urea



El producto obtenido de acuerdo con la etapa (a) (1,53 g, 3,6 mmol) se disolvió en 50 ml de metanol y la solución se enfrió a -78°C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de 5,4 ml de NH₃ condensado en 12,7 ml de metanol a -78°C, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura en un reactor cerrado, controlándose de esta manera el progreso de la reacción por cromatografía de capa fina (TLC) después de dos horas. Si se detecta producto de partida no reaccionado, puede añadirse otra porción de NH₃ y la reacción se mantiene en agitación durante una noche. La solución se concentró usando un evaporador rotatorio y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: cloroformo/metanol 95:5 (volumen/volumen) para dar 0,58 g del producto deseado (rendimiento teórico del 47%) que tiene un punto de fusión 90-95°C.

IR (KBr, cm⁻¹): 3650, 3494, 3338, 2903, 1656, 1569, 1431, 1363, 1213.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,4 (s, 18H), 3,5 (m, 4H), 3,6 (s, 2H), 4,8 (m, 1H), 5,2 (s a, 1H), 5,6 (s a, 2H), 7,0 (s, 2H).

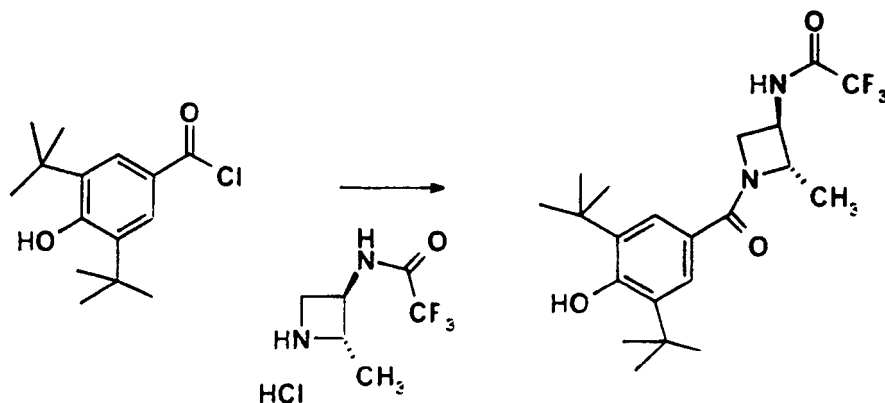
Ejemplo 16

*Síntesis de (2S,3R)-N-[1-(3,5-di-*t*-butil-4-hidroxi-benzoil)-2-metil-azetidín-3-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida*

a) *Cloruro de 3,5-di-*t*-butil-4-hidroxi-benzoilo*

Se preparó cloruro de 3,5-di-*t*-butil-4-hidroxi-benzoilo de acuerdo con la etapa (a) del ejemplo 1.

b) *N-[1-(3,5-di-*t*-butil-4-hidroxi-benzoil)-(2S,3R)-2-metil-azetidín-3-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida*



Se disolvió clorhidrato de (2S,3R)-2,2,2-trifluoro-*N*-(2-metil-azetidín-3-il)-acetamida (1,04 g, 4,74 mmol) en diclorometano (30 ml) y se añadió trietilamina (2,7 ml), la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente, se enfrió a 0°C y se añadió una solución de cloruro de 3,5-di-*t*-butil-4-hidroxi-benzoilo (1,16 g, 4,3 mmol) en diclo-

ES 2 244 313 B1

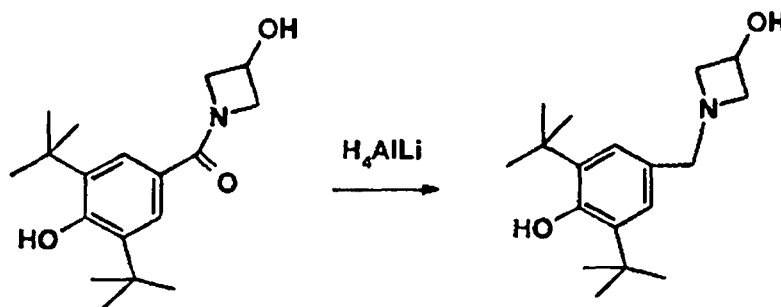
rometano (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se vertió en hielo, las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a sequedad para dar 1,42 g (rendimiento teórico del 80%) de N-[1-(3,5-di-t-butil-4-hidroxi-benzoil)-(2S,3R)-2-metil-azetidín-3-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida.

IK (KBr, cm^{-1}): 2967, 1722, 1618, 1560, 1420, 1225, 1187, 1160.

^1H RMN (CDCl_3 , δ), 1,4 (s, 18H), 1,5 (s, 3H), 4,3 (m, 2H), 4,7 (m, 2H), 5,5 (s, 1H), 7,3 (s, 2H), 9,0 (d, 1H).

Ejemplo 17

Síntesis de 1-(3,5-di-t-butil-4-hidroxi-bencil)-azetidín-3-ol



Se enfrió una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,35 g, 36,7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (60 ml) a 0°C y se añadió una solución de (3,5-di-t-butil-4-hidroxi-fenil)-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-metanona (1,78 g, 6,12 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml). El baño de refrigeración se retiró, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se calentó a reflujo durante 5 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a 0°C y el exceso del agente reductor se eliminó mediante la adición de una solución saturada de cloruro amónico. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad por medio del uso de un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en éter dietílico, la solución resultante se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad con un evaporador rotatorio. El sólido crudo resultante se cristalizó en cloroformo/éter de petróleo para dar 1,33 g (rendimiento teórico del 75%) del producto deseado, que tenía un punto de fusión de $139\text{-}142^\circ\text{C}$.

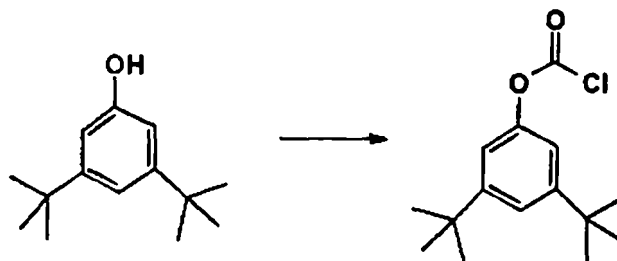
IR (KBr, cm^{-1}): 3513, 3331, 3076, 2956, 1434, 1360, 1162, 788.

^1H RMN (CDCl_3 , δ): 1,4 (s, 18H), 2,7 (s a, 1H), 2,9 (dd, 2H), 3,5 (s, 2H), 3,6 (dd, 2H), 4,4 (m, 1H), 5,1 (s, 1H), 7,0 (s, 2H).

Ejemplo 19

Síntesis de 3,5-di-t-butil-fenil éster del ácido 3-hidroxi-azetidina-1-carboxílico

(a) *Cloroformiato de 3,5-di-t-butil-fenilo*



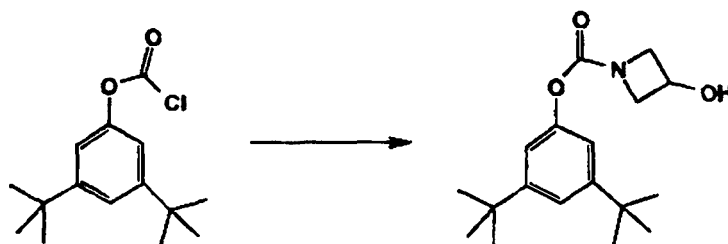
Se enfrió una solución de 3,5-di-t-butil-fenol (3,6 g, 17,4 mmol) en 30 ml de tetrahidrofurano a 0°C y se añadió una solución de cloroformiato de triclorometilo (2,9 ml, 22,56 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución obtenida de esta manera se usó en la siguiente etapa.

ES 2 244 313 B1

(b) 3,5-Di-*t*-butil-fenil éster del ácido 3-hidroxi-azetidina-1-carboxílico

5

10



15

Se suspendió clorhidrato de 3-azetidinol (2,47 g, 22,62 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml), se añadió trietilamina (19 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió lentamente la solución del cloroformiato de acuerdo con la etapa (a) a través de una cánula. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche, se enfrió y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo: Éter de petróleo 3:7 volumen/volumen). Se obtuvieron 0,83 g de 3,5-di-*t*-butil-fenil éster del ácido 3-hidroxi-azetidina-1-carboxílico en forma de un sólido blanco que tenía un punto de fusión de 166-70°C.

20

IR (KBr, cm^{-1}): 3481, 2962, 1700, 1612, 1400.

25

^1H RMN (CDCl_3 , δ): 1,3 (s, 18H), 2,7 (m, 1H), 4,0 (m, 2H), 4,3 (m, 2H), 4,6 (m, 1H), 6,9 (s, 2H), 7,3 (s, 1H).

30

Los compuestos de los ejemplos 2 y 11 se prepararon de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1. Los compuestos de los ejemplos 4, 7, 9, 10, 12, 13, 17 y 18 se prepararon de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 3. El compuesto del ejemplo 14 se preparó de manera análoga al método descrito en J.M. Janusz *et al.*, J Med. Chem. 1998, 41(7), 1112-1123. La descripción respectiva se incorpora como referencia y forma parte de la descripción.

En las tablas 1 y 2 proporcionadas a continuación se indican los compuestos de los ejemplos 1-4, 7 y 9-19 y sus datos espectroscópicos:

35

(Tabla pasa a página siguiente)

40

45

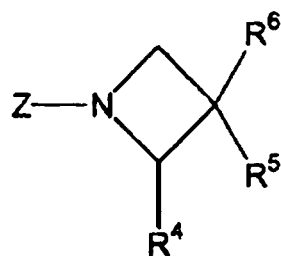
50

55

60

65

TABLA I



Z	Ejemplo	R ⁴	R ⁵	R ⁶
	1	H	OH	H
	2	H	OH	H
	3	H	OH	CH ₃
	4	CH ₃	OH	H
	7	H	Br	H
	9	H	OH	H

ES 2 244 313 B1

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60

	10	H	OH	H
	11	H	O(CH2)4ONO2	H
	12	Ph	OH	H
	13	H	Ph	OH
	14	H	OH	H
	15	H	N(OH)CONH2	H
	16	CH3	NHCOCF3	H
	17	H	OH	H
	18	H	OH	H

65

ES 2 244 313 B1

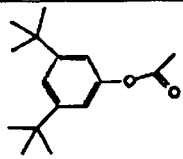
	19	H	OH	H
---	----	---	----	---

TABLA 2

Ejemplo	Punto de fusión °C	IR (KBr, cm ⁻¹)	¹ H RMN (CDCl ₃ , δ)
1	185-9	3506, 3262, 2956, 1611, 1572, 1449, 1421, 1406, 1113	1,43 (s, 18H), 2,8 (s a, 1H), 4,0-4,2 (m, 2H), 4,45 (m, 2H), 4,7 (m, 1H), 5,5 (s, 1H), 7,5 (s, 2H).
2	146-9	3444, 3344, 3287, 2957, 1613, 1587, 1456, 1125	1,3 (s, 18H), 3,5 (d, 1H), 4,0-4,2 (m, 2H), 4,4 (dd, 2H), 4,6 (m, 1H), 7,4 (s, 2H), 7,5 (s, 1H).
3	148-53	3497, 3274, 2963, 1612, 1598, 1415, 1235, 1120	1,4 (s, 18H), 1,5 (s, 3H), 3,9 (s, 1H), 4,1 (m, 3H), 4,3 (m, 1H), 5,5 (s, 1H), 7,5 (s, 2H).
4	162-6	3469, 3250, 2960, 1608, 1571, 1401, 1239, 1090	1,4 (s, 21H), 3,3 (s a, 1H), 3,9 (m, 1H), 4,1 (m, 1H), 4,4 (m, 2H), 5,5 (s, 1H), 7,5 (s, 2H).
7	160-3	3506, 2953, 1632, 1600, 1383, 1131, 1110	1,4 (s, 18H), 4,4-4,8 (m, 5H), 7,5 (s, 2H).
9	115-120	3296, 2963, 1602, 1555, 1474, 1449, 1410, 1396	1,4 (s, 18H), 3,7 (s, 3H), 3,9-4,2 (m, 3H), 4,4 (m, 2H), 4,7 (m, 1H), 7,5 (s, 2H).
10	156-60	3330, 1615, 1605, 1565, 1463, 1433, 1412, 1202	1,3 (s, 12H), 3,4 (m, 2H), 4,1-4,3 (m, 3H), 4,4-4,6 (m+s, 3H), 4,7 (m, 1H), 7,4 (s, 2H).
11	aceite	2962, 1637, 1594, 1459	1,3 (s, 18H), 1,7 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 4,0-4,15 (m, 2H), 4,3-4,4 (m, 3H), 4,5 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 7,4 (s, 2H), 7,5 (s, 1H).
12	178-81	3400, 3310, 2956, 1607, 1570, 1395	1,3 (s, 18H), 3,7 (d, 1H), 4,1 (dd, 1H), 4,3 (m, 1H), 4,6 (m, 1H), 5,3 (s a, 1H), 5,45 (s a, 1H), 7,3-7,4 (m, 7H).
13	163-5	3530-3300, 2956, 1606, 1452, 1116	1,43 (s, 18H), 3,3 (s a, 1H), 4,4-4,6 (m, 4H), 5,5 (s, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,5 (m, 4H).

ES 2 244 313 B1

14	144-8	3265, 2955, 1603, 1582, 1450, 1410, 1129, 995, 956	1,31 (s, 6H), 1,34 (s, 9H), 3,2 (s a 1H), 4,0-4,3 (m+s, 4H), 4,45 (m, 2H), 4,7 (m, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,35 (s, 1H).
15	90-5	3650, 3494, 3338, 2903, 1656, 1569, 1431, 1363, 1213	1,4 (s, 18H), 3,5 (m, 4H), 3,6 (s, 2H), 4,8 (m, 1H), 5,2 (s a, 1H), 5,6 (s a, 2H), 7,0 (s, 2H).
16	amorfo	2967, 1722, 1618, 1560, 1420, 1225, 1187, 1160	1,4 (s, 18H), 1,5 (s, 3H), 4,3 (m, 2H), 4,7 (m, 2H), 5,5 (s, 1H), 7,3 (s, 2H), 9,0 (d, 1H).
17	139-42	3513, 3331, 3076, 2956, 1434, 1360, 1162, 788	1,4 (s, 18H), 2,7 (s a, 1H), 2,9 (dd, 2H), 3,5 (s, 2H), 3,6 (dd, 2H), 4,4 (m, 1H), 5,1 (s, 1H), 7,0 (s, 2H)
18	154-6	2295, 2955, 1637, 1435, 1100	1,43 (s, 18H), 3,0 (d, 1H), 3,36 (s, 2H), 3,8 (dd, 1H), 4,0 (dd, 1H), 4,2 (t, 1H), 4,3 (t, 1H), 4,6 (m, 1H), 7,0 (s, 2H).
19	166-70	3481, 2962, 1700, 1612, 1400	1,3 (s, 18H), 2,7 (m, 1H), 4,0 (m, 2H), 4,3 (m, 2H), 4,6 (m, 1H), 6,9 (s, 2H), 7,3 (s, 1H)

Datos farmacológicos

I. Ensayo de las enzimas Cox-1/Cox-2

El ensayo de las enzimas Cox-1/Cox-2 para los compuestos de azetidina de la invención se realizó como se ha descrito anteriormente. En la siguiente tabla I se proporcionan los valores de inhibición enzimática de algunos compuestos de la invención.

TABLA I

Compuesto de acuerdo con el ejemplo	% de Inhibición 5 x 10 ⁻⁵ M		Cl ₅₀ μM	
	COX-1	COX-2	COX-1	COX-2
1	--	--	37,7	1,51
2	9	78	--	1,8
3	--	--	349	3,51
4	--	--	246	3,75
7	35	--	--	0,2
14	--	--	48,3	0,6
18	4	1	--	--

ES 2 244 313 B1

II. Determinación de la actividad Cox-1 y Cox-2 en sangre entera humana

La actividad Cox-1 y Cox-2 en sangre entera humana se determina tal como se ha descrito anteriormente. En la siguiente tabla II se proporcionan los valores de algunos compuestos de la invención.

TABLA II

Compuesto de acuerdo con el ejemplo	Inhibición de COX-1 en sangre entera humana Cl ₅₀ (μM)	Inhibición de COX-2 en sangre entera humana Cl ₅₀ (μM)
1	0,1	0,2
2	0,5	0,8
3	0,1	0,1
4	0,5	0,5
14	0,05	0,1

III. Ensayo de analgesia en ratas

El ensayo de la actividad analgésica de los compuestos de la invención se realizó tal como se ha descrito anteriormente. En la siguiente tabla III se proporcionan los valores de algunos de los compuestos de la invención.

TABLA III

Compuesto de acuerdo con el ejemplo	DE ₅₀ (mg/kg)
1	0,4
2	1,65
3	0,14
4	0,7
14	3

IV. Ensayo de actividad contra edema en ratas

El ensayo de actividad contra edema se realizó tal como se ha descrito anteriormente. En la siguiente tabla 4 se proporcionan los valores de algunos de los compuestos de la invención:

TABLA IV

Compuesto de acuerdo con el ejemplo	DE ₅₀ (mg/kg)
1	3
2	28
3	58
4	31
14	62

ES 2 244 313 B1

V. Ensayo de actividad antiartrítica en ratas

El ensayo de actividad antiartrítica se realizó tal como se ha descrito anteriormente. En la siguiente tabla V se proporcionan los valores de algunos de los compuestos de la invención.

TABLA V

Compuesto de acuerdo con el ejemplo	DE ₅₀ (mg/kg)
1	0,5
3	0,34

VI. Producción de PGE₂ en exudado inflamatorio y mucosa gástrica de rata

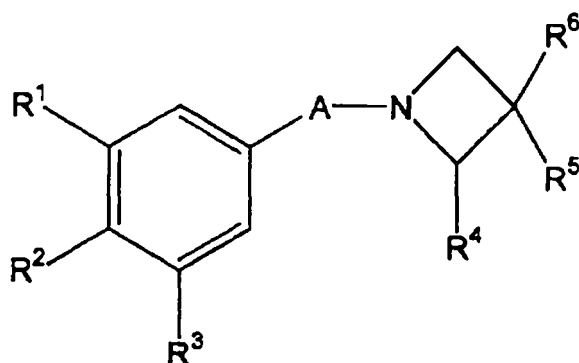
La producción de PGE₂ en exudado inflamatorio y mucosa gástrica de rata se determinó tal como se ha descrito anteriormente. En la siguiente tabla VI se proporcionan los valores de algunos de los compuestos de la invención.

TABLA VI

Ejemplo	PGE ₂ en mucosa gástrica DE ₅₀ (mg/kg)	PGE ₂ en exudado inflamatorio DE ₅₀ (mg/kg)
1	0,16	0,28
2	3,7	5,9
3	7,3	0,5
4	1,0	5,8
14	2,7	1,8

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de azetidina substituidos de fórmula general I



donde

A representa un resto $-C=O$, un resto $-CH_2$, un resto $-CH_2-C=O$ unido al anillo de azetidina a través de su átomo de carbono carbonílico, o un resto $-O-C(=O)$ unido al anillo de azetidina a través de su átomo de carbono carbonílico,

R¹ y R³, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alifático con 1 a 4 átomos de carbono lineal o ramificado, saturado o insaturado,

R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono,

o R¹ y R² o R² y R³ juntos forman una cadena $-O-CH_2-CH_2-$, que está opcionalmente substituida con uno o más grupos metilo,

con la condición de que R¹, R² y R³ no representen a la vez un átomo de hidrógeno, y si A representa un resto $-CH_2$, al menos dos de los restos R¹, R² y R³ no representen a la vez un átomo de hidrógeno,

R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo arilo opcionalmente al menos monosubstituido o un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, que puede estar substituido con uno o más substituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por hidroxilo, flúor, cloro, bromo, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono lineal o ramificado, perfluoroalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono ramificado o no ramificado y perfluoroalquilo con 1 a 4 átomos de carbono ramificado o no ramificado,

R⁵ representa un átomo de hidrógeno un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosubstituido, un resto $-OR^7$, un resto $-NH_2$, un resto $-CO-NH_2$, un resto $-NH-CO-R^8$, un resto $-N(OH)-CO-NH_2$, un resto $-O(CH_2)_{1-4}ONO_2$, un grupo arilo opcionalmente al menos monosubstituido, o un grupo carboxi,

R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosubstituido, un resto $-OR^9$, un resto $-NH_2$, un resto $-CO-NH_2$, un resto $-NH-CO-R^{10}$, un resto $-N(OH)-CO-NH_2$, un grupo arilo opcionalmente al menos monosubstituido o un grupo carboxi,

R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰, independientemente entre sí, representan un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosubstituido,

con las condiciones de que

si A representa un resto $-(C=O)$, R⁴ representa un átomo de hidrógeno y uno de los restos R⁵ y R⁶ representa un átomo de hidrógeno, entonces el otro de estos restos R⁵ y R⁶ no represente un resto $-NH_2$, un resto $-CONH_2$ o un grupo metilo, que está substituido con un resto $-NH_2$ o un azaheterociclo, y

si A representa un resto $-(C=O)$ o un resto $-CH_2-C=O$ unido al anillo de azetidina a través de su átomo carbonílico, o un resto $-O-C(=O)$ unido al anillo de azetidina a través de su átomo de carbono carbonílico y uno de los restos R⁵ y R⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosubstituido, entonces el otro de estos restos R⁵ y R⁶ no represente un resto $-NH_2$ o carboxi,

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereó-

ES 2 244 313 B1

meros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizados** porque R¹ y R³, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono lineal o ramificado.

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizados** porque R¹ y R³ son idénticos y representan un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente un grupo alquilo con 3 a 4 átomos de carbono, más preferiblemente un grupo isopropilo o un grupo t-butilo.

4. Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-3, **caracterizados** porque R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo metoxi.

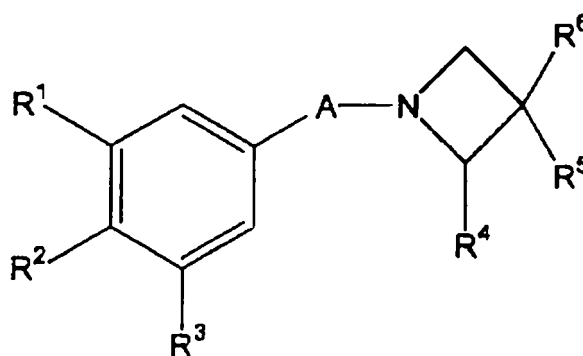
5. Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-4, **caracterizados** porque R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo alifático con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, saturado o insaturado, donde dicho grupo alifático puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por hidroxilo, flúor, cloro, bromo, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono ramificado o no ramificado, perfluorcalquilo con 1 a 4 átomos de carbono ramificado o no ramificado y perfluorcalquilo con 1 a 4 átomos de carbono ramificado o no ramificado, preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo fenilo no sustituido.

6. Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-5, **caracterizados** porque R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alifático con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un resto -NH₂, un resto -CO-NH₂, un resto -NH-CO-R⁸, un resto -N(OH)-CO-NH₂, un resto -O(CH₂)₄-ONO₂, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo carboxi, preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de bromo, un grupo hidroxilo, un resto -NH₂, un resto -CO-NH₂, un resto -NH-CO-R⁸, un resto -N(OH)-CO-NH₂, un resto -O(CH₂)₄-ONO₂, un grupo fenilo no sustituido, o un grupo carboxi.

7. Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-6, **caracterizados** porque R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alifático con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un resto -NH₂, un resto -CO-NH₂, un resto -NH-CO-R⁸, un resto -N(OH)-CO-NH₂, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo carboxi, preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo metilo.

8. Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-7, **caracterizados** porque R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰, independientemente entre sí, representan un grupo alifático con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, preferiblemente un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, más preferiblemente un grupo metilo o un grupo etilo.

9. Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-8 de fórmula general I,



donde

A representa un resto -C=O, un resto -CH₂, un resto -CH₂-C=O unido al anillo de azetidina a través de su átomo de carbono carbonílico, o un resto -O-C(=O) unido al anillo de azetidina a través de su átomo de carbono carbonílico,

tanto R¹ como R³ representan un grupo iso-propilo o un grupo t-butilo,

R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo metoxi,

o R¹ y R² o R² y R³ juntos forman una cadena -O-CH₂-C(CH₃)₂, estando unido el átomo de oxígeno de dicha cadena a la posición 4 del anillo de fenilo,

ES 2 244 313 B1

R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo fenilo no sustituido,

R⁵ representa un átomo de bromo, un grupo hidroxilo, un resto -NH₂, un resto -CO-NH₂, un resto -NH-CO-CF₃, un resto -N(OH)-CO-NH₂, un resto -O(CH₂)₄ONO₂, un grupo fenilo no sustituido o un grupo carboxi,

R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo hidroxilo, opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

10. Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-9, seleccionados entre el grupo compuesto por

[1] (3,5-di-t-butil-4-hidroxi-fenil)-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-metanona;

[2] (3,5-di-t-butil-fenil)-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-metanona;

[3] (3,5-di-t-butil-4-hidroxi-fenil)-(3-hidroxi-3-metil-azetidín-1-il)-metanona;

[4] (3,5-di-t-butil-4-hidroxi-fenil)-(3-hidroxi-2-metil-azetidín-1-il)-metanona;

[7] (3-bromo-azetidín-1-il)-(3,5-di-t-butil-4-hidroxi-fenil)-metanona;

[9] (3,5-di-t-butil-4-metoxi-fenil)-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-metanona;

[10] (3-hidroxi-azetidín-1-il)-(4-hidroxi-3,5-diisopropil-fenil)-metanona;

[11] (3,5-di-t-butil-fenil)-[3-(4-nitrooxi-butoxi)-azetidín-1-il]-metanona;

[12] (3,5-di-t-butil-4-hidroxi-fenil)-(3-hidroxi-2-fenil-azetidín-1-il)-metanona;

[13] (3,5-di-t-butil-4-hidroxi-fenil)-(3-hidroxi-3-fenil-azetidín-1-il)-metanona;

[14] (7-t-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-metanona;

[15] [1-(3,5-di-t-butil-4-hidroxi-bencil)-azetidín-3-il]-N-hidroxi-urea;

[16] N-[1-(3,5-di-t-butil-4-hidroxi-benzoil)-(2S,3R)-2-metil-azetidín-3-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida;

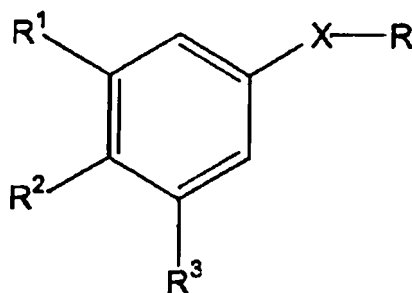
[17] 1-(3,5-di-t-butil-4-hidroxi-bencil)-azetidín-3-ol;

[18] 2-(3,5-di-t-butil-4-hidroxi-fenil)-1-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-etanona;

[19] 3,5-di-t-butil-fenil Éster del (ácido 3-hidroxi-azetidina-1-carboxílico)

opcionalmente en forma de una sal correspondiente o un solvato correspondiente.

11. Procedimiento para la preparación de compuestos de azetidina sustituidos, de fórmula general I, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-10, **caracterizado** porque al menos un compuesto de fórmula general II.



II

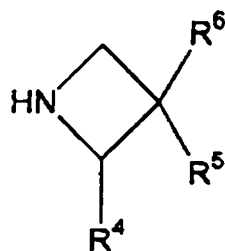
ES 2 244 313 B1

donde R^1 - R^3 tienen el significado de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-10, X representa un enlace o un resto $-(CH_2)$ y R representa un grupo carboxi o un grupo carbonilo activado, se hace reaccionar con al menos un compuesto de fórmula general III,

5

10

15



III

20 opcionalmente en forma de una sal correspondiente, donde R^4 - R^6 tienen el significado de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-10, para producir un compuesto de fórmula general I, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-10, donde A representa un resto $-(C=O)$ o un resto $-(CH_2)-CO$, que opcionalmente se purifica y/u opcionalmente se aísla,

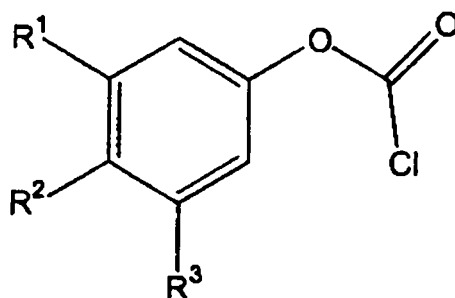
25 y opcionalmente se reduce al menos un compuesto de fórmula general I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-10, donde A representa un resto $-(C=O)$, para producir al menos un compuesto de fórmula general I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-10, donde A representa un resto $-(CH_2)$, que opcionalmente se purifica y/o se aísla.

30 o al menos un compuesto de fórmula general IV,

35

40

45



IV

50 donde R^1 - R^3 tienen el significado de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-10, se hace reaccionar con al menos un compuesto de fórmula general III, proporcionada anteriormente, para producir al menos un compuesto de fórmula general I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-10, donde A representa un resto $O-(C=O)-$, y dicho-compuesto-opcionalmente se purifica y/u opcionalmente se aísla.

55 12. Medicamento que comprende al menos un compuesto de azetidina sustituido de acuerdo- con una más de las reivindicaciones 1-10 y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

13. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 12 para la inhibición de la ciclooxigenasa-1, para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos relacionados con la ciclooxigenasa-1, para la inhibición de la ciclooxigenasa-2 y/o para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos relacionados con la ciclooxigenasa-2.

60

14. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 12 ó 13 para la profilaxis y/o tratamiento del dolor, para la profilaxis y/o tratamiento de la inflamación y/o para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos relacionados con la inflamación, pudiendo seleccionarse preferiblemente dichos trastornos relacionados con la inflamación entre el grupo compuesto por artritis, artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, osteoartritis, lupus sistémico eritematoso, artritis juvenil, fiebre reumática, síntomas asociados con la gripe u otras infecciones víricas, resfriado común, dolor lumbar, dolor cervical, dismenorrea, dolor de cabeza, dolor de muelas, torceduras, esguinces, miositis, neuralgia, sinovitis, gota, espondilitis anquilosante, bursitis, edema, inflamaciones que se producen después de procedimientos dentales, enfermedades vasculares, migraras, periarteritis nudosa, tiroiditis, anemia aplásica. enfermedad de Hodkin,

65

ES 2 244 313 B1

esclerodermia, diabetes de tipo I, miastenia gravis, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Behcet, polimiositis, gingivitis, hipersensibilidad, conjuntivitis, hinchazón que se produce después de una lesión e isquemia de miocardio, para la profilaxis y/o tratamiento del asma, para la profilaxis y/o tratamiento de bronquitis, para la profilaxis y/o tratamiento de tendinitis, para la profilaxis y/o tratamiento de bursitis, para la profilaxis y/o tratamiento de afecciones relacionadas con la piel, pudiendo seleccionarse preferiblemente dichas afecciones relacionadas con la piel entre el grupo compuesto por psoriasis, eccema, quemaduras y dermatitis, para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos gastrointestinales, pudiendo seleccionarse preferiblemente dichos trastornos gastrointestinales entre el grupo compuesto por enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome del intestino irritable y colitis ulcerosa, o para el tratamiento de fiebre, o para la profilaxis y/o tratamiento de un cáncer o de trastornos relacionados con el cáncer, pudiendo seleccionarse preferiblemente dicho cáncer o trastorno relacionado con el cáncer entre el grupo compuesto por cáncer cerebral, cáncer de hueso, neoplasia derivada de células epiteliales (carcinoma epitelial), carcinoma de células basales, adenocarcinoma, cáncer gastrointestinal, cáncer de labios, cáncer de colon, cáncer hepático, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de ovarios, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer de células escamosas, cáncer de próstata, carcinoma de células renales y otros cánceres conocidos que afectan a las células epiteliales de todo el cuerpo, para la profilaxis y/o tratamiento de pólipos, para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos mediados por angiogénesis, seleccionados preferiblemente entre el grupo compuesto por metástasis, rechazo de injerto de córnea, neovascularización ocular, neovascularización retiniana, retinopatía diabética, fibroplasia retrolental, glaucoma neovascular, úlcera gástrica, hemangiomas infantiles, angiofibroma de la nasofaringe, necrosis avascular del hueso y endometriosis.

15. Medicamento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 12-14 para la profilaxis y/o tratamiento del dolor.

16. Medicamento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 12-14 para la profilaxis y/o tratamiento de la inflamación.

17. Medicamento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 12-14 para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos relacionados con la inflamación, pudiendo seleccionarse preferiblemente dichos trastornos relacionados con la inflamación entre el grupo compuesto por artritis, artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, osteoartritis, lupus sistémico eritematoso, artritis juvenil, fiebre reumática, síntomas asociados con la gripe u otras infecciones víricas, resfriado común, dolor lumbar, dolor cervical, dismenorrea, dolor de cabeza, dolor de muelas, torceduras, esguinces, miositis, neuralgia, sinovitis, gota, espondilitis anquilosante, bursitis, edema, inflamaciones que se producen después de procedimientos dentales, enfermedades vasculares, migrañas, periarteritis nodosa, tiroiditis, anemia aplástica, enfermedad de Hodgkin, esclerodermia, diabetes de tipo I, miastenia gravis, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Behcet, polimiositis, gingivitis, hipersensibilidad, conjuntivitis, hinchazón que se produce después de una lesión e isquemia de miocardio.

18. Uso de al menos un compuesto de azetidina substituido de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-10 y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la inhibición de la ciclooxigenasa-1, para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos relacionados con la ciclooxigenasa-1, para la inhibición de la ciclooxigenasa-2 y/o para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos relacionados con la ciclooxigenasa-2.

19. Uso de al menos un compuesto de azetidina substituido de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-10 y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento del dolor, para la profilaxis y/o tratamiento de la inflamación y/o para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos relacionados con la inflamación, pudiendo seleccionarse preferiblemente dichos trastornos relacionados con la inflamación entre el grupo compuesto por artritis, artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, osteoartritis, lupus sistémico eritematoso, artritis juvenil, fiebre reumática, síntomas asociados con la gripe u otras infecciones víricas, resfriado común, dolor lumbar, dolor cervical, dismenorrea, dolor de cabeza, dolor de muelas, torceduras, esguinces, miositis, neuralgia, sinovitis, gota, espondilitis anquilosante, bursitis, edema, inflamaciones que se producen después de procedimientos dentales, enfermedades vasculares, migrañas, periarteritis nudosa, tiroiditis, anemia aplástica, enfermedad de Hodgkin, esclerodermia, diabetes de tipo I, miastenia gravis, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Behcet, polimiositis, gingivitis, hipersensibilidad, conjuntivitis, hinchazón que se produce después de una lesión e isquemia de miocardio, para la profilaxis y/o tratamiento del asma, para la profilaxis y/o tratamiento de bronquitis, para la profilaxis y/o tratamiento de tendinitis, para la profilaxis y/o tratamiento de bursitis, para la profilaxis y/o tratamiento de afecciones relacionadas con la piel, pudiendo seleccionarse preferiblemente dichas afecciones relacionadas con la piel entre el grupo compuesto por psoriasis, eccema, quemaduras y dermatitis, para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos gastrointestinales, pudiendo seleccionarse preferiblemente dichos trastornos gastrointestinales entre el grupo compuesto por enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome del intestino irritable y colitis ulcerosa, o para el tratamiento de fiebre, o para la profilaxis y/o tratamiento de un cáncer o de trastornos relacionados con el cáncer, pudiendo seleccionarse preferiblemente dicho cáncer o trastorno relacionado con el cáncer entre el grupo compuesto por cáncer cerebral, cáncer de hueso, neoplasia derivada de células epiteliales (carcinoma epitelial), carcinoma de células basales, adenocarcinoma, cáncer gastrointestinal, cáncer de labios, cáncer de colon, cáncer hepático, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de ovarios, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de células escamosas, cáncer de próstata, carcinoma de células renales y otros cánceres conocidos que afectan a las células epiteliales de todo el cuerpo, para la profilaxis y/o tratamiento de pólipos, para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos mediados por angiogénesis,

ES 2 244 313 B1

seleccionados preferiblemente entre el grupo compuesto por metástasis, rechazo de injerto de córnea, neovascularización ocular, neovascularización retiniana, retinopatía diabética, fibroplasia retrolental, glaucoma neovascular, úlcera gástrica, hemangiomas infantiles, angiofibroma de la nasofaringe, necrosis avascular del hueso y endometriosis.

5 20. Uso de al menos un compuesto de azetidina substituido de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-10 y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento del dolor.

10 21. Uso de al menos un compuesto de azetidina substituido de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-10 y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de la inflamación.

15 22. Uso de al menos un compuesto de azetidina substituido de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-10 y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos relacionados con la inflamación, pudiendo seleccionarse preferiblemente dichos trastornos relacionados con la inflamación entre el grupo compuesto por artritis, artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, osteoartritis, lupus sistémico eritematoso, artritis juvenil, fiebre reumática, síntomas asociados con la gripe u otras infecciones víricas, resfriado común, dolor lumbar, dolor cervical, dismenorrea, dolor de cabeza, dolor de muelas, torceduras, esguinces, miositis, neuralgia, sinovitis, gota, espondilitis anquilosante, bursitis, edema, inflamaciones que se producen después de procedimientos dentales, enfermedades vasculares, migrañas, periarteritis nodosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodkin, esclerodermia, diabetes de tipo I, miastenia gravis, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Behcet, polimiositis, gingivitis, hipersensibilidad, conjuntivitis, hinchazón que se produce después de una lesión e isquemia de miocardio.

25

30

35

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 244 313

② Nº de solicitud: 200400363

③ Fecha de presentación de la solicitud: 16.02.2004

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.7: C07D 205/04, A61K 31/397

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	EP 406112 A1 (LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE), 02-01-1991, reivindicaciones.	1-22

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

28.10.2005

Examinador

P. Fernández Fernández

Página

1/1