



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 318 239**

51 Int. Cl.:

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 31/21 (2006.01)

A61K 31/216 (2006.01)

A61K 31/245 (2006.01)

A61K 31/405 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04101544 .7**

96 Fecha de presentación : **02.09.1997**

97 Número de publicación de la solicitud: **1437132**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.07.2004**

54

Título: **Uso de derivados de éster nítrico en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de tumores gastrointestinales.**

30

Prioridad: **04.09.1996 IT MI96A1821**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2009

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2009

73

Titular/es: **NicOx S.A.**
Taissounières HB4
1681 route des Dolines, BP 313
06560 Sophia Antipolis-Valbonne, FR

72

Inventor/es: **Del Soldato, Piero y**
Sannicolo', Francesco

74

Agente: **Ungría López, Javier**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

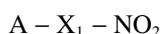
Uso de derivados de éster nítrico en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de tumores gastrointestinales.

La presente invención se refiere a nuevos medicamentos para su uso en tumores gastrointestinales.

LuKG. D., Schweiz Med Wochenschr 1996; vol. 126, n° 19 describe que la aspirina y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tienen un papel potencial en la prevención de cáncer gastrointestinal, y específicamente cáncer colorrectal. El artículo no menciona la actividad anticancerosa de los compuestos de la invención.

El solicitante ha descubierto inesperada y sorprendentemente que las clases particulares de compuestos que se describen a continuación pueden usarse de forma beneficiosa en el tratamiento de los tumores gastrointestinales, ya que demuestran un perfil farmacológico superior al de las preparaciones conocidas usadas para este tipo de enfermedades.

Un objeto de la presente invención es el uso para el tratamiento de tumores gastrointestinales de las siguientes clases de compuestos, que tienen la fórmula general:



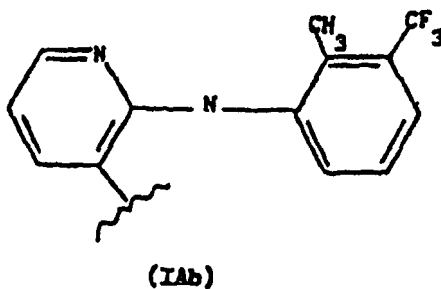
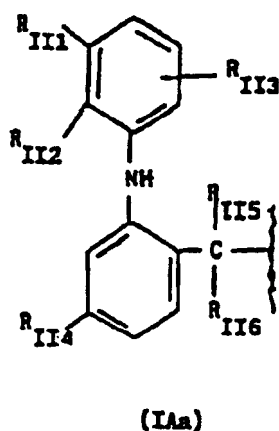
o sus sales, donde

$A = R(COX)_t$ donde t es el número entero 0 ó 1;

$X = O, NH, NR_{IC}$ donde R_{IC} es un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de C;

R se elige entre los siguientes grupos:

* Grupo IA), en el que t = 1



donde

R_{II5} es H, un alquilo C_1-C_3 lineal o si es posible ramificado;

R_{II6} tiene el mismo significado que R_{II5} , o cuando R_{II5} es H, puede ser bencilo;

ES 2 318 239 T3

R_{III} , R_{II2} y R_{II3} , iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 o alcoxi C_1 - C_6 , lineales o si es posible ramificados, o Cl, F, Br;

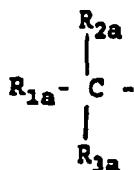
R_{II4} es R_{III} o bromo;

se prefieren los compuestos en los que R_{III} , R_{II2} y R_{II4} son H, y R_{II3} es Cl, y R_{II3} está en la posición orto con respecto a NH;

R_{II5} y R_{II6} son H, X es igual a O, y X_1 es $(CH_2-CH_2-O)_2$; (IAb) es el resto del ácido 2-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxílico y cuando -COOH está presente, se conoce como flunixin.

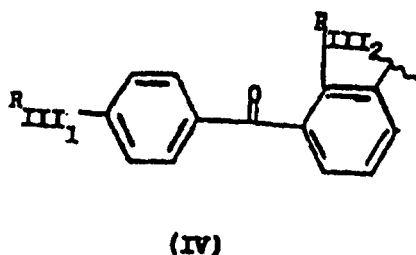
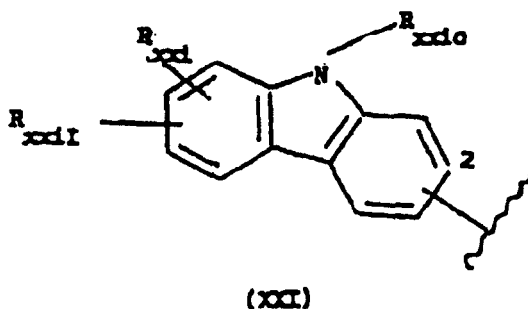
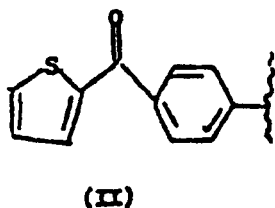
Los compuestos preferidos son aquellos en los que $X = O$;

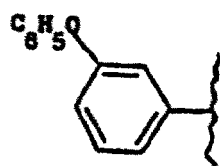
* IIA) elegidos entre los siguientes, donde, cuando $t = 1$,



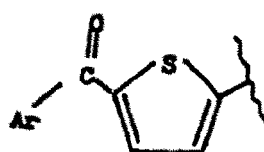
donde

R_{2a} y R_{3a} son H, un alquilo C_1 - C_6 lineal o si es posible ramificado, sustituido o no sustituido, alilo, con la condición de que cuando uno de los dos es alilo, el otro sea H; preferiblemente R_{2a} es H, alquilo tiene de 1 a 4 átomos de C, R_{3a} es H; R_{1a} se elige entre

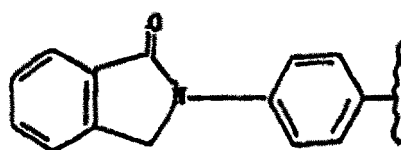




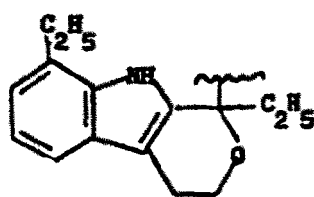
(VII)



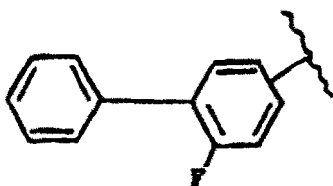
(XXV)



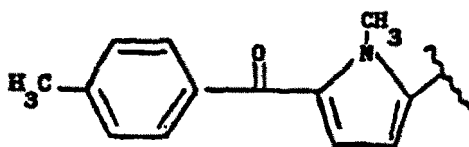
(VI)



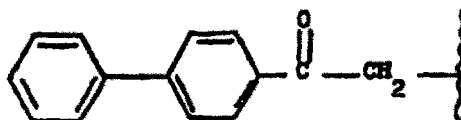
(VIII)



(IX)



(X)



(XI)

donde:

- en los compuestos de fórmula (IV), el resto de cetoprofeno:

R_{III} es H, SR_{III3} donde R_{III3} contiene de 1 a 4 átomos de C lineales o si es posible ramificados;

R_{III2} es H o hidroxilo;

se prefieren los compuestos en los que R_{III1} y R_{III2} son H, R_{3a} es H, y R_{2a} es metilo, $X = O$;

- en los compuestos de fórmula (XXI), el resto de carprofeno:

R_{xxio} es H, un alquilo lineal o si es posible ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un alcoxi C_1-C_6 -carbonilo unido a un alquilo C_1-C_6 , un carboxialquilo C_1-C_6 , un alcanofilo C_1-C_6 , opcionalmente sustituido con halógeno, bencilo o halobencilo, benzofilo o halobenzofilo;

R_{xxi} es H, halógeno, hidroxilo, CN, un alquilo C_1-C_6 que contiene opcionalmente grupos OH, un alcoxi C_1-C_6 , acetilo, benciloxi, SR_{xxi2} donde R_{xxi2} es alquilo C_1-C_6 ; un perfluoroalquilo que tiene de 1 a 3 átomos de C, un carboxialquilo C_1-C_6 que contiene opcionalmente grupos OH, NO_2 , sulfamofilo o dialquilsulfamofilo, donde el alquilo tiene de 1 a 6 átomos de C, o difluoroalquilsulfonilo, donde el alquilo tiene de 1 a 3 átomos de C;

R_{xxi1} es halógeno, CN, un alquilo C_1-C_6 que contiene uno o más grupos OH, alcoxi C_1-C_6 , acetilo, acetamida, benciloxi, SR_{III3} es como se ha definido anteriormente, un perfluoroalquilo que tiene de 1 a 3 átomos de C, hidroxilo, un carboxialquilo que tiene de 1 a 6 átomos de C, NO_2 , amino, un mono- o dialquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de C, sulfamofilo, un dialquilsulfamofilo que tiene de 1 a 6 átomos de C, o difluoroalquilsulfamofilo como se ha definido anteriormente; o R_{xxi} junto con R_{xxi1} es un alquilenodioxo que tiene de 1 a 6 átomos de C;

se prefieren los compuestos en los que R_{xxio} es H, el enlace de conexión está en posición 2, R_{xxi} es H, R_{xxh} es cloro y está en posición para con respecto al nitrógeno;

R_{3a} es H, R_{2a} es metilo y X es O;

- en los compuestos de fórmula (XXXV), el resto de ácido tiaprofénico:

Ar es fenilo, hidroxifenilo opcionalmente mono o polisustituido con halógeno, un alcanofilo o alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de C, un trialquilo que tiene de 1 a 6 átomos de C, preferiblemente de 1 a 3 átomos de C, ciclopentilo, o-hexilo, o-heptilo, heteroarilo, preferiblemente tienilo, furilo que contiene opcionalmente OH, piridilo; los compuestos preferidos de fórmula (XXXV) son aquellos en los que Ar es fenilo, R_{3a} es H, R_{2a} es metilo y X es O;

- en los compuestos de fórmula (II), puede usarse el resto de suprofeno, de forma preferida en el que $R_{3a} = H$, $R_{2a} = CH_3$ y X = O, como se ha mostrado anteriormente y como se describe y se obtiene en la patente USP 4.035.376.

- en los compuestos de fórmula (VI), puede usarse, de forma preferida indoprofeno, cuando R_{2a} es CH_3 , o indobufeno, cuando R_{2a} es igual a H y $R_{3a} = CH_3$ y X = O, como se ha mostrado anteriormente y como se describe y se obtiene de acuerdo con la patente USP 3.997.669.

- en los compuestos de fórmula (VIII), puede usarse etodolac, de forma preferida cuando $R_{3a} = R_{2a} = H$ y X = O, como se ha mostrado y como se describe y se obtiene de acuerdo con la patente USP 3.843.681;

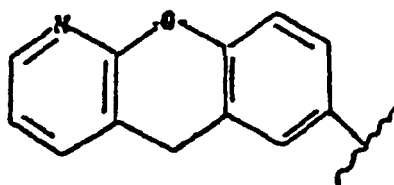
- en los compuestos de fórmula (VII), puede usarse fenoprofeno, de forma preferida en el que $R_{3a} = H$, $R_{2a} = CH_3$ y X = O, como se ha descrito y se obtiene de acuerdo con la patente USP 3.600.437;

- en los compuestos de fórmula (III), puede usarse fenbufeno, de forma preferida en el que $R_{3a} = R_{2a} = H$ y X = O, como se describe y se obtiene de acuerdo con la patente USP 3.784.701;

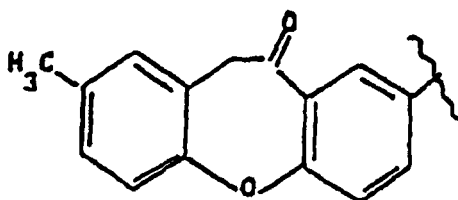
- en los compuestos de fórmula (x), puede usarse el resto de tolmetina, de forma preferida en el que $R_{3a} = R_{2a} = H$ y X = O, como se describe y se obtiene de acuerdo con la patente FR 1.574.570;

- en los compuestos de fórmula (IX), puede usarse el resto de flurbiprofeno, de forma preferida en el que $R_{3a} = H$, $R_{2a} = CH_3$ y x = O, como se describe en la técnica conocida;

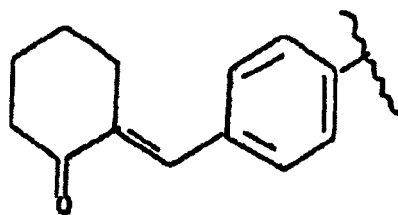
II Ab)



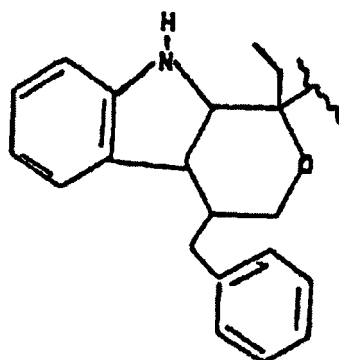
IIIa)



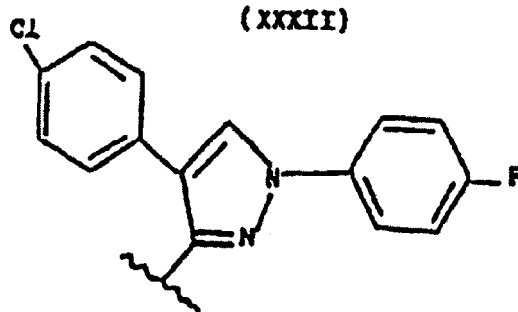
(xxx)



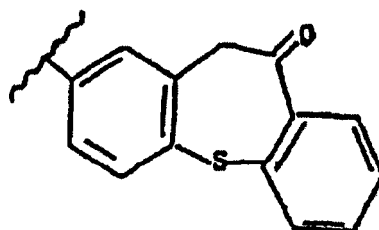
(XXXI)



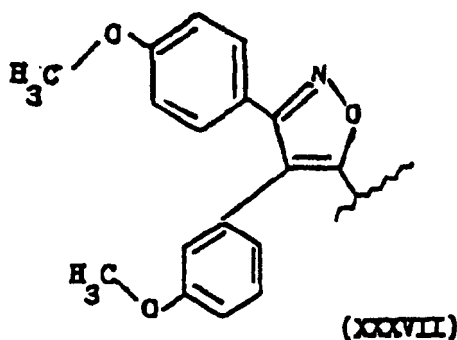
(XXXII)



(XXXIII)



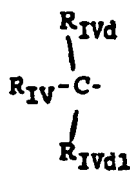
(XXXVI)



donde los significados son los siguientes:

- cuando IIIa) contiene $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$ se conoce como pranoprofeno: ácido α -metil-5H-[1]benzopiran[2,3-b]piridina-7-acético. En los compuestos preferidos, $\text{R}_{2a} = \text{H}$, $\text{R}_{3a} = \text{CH}_3$ y $\text{X} = \text{O}$;
- cuando el resto (XXX) contiene $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$ se conoce como bermoprofeno: ácido dibenz[b,f]oxepin-2-acético. El compuesto preferido es aquel con $\text{X} = \text{O}$, $\text{R}_{2a} = \text{H}$, $\text{R}_{3a} = \text{CH}_3$;
- el resto (XXXI) se conoce como CS-670, ácido 2-[4(2-oxo-1-ciclo-hexilidenometil)fenil]propiónico, cuando el radical es $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$. El compuesto preferido tiene $\text{R}_{2a} = \text{H}$, $\text{R}_{3a} = \text{CH}$ y $\text{X} = \text{O}$;
- el resto (XXXII) se obtiene a partir del pemedolac conocido que contiene el grupo $-\text{CH}_2\text{COOH}$. El compuesto preferido tiene $\text{R}_{2a} = \text{R}_{3a} = \text{H}$ y $\text{X} = \text{O}$;
- cuando el resto (XXXIII) está saturado con $-\text{CH}_2\text{COOH}$ se conoce como pirazolac: derivados de ácido 4-(4-clorofenil)-1-(4-fluorofenil)3-pirazolilo. Los compuestos preferidos tienen $\text{R}_{2a} = \text{R}_{3a} = \text{H}$ y $\text{X} = \text{O}$;
- cuando el resto (XXXVI) está saturado con $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COO}-$ se conoce como zaltoprofeno. Cuando el resto está saturado con un grupo hidroxilo o amina o las sales de ácidos, los compuestos se conocen como derivados de dibenzotiepina. Los compuestos preferidos tienen $\text{R}_{2a} = \text{H}$, $\text{R}_{3a} = \text{CH}_3$ y $\text{X} = \text{O}$;
- cuando el resto (XXXVII) es CH_2-COOH se obtiene a partir del mofezolac conocido: ácido 3,4-di(p-metoxifenil)isoxazol-5-acético. Los compuestos preferidos incluyen $\text{R}_{2a} = \text{R}_{3a} = \text{H}$, $t = 1$, $\text{X} = \text{O}$.

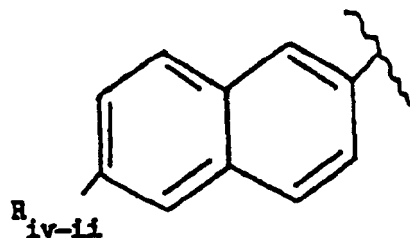
* Grupo III A), donde $t = 1$,



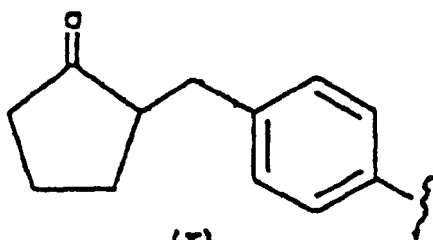
donde

al menos uno de R_{IVd} y R_{IVd1} es H y el otro es alquilo C_1-C_6 lineal o si es posible ramificado, preferiblemente C_1 y C_2 , o difluoroalquilo donde el alquilo tiene de 1 a 6 átomos de C, prefiriéndose C_1 , o R_{IVd} y R_{IVd1} juntos forman un grupo metileno;

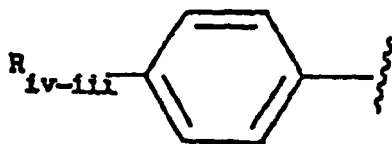
R_{IV} tiene el siguiente significado:



(II)



(X)



(III)

donde los compuestos del grupo III A) tienen los siguientes significados:

- en los compuestos de fórmula (II):

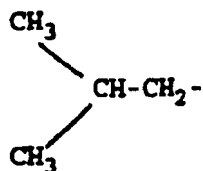
R_{IV-II} es un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de C, un cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de C, un alcoximetilo que tiene de 1 a 7 átomos de C, un trifluoroalquilo que tiene de 1 a 3 átomos de C, vinilo, etinilo, halógeno, un alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de C, un difluoroalcoxi donde el alquilo tiene de 1 a 7 átomos de C, un alcoximetiloxi que tiene de 1 a 7 átomos de C, un alquiltiometiloxi donde el alquilo tiene de 1 a 7 átomos de C, un alquilmetiltio donde el alquilo tiene de 1 a 7 átomos de C, ciano, difluorometiltio, un fenil- o fenilalquilo sustituido donde el alquilo tiene de 1 a 8 átomos de C; preferiblemente R_{IV-II} es CH₃O, R_{IVd} es H y R_{IVd'} es CH₃, y se conoce como el resto de naproxeno;

X = NH y X₁ es igual a (CH₂)₄ o (CH₂CH₂O)₂; también se prefiere el mismo compuesto en el que X es igual a O;

- en los compuestos de fórmula (X), para los que se ha mostrado el resto de loxoprofeno, pueden usarse los restos descritos en el documento USP 4.161.538 como equivalentes; se prefieren los compuestos en los que R_{IVd} es H y R_{IVd1} es CH₃, X = NH y X₁ es igual a (CH₂)₄ o (CH₂CH₂O)₂; también se prefiere el mismo compuesto en el que X es igual a O;

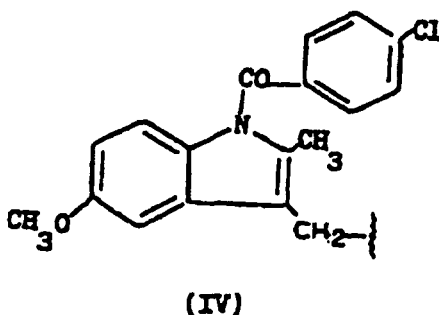
- en los compuestos de fórmula (III):

R_{IV-III} es un alquilo C_2-C_5 , incluso ramificado si es posible, un alquilo C_2 y C_3 , alilo, fenilo, feniltio, un cicloalquilo que tiene de 5 a 7 átomos de C, opcionalmente sustituido en la posición 1 con alquilo C_1-C_2 ; se prefiere el compuesto en el que R_{IV-III} es



y $R_{IVd} = H$, R_{IVd1} es CH_3 , un compuesto conocido como el resto de ibuprofeno; $X = NH$ y X_1 es igual a $(CH_2)_4$ o $(CH_2CH_2O)_2$; también se prefiere el mismo compuesto en el que X es igual a O;

* Grupo IV A)



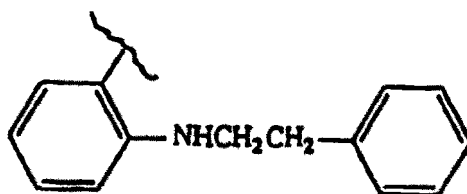
(IV)

donde $A = RCOO$, $t = 1$,

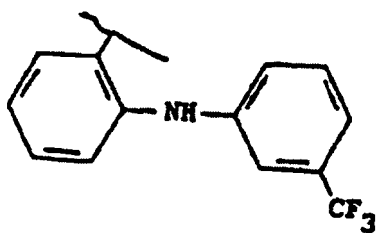
de los que puede usarse el resto de la indometacina conocida, como se ha mostrado y como se describe y se obtiene en la patente USP 3.161.654;

* Grupo V A) elegido entre los siguientes:

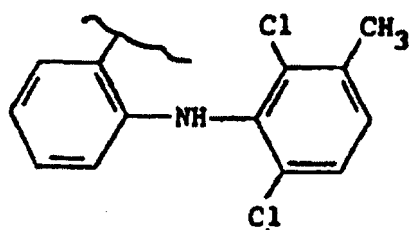
- V Aa) fenamatos elegidos entre los siguientes, donde $t = 1$



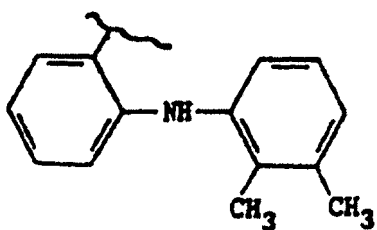
(V Aa1)



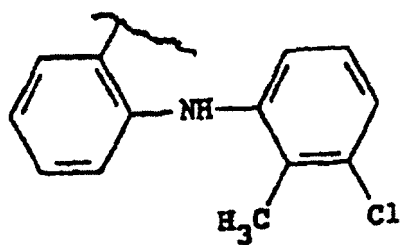
(V Aa2)



(V Aa3)

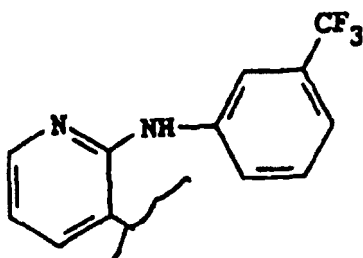


(V Aa4)



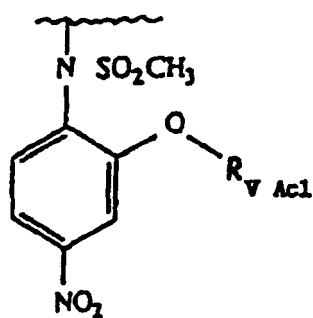
(V Aa5)

- v Ab), derivados de ácido niflúmico, donde t = 1:

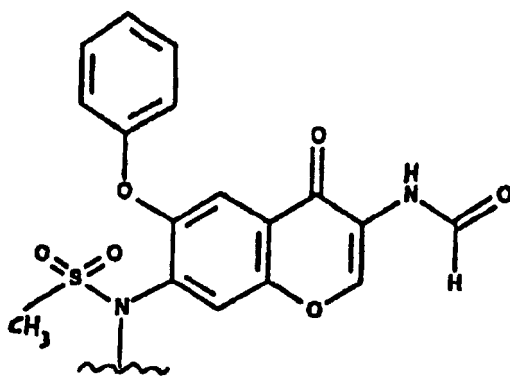


(V Ab1)

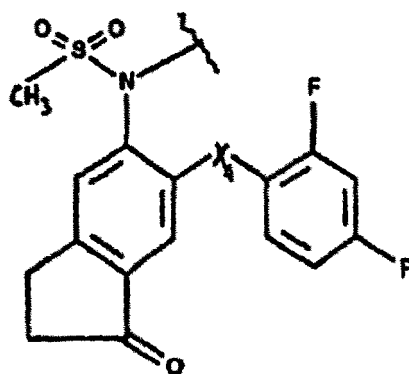
- v Ac), inhibidores de COX₂, donde t = 0 y R es como se indica a continuación:



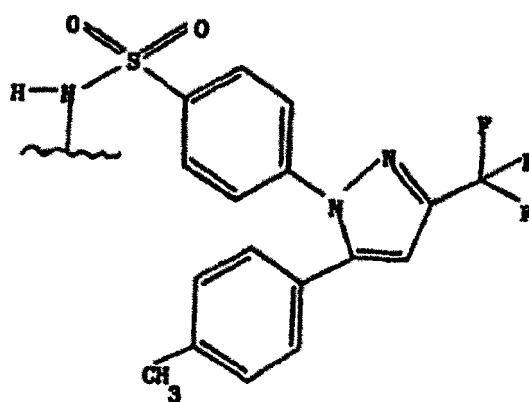
(V Ac1)



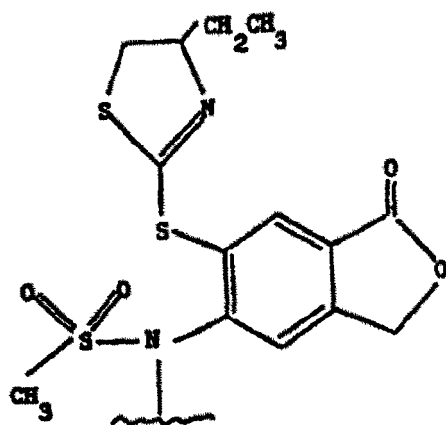
(V Ac2)



(V Ac3)



(V Ac4)



(V Ac5)

donde el significado del grupo V A) es como se indica a continuación:

en V Aa):

- En compuestos (V Aa1) se ha mostrado el resto del ácido enfenámico, ácido 2-[(2-feniletil)amino]benzoico, donde COOH se substituyó de acuerdo con la presente invención. Éste puede prepararse de acuerdo con las patentes Indias 103.066 y 114.805.

ES 2 318 239 T3

- En compuestos (V Aa2), se ha mostrado el resto del ácido flufenámico, ácido 2-[[3-(trifluorometil)fenil]-amino]benzoico, donde COOH se substituyó de acuerdo con la presente invención. Éste puede prepararse de acuerdo con Wilkinson's article, Pinar, J. Chem. Soc. 1948, 32.
- En compuestos (V Aa3) se ha mostrado el resto del ácido meclofenámico, ácido 2-[(2,6-dicloro-3-metilfenil)amino]benzoico en el que COOH se substituyó de acuerdo con la presente invención. Éste puede prepararse de acuerdo con la patente alemana DE 1.149.015 y la patente USP 3.313.848.
- En compuestos (V Aa4) se ha mostrado el resto del ácido mefenámico, ácido 2-[(2,3-dimetilfenil)amino]benzoico en el que COOH se substituyó de acuerdo con la presente invención. Éste puede prepararse de acuerdo con la patente belga 605.302.
- En compuestos (V Aa5) se ha mostrado el resto del ácido tolfenámico, ácido 2-[(3-cloro-2-metilfenil)amino]benzoico en el que COOH se substituyó de acuerdo con la presente invención. Éste puede prepararse de acuerdo con la patente USP 3.313.848.

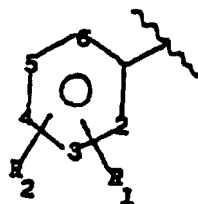
En V Ab):

- En compuestos (V Ab1) se ha mostrado el resto del ácido niflúmico, ácido 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxílico, en el que COOH se substituyó de acuerdo con la presente invención. Éste puede prepararse de acuerdo con la patente USP 3.415.834.

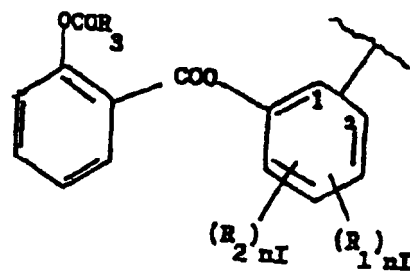
En V Ac):

- en el compuesto (V Ac1) R_{vac1} unido al átomo de oxígeno de la posición 2 del anillo de benceno de N-(4-nitrofenil)metansulfonamida puede ser fenilo o ciclohexano. Cuando R_{vac1} es fenilo, el resto es el de nimesulida. Éste puede prepararse de acuerdo con la patente USP 3.840.597.
- En compuestos (V Ac2) se ha mostrado el resto de 3-formilamino-7-metilsulfonilamino-6-fenoxi-4H-1-bezopiran-4-ona que se substituyó de acuerdo con la presente invención. Éste puede prepararse de acuerdo con la patente DE 3834204.
- En compuestos (V Ac3) el átomo X, que une al radical 2,4-difluorotiofenilo en la posición 6 del anillo de indanona del resto de 5-metanosulfonamido-1-indanona, puede ser azufre u oxígeno. Éste puede prepararse de acuerdo con el documento WO 9413635.
- En compuestos (V Ac4) se ha mostrado el resto de celecoxib 4-[5(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]benzenosulfonamida que se substituyó de acuerdo con la presente invención. Éste puede prepararse de acuerdo con la patente WO 9427980.
- En compuestos (VAc5) se ha mostrado el resto de 6-[2-(3-etil-2,3-dihidro-tiazolil)tio-5-metansulfonamido-3H-isobenzonfuran-1-ona que se substituyó de acuerdo con la presente invención. Éste puede prepararse de acuerdo con la patente WO 9623786.

Grupo VI A, donde $t = 1$



(Ia)



(Ib)

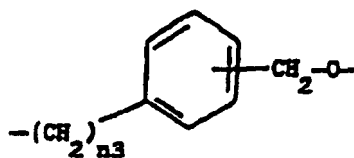
donde

R_1 es el grupo $OCOR_3$; en el que R_3 es metilo, etilo o un alquilo C_3 - C_5 lineal o ramificado, o el resto de un heterociclo de un solo anillo que tiene 5 ó 6 átomos que pueden ser aromáticos, estar parcial o totalmente hidrogenados y contener uno o más heteroátomos elegidos independientemente entre O, N y S;

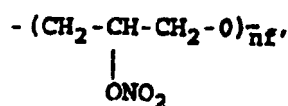
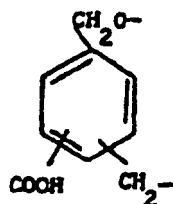
R_2 es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, un alquilo lineal o si es posible ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de C, un alcoxilo lineal o si es posible ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de C; un perfluoroalquilo lineal o si es posible ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de C, por ejemplo, trifluorometilo, nitro, amino, mono- o di-alquilamino (C_{1-4}); R_1 y R_2 juntos son el grupo dioximetileno, con la condición de que cuando $X = NH$, entonces X_1 sea etileno y $R_2 = H$; R_1 no pueda ser $OCOR_3$ en la posición 2 cuando R_3 es metilo; siendo nI un número entero de 0 a 1;

X_1 en la fórmula $A-X_1-NO_2$ es un enlace de conexión bivalente elegido entre los siguientes: YO

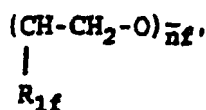
donde Y es un alquileo C_1 - C_{20} lineal o si es posible ramificado, que tiene preferiblemente de 2 a 5 átomos de carbono, o un cicloalquileo opcionalmente sustituido que tiene de 5 a 7 átomos de carbono;



donde n_3 es un número entero de 0 a 3;



donde nf' es un número entero de 1 a 6, preferiblemente de 2 a 4;



donde $R_{1f} = H, CH_3$ y nf es un número entero de 1 a 6, preferiblemente de 2 a 4.

ES 2 318 239 T3

Los procesos para obtener los compuestos que contienen R a partir de grupos I A - IV A se describen en la solicitud de patente WO 95/30641.

El proceso para preparar los compuestos de la clase V A es el que se ha descrito anteriormente en la solicitud WO 95/30641.

Los procesos para obtener los compuestos que contienen R en el grupo VI A se describen en la patente WO 95/30641.

Los productos de la invención son terapéuticamente útiles en el tratamiento de tumores gastrointestinales a dosis menores que los productos precursores correspondientes sin el grupo donador de NO y con un gran espectro de actividad y sin provocar la desventaja descrita previamente para este tipo de precursores.

Sorprendentemente, se ha descubierto por el solicitante que, de manera significativa, los productos de la invención no muestran actividad farmacológica reducida en comparación con los precursores. Los productos de la invención muestran una elevada seguridad y no inducen la taquifilaxia.

El solicitante descubrió que los productos de la invención mantienen una actividad farmacoterapéutica en tumores intestinales, tal como, por ejemplo, en adenocarcinoma experimental en ratas (Dubois R. *et al.*, Increased cyclooxygenase-2 levels in carcinogen-induced rat colonic tumors, *Gastroenterology*, 110, 1259-1262, 1996).

Los ejemplos que se muestran a continuación se proporcionan como una explicación.

Ejemplos

Ejemplos 1,2,3 y de 1A a 1F

(Comparación)

Síntesis química

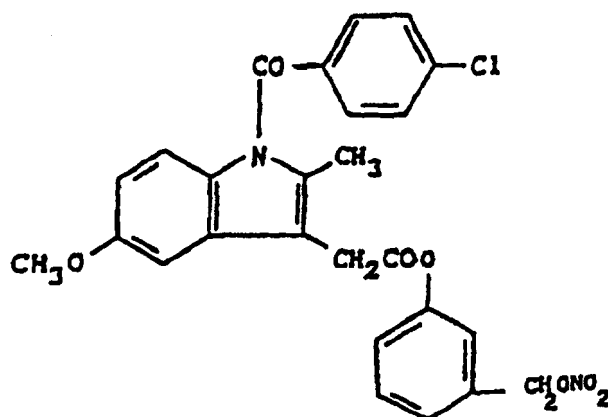
Se prepararon los siguientes compuestos: NO-indometacina (NO-I), NO-flufenámico (NO-F), NO-nimesulida (NO-M), NO-Naproxeno (NO-N).

Preparación de NO-Indometacina (NO-I)

3-Hidroxibencilnitrato	9,5 g
Indometacina	7,4 g
Diciclohexilcarbodiimida	5,6 g
CH ₂ Cl ₂	200 ml

se hicieron reaccionar y se permitió que la solución reaccionar una noche a temperatura ambiente, se concentró a un pequeño volumen y se filtró. El filtrado se secó y se hizo pasar a través de una columna que contenía gel usando cloroformo/acetato de etilo 14:1 como sistema eluyente. De esta manera, se separó una fracción de cabeza y se purificó por cromatografía usando una placa de sílice de 2 mm. Cada placa se ensayó tres veces en una fase móvil constituida por ciclohexano/acetato de etilo 6:1.

Se obtuvo un rendimiento del 85% de indometacina-NO en el grupo IV A donde R es el resto (IV) de indometacina; t = 1; X = O y X₁ es la unión de conexión, mostrada después de YO, donde n₃ = 0, y que tiene la fórmula general:

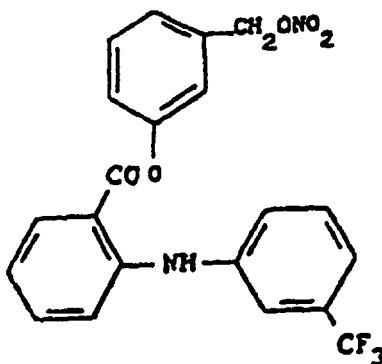


ES 2 318 239 T3

Preparación de NO-Flufenámico (NO-F)

3-Hidroxibencilnitrato	6 g
Ácido flufenámico	13 g
Diciclohexilcarbodiimida	9,5 g
CH ₂ Cl ₂	150 ml
Éter etílico	50 ml

se hicieron reaccionar y se permitió que reaccionaran durante una noche, se concentró a un pequeño volumen y se filtró la diciclohexilurea. El filtrado se secó y se hizo pasar a través de una columna que contenía sílice usando CH₂Cl₂ como eluyente. De esta manera, se separó una fracción de cabeza. Esta fracción se purificó por cromatografía usando una placa de sílice de 2 mm y un sistema de ciclohexano/acetato de etilo 6:1. Cada placa se ensayó tres veces consecutivas. La fracción de cabeza se recuperó por extracción con éter etílico. El extracto etéreo se llevó a sequedad y da un aceite de color amarillo y un rendimiento del 80% para flufenámico-NO. El análisis por ¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz) dio los siguientes datos: 5,5 (2H, s); 6,9 (1H, t); 7,4 (10H, m); 8,2 (1H, dd). El producto obtenido tiene la fórmula:



Preparación de No-Nimesulida (NO-M)

Preparación del derivado bromado

N-[(2-fenoxi-4-nitro)fenil]-*N*-(6-bromo)hexanoilmetanosulfonamida

4,85 g de cloruro de 6-bromohexanoflo (23 mmol) se añadieron gota a gota a una mezcla mantenida a 0°C de 7 g de nimesulida (23 mmol) y 6,4 ml de trietilamina (46 mmol) en diclorometano (80 ml). Después de agitar durante una hora a 0°C, un análisis de cromatografía en capa fina (eluyente: tolueno/acetato de etilo 9:1) mostró que aún quedaba nimesulida no reaccionada. 1 g de cloruro de acilo (4,7 mmol) y 3 ml de trietilamina (22 mmol) se añadieron a la mezcla de reacción, se permitió que la temperatura subiera a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. Un control cromatográfico mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se trató con agua (50 ml), la fase orgánica se lavó después tres veces con agua (50 ml para cada lavado), después con N_aCH diluido (al 5% p/v), después se secó sobre sulfato sódico anhidro (10 g). La evaporación del disolvente a presión reducida dejó un residuo sólido de color amarillo que se molió dos veces con dos partes de éter etílico (50 ml cada una). El sólido secado al aire eran 8,3 g, que corresponde a un rendimiento del 74% y presentaba un punto de fusión de 98°C.

Preparación de NO-Nimesulida (NO-M)

N-[(2-fenoxi-4-nitro)fenil]-*N*-(6-nitroxi)hexanoilmetanosulfonamida

Una solución de 4 g de *N*-[(2-fenoxi-4-nitro)fenil]-*N*-(6-bromo)hexanoilmetanosulfonamida (8,24 mmol) y 2,8 g de nitrato de plata (16,48 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 ml) se hizo reaccionar con agitación durante 2 días. Después se añadió 1 g de nitrato de plata (6 mmol) y se continuó agitando durante otro día. El precipitado se retiró por filtración y el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla de iguales proporciones de acetato de etilo y éter isopropílico y se agitó durante unos minutos con gel de sílice de calidad cromatográfica (5 g). El sólido se retiró por filtración y el filtrado del disolvente se retiró a presión reducida. El residuo era un aceite de color amarillo que solidificó a tiempo (2,6 g).

El sólido se molió con éter etílico y se secó, y presentaba un punto de fusión de 96°C.

ES 2 318 239 T3

El espectro de ^1H RMN (CDCl_3) mostró las siguientes señales:

8,05 (1 H, m); 7,62 (2 H, m); 7,48 (2 H, m); 7,32 (1 H, m); 7,08 (2 H, m); 4,40 (2 H, t); 3,40 (3 H, s); 2,24 (2 H, t); 2,18 (3 H, s); 1,70 (4 H, m); 1,45 (2 H, m).

Preparación del compuesto NO-Naproxeno (NO-N)

El compuesto NO-Naproxeno se preparó de acuerdo con Ejemplo 1h (Ejemplo 1) de la patente WO 95/30641,

Ensayos farmacológicos

Los productos se administraron en una suspensión de carboximetil celulosa en experimentos *in vivo*, mientras se disolvían en dimetilsulfóxido en estudios *in vitro*.

El mismo vehículo usado en los grupos de tratamiento correspondientes se usó siempre para los grupos de control.

La toxicidad aguda se determinó de forma aproximada administrando una dosis oral de 50 mg/kg de sustancia a grupos de 10 ratones.

La tasa de mortalidad y aparición de síntomas tóxicos se evaluaron en un periodo de 14 días desde la dosificación: no se observaron efectos tóxicos a la dosis administrada.

Ejemplo 16-17 y 16A-16H

(Comparación)

Estudios de seguridad gastrointestinal in vivo

Cuarenta ratas Sprague Dawley que pesaban aproximadamente 300 g se dividieron aleatoriamente en 4 grupos y se trataron por vía oral dos veces al día durante 4 días de acuerdo con el siguiente esquema experimental:

1. Controles: carboximetil celulosa	(0,5% en peso):
	(5 ml/kg)
2. Indometacina	3 mg/kg
3. NO-I	3 mg/kg
4. NO-F	5 mg/kg

Dieciocho horas después del último tratamiento las ratas se sacrificaron para determinar cualquier lesión gastrointestinal. No se observaron grandes cambios en el tracto gastroentérico de los animales de control.

En los animales tratados con indometacina se observó ulceración en los estómagos y, adicionalmente, en los intestinos de la mayoría de los animales (7/19) y en algunos casos (3/10) incluso adherencias difusas. En el grupo tratado con NO-I, sólo se observaron úlceras gástricas en 1 animal, y en el grupo tratado con NO-F se encontró un animal con una úlcera gástrica y un animal con una úlcera duodenal.

Ejemplos 18-18A y 18-B

(Comparación)

Estudios de actividad de nitroxisintetasa

La actividad inhibidora de nitroxi-sintetasa inducida por lipopolisacárido (LPS) se determinó en neutrófilos de rata después de la administración de cualquiera de los compuestos de ensayo y se comparó con la obtenida después del tratamiento con el vehículo de suspensión solo (carboximetil celulosa al 0,5%, 5 ml/kg) y un producto usado como comparación. Brevemente, las ratas Wistar estuvieron en ayunas durante 24 horas antes del tratamiento recibieron uno de los compuestos de ensayo (10 mg/kg) por vía intraperitoneal o el vehículo LPS (5 mg/kg) por vía intravenosa (vena caudal).

Cuatro horas después los animales se sacrificaron. La sangre se recogió para aislar los neutrófilos.

La actividad enzimática se determinó de acuerdo con el método descrito por Assreuy J. *et al.* Feedback inhibition of nitric oxide synthase activity by nitric oxide, British Journal of Pharmacology, 883-837, 1993.

Como se muestra en la Tabla 8, se encontró que el producto de ensayo era muy eficaz para inhibir la nitroxi sintetasa comparado con el grupo tratado con vehículo solo y de modo distinto respecto al flufenámico de referencia.

TABLA 8

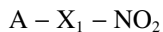
EJEMPLO	COMPUESTO	DOSIS (mg/kg/i.p.)	ACTIVIDAD DE NITROXI- SINTETASA ^a
18A	Vehículo	---	100
18B	Flufenámico	10	98
18	NO-F	10	63
^a porcentaje comparado con el grupo tratado con el vehículo solo.			

Se encontró que los derivados de la invención se toleraban mejor que los productos de referencia. Parecían ser menos dañinos para el estómago que los agentes anti-inflamatorios correspondientes y menos hipotensores que los agentes convencionales con actividad vasorelajante.

Las características combinadas mencionadas anteriormente hacen a los productos de la invención mejores que los agentes de referencia.

REIVINDICACIONES

1. Uso de los siguientes grupos de compuestos, o sus composiciones, para la preparación de medicamentos para el tratamiento de tumores gastrointestinales, que tienen la fórmula general:



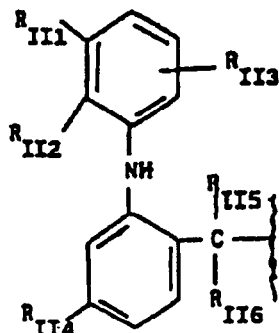
o sus sales, donde

$A = R(COX)_t$ donde t es el número entero 0 ó 1;

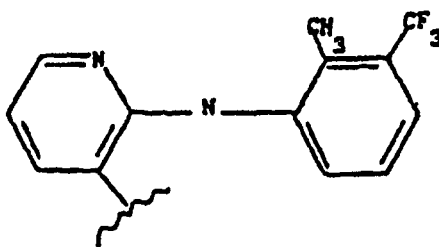
$X = O, NH, NR_{1C}$ donde R_{1C} es un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de C;

R se elige entre los siguientes grupos:

* Grupo IA), en el que $t = 1$



(IAa)



(IAb)

donde

R_{II5} es H, un alquilo C_1-C_3 lineal o si es posible ramificado;

R_{II6} tiene el mismo significado que R_{II5} , o cuando R_{II5} es H, puede ser bencilo;

R_{II1} , R_{II2} y R_{II3} , son iguales o diferentes entre sí y son hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 lineales o si es posible ramificados, o Cl, F, Br;

R_{II4} es R_{II1} o bromo;

se prefieren los compuestos en los que R_{II1} , R_{II2} y R_{II4} son H, y R_{II3} es Cl, y R_{II3} está en la posición orto con respecto a NH; R_{II5} y R_{II6} son H, X es igual a O, y

X_1 es $(CH_2-CH_2-O)_2$;

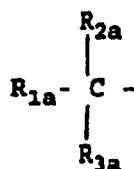
ES 2 318 239 T3

(I Ab) es el resto del ácido 2-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxílico y cuando -COOH está presente, se conoce como flunixinina.

Los compuestos preferidos son aquellos en los que X = O;

* II A) elegidos entre los siguientes,

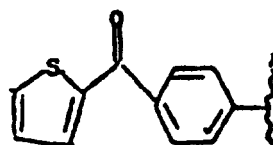
donde, cuando t = 1, R es



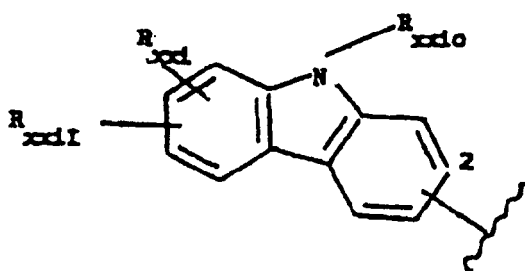
donde R_{2a} y R_{3a} son H, un alquilo C₁-C₆ lineal o si es posible ramificado, sustituido o no sustituido, alilo, con la condición de que cuando uno de los dos es alilo, el otro sea H; preferiblemente R_{2a} es H, alquilo tiene de 1 a 4 átomos de C, R_{3a} es H;

R_{1a} se elige entre

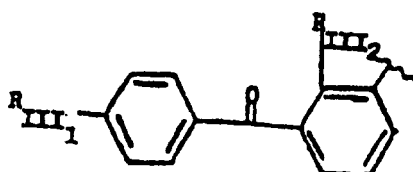
II Aa)



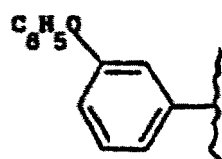
(II)



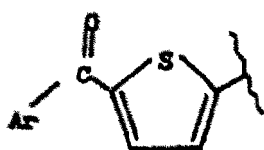
(XXI)



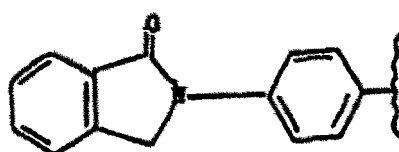
(IV)



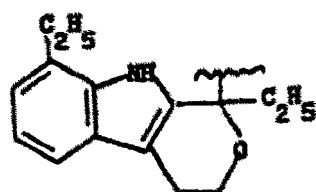
(VII)



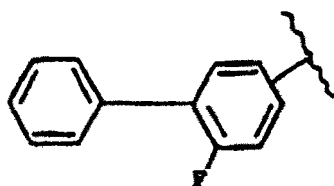
(XXXV)



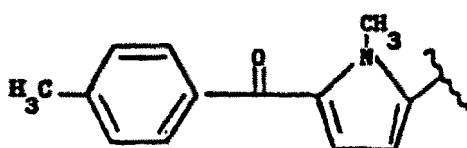
(VI)



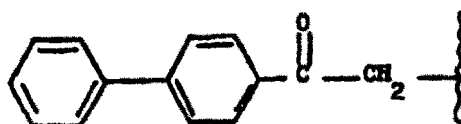
(VIII)



(IX)



(X)



(III)

donde:

- en los compuestos de fórmula (IV), el resto de cetoprofeno:

R_{III} es H, SR_{III3} donde R_{III3} contiene de 1 a 4 átomos de C lineales o si es posible ramificados;

R_{III2} es H o hidroxilo;

se prefieren los compuestos en los que R_{III1} y R_{III2} son H, R_{3a} es H, y R_{2a} es metilo, $X = O$;

- en los compuestos de fórmula (XXI), el resto de carprofeno:

R_{xxio} es H, un alquilo lineal o si es posible ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un alcoxi C_1-C_6 -carbonilo unido a un alquilo C_1-C_6 , un carboxialquilo C_1-C_6 , un alcanofilo C_1-C_6 , opcionalmente sustituido con halógeno, bencilo o halobencilo, benzoilo o halobenzoilo;

R_{xxi} es H, halógeno, hidroxilo, CN, un alquilo C_1-C_6 que contiene opcionalmente grupos OH, un alcoxi C_1-C_6 , acetilo, benciloxi, SR_{xxi2} donde R_{xxi2} es alquilo C_1-C_6 ; un perfluoroalquilo que tiene de 1 a 3 átomos de C, un carboxialquilo C_1-C_6 que contiene opcionalmente grupos OH, NO_2 , sulfamilo o dialquilsulfamilo, donde el alquilo tiene de 1 a 6 átomos de C, o difluoroalquilsulfonilo, donde el alquilo tiene de 1 a 3 átomos de C;

R_{xxi1} es halógeno, CN, un alquilo C_1-C_6 que contiene uno o más grupos OH, alcoxi C_{1-6} , acetilo, acetamida, benciloxi,

SR_{III3} es como se ha definido anteriormente, un perfluoroalquilo que tiene de 1 a 3 átomos de C, hidroxilo, un carboxialquilo que tiene de 1 a 6 átomos de C, NO_2 , amino, un mono- o dialquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de C, sulfamilo, un dialquilsulfamilo que tiene de 1 a 6 átomos de C, o difluoroalquilsulfamilo como se ha definido anteriormente; o R_{xxi} junto con R_{xxi1} es un alquilenodioxi que tiene de 1 a 6 átomos de C;

se prefieren los compuestos en los que R_{xxio} es H, el enlace de conexión está en posición 2, R_{xxi} es H, R_{xxh} es cloro y está en posición para con respecto al nitrógeno;

ES 2 318 239 T3

R_{3a} es H, R_{2a} es metilo y X es O;

- en los compuestos de fórmula (XXXV), el resto de de ácido tiaprofénico:

Ar es fenilo, hidroxifenilo opcionalmente mono o polisustituido con halógeno, un alcanofilo o alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de C, un trialquilo que tiene de 1 a 6 átomos de C, preferiblemente de 1 a 3 átomos de C, ciclopentilo, o-hexilo, o-heptilo, heteroarilo, preferiblemente tienilo, furilo que contiene opcionalmente OH, piridilo;

los compuestos preferidos de fórmula (XXXV) son aquellos en los que Ar es fenilo, R_{3a} es H, R_{2a} es metilo y X es O;

- en los compuestos de fórmula (II), el resto de suprofeno,

el preferido, en el que $R_{3a} = H$, $R_{2a} = CH_3$ y $X = O$;

- en los compuestos de fórmula (VI),

de los que el preferido, indoprofeno, cuando R_{2a} es CH_3 , o indobufeno, cuando R_{2a} es igual a H y $R_{3a} = CH_3$ y X = O;

- en los compuestos de fórmula (VIII),

de los que el preferido, etodolac, cuando $R_{3a} = R_{2a} = H$ y $X = O$;

- en los compuestos de fórmula (VII),

de los que el preferido, fenoprofeno, en el que $R_{3a} = H$, $R_{2a} = CH_3$ y $X = O$;

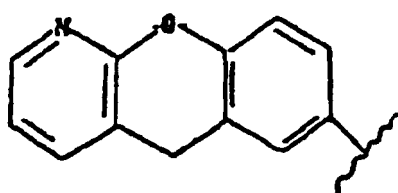
- en los compuestos de fórmula (III),

de los que el preferido, fenbufeno, cuando $R_{3a} = R_{2a} = H$ y $X = O$;

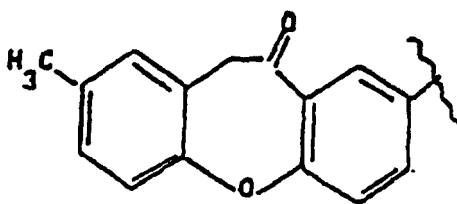
- en los compuestos de fórmula (x), el resto de tolmetina, cuando $R_{3a} = R_{2a} = H$ y $X = O$;

- en los compuestos de fórmula (IX), el resto de flurbiprofeno, cuando $R_{3a} = H$, $R_{2a} = CH_3$ y $x = O$;

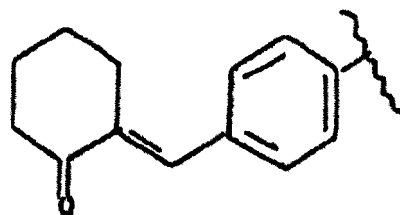
II Ab)



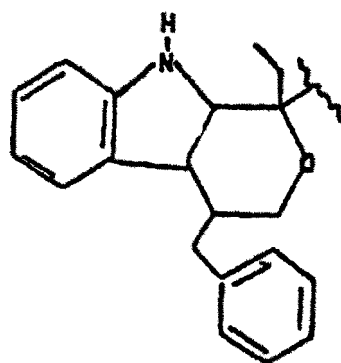
IIIa)



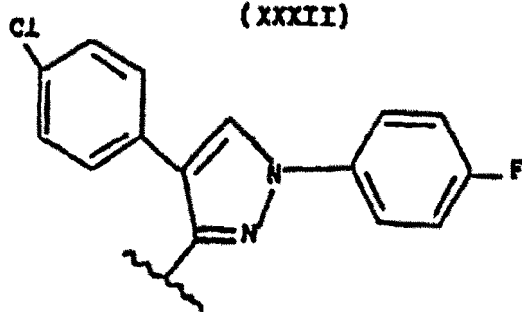
(XXX)



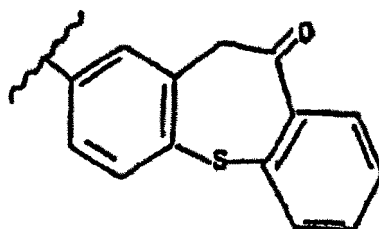
(XXXI)



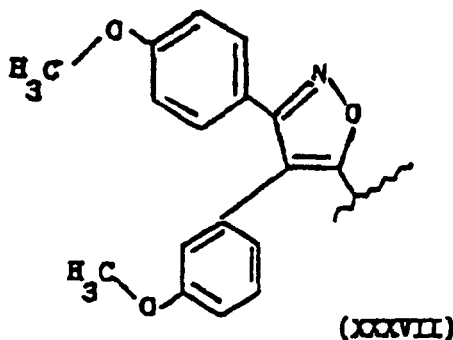
(XXXII)



(XXXIII)



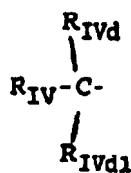
(XXXVI)



donde los significados son los siguientes:

- cuando IIIa) contiene $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$ se conoce como pranoprofeno: ácido α -metil-5H-[1]benzopiran[2,3-b]piridina-7-acético; de forma preferida $\text{R}_{2a} = \text{H}$, $\text{R}_{3a} = \text{CH}_3$ y $\text{X} = \text{O}$;
- cuando el resto (XXX) contiene $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$ se conoce como bermoprofeno: ácido dibenz[b,f]oxepin-2-acético; de forma preferida $\text{X} = \text{O}$, $\text{R}_{2a} = \text{H}$, $\text{R}_{3a} = \text{CH}_3$;
- el resto (XXXI) se conoce como CS-670, ácido 2-[4(2-oxo-1-ciclo-hexilidenometil)fenil]propiónico, cuando el radical es $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$; de forma preferida $\text{R}_{2a} = \text{H}$, $\text{R}_{3a} = \text{CH}$ y $\text{X} = \text{O}$;
- el resto (XXXII) se obtiene a partir del pemedolac conocido que contiene el grupo $-\text{CH}_2\text{COOH}$; de forma preferida $\text{R}_{2a} = \text{R}_{3a} = \text{H}$ y $\text{X} = \text{O}$;
- cuando el resto (XXXIII) está saturado con $-\text{CH}_2\text{COOH}$ se conoce como pirazolac: derivados de ácido 4-(4-clorofenil)-1-(4-fluorofenil)3-pirazolilo; de forma preferida $\text{R}_{2a} = \text{R}_{3a} = \text{H}$ y $\text{X} = \text{O}$;
- cuando el resto (XXXVI) está saturado con $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COO}-$ se conoce como zaltoprofeno. Cuando el resto está saturado con un grupo hidroxilo o amina o las sales de ácidos, los compuestos se conocen como derivados de dibenzotiepina. De forma preferida $\text{R}_{2a} = \text{H}$, $\text{R}_{3a} = \text{CH}_3$ y $\text{X} = \text{O}$;
- cuando el resto (XXXVII) es CH_2-COOH se obtiene a partir del mofezolac conocido: ácido 3,4-di(p-metoxifenil)isoxazol-5-acético; de forma preferida $\text{R}_{2a} = \text{R}_{3a} = \text{H}$, $t = 1$, $\text{X} = \text{O}$.

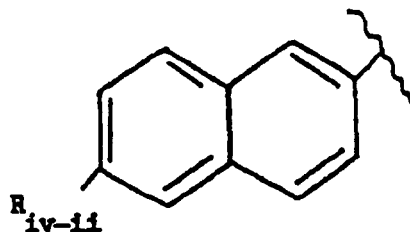
* Grupo III A), donde $t = 1$,



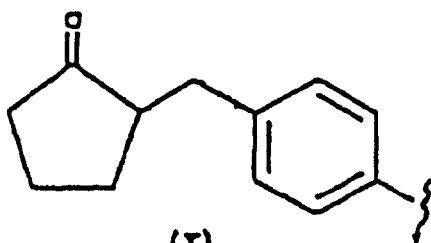
donde

al menos uno de R_{IVd} y R_{IVd1} es H y el otro es alquilo C_1-C_6 lineal o si es posible ramificado, preferiblemente C_1 y C_2 , o difluoroalquilo donde el alquilo tiene de 1 a 6 átomos de C, prefiriéndose C_1 , o R_{IVd} y R_{IVd1} juntos forman un grupo metileno;

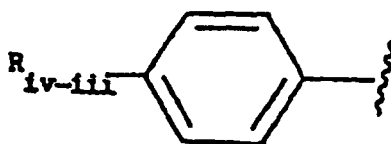
R_{IV} tiene el siguiente significado:



(II)



(X)



(III)

donde los compuestos del grupo III A) tienen los siguientes significados:

- en los compuestos de fórmula (II):

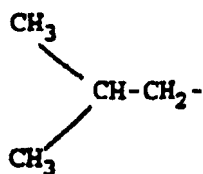
R_{IV-II} es un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de C, un cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de C, un alcoximetilo que tiene de 1 a 7 átomos de C, un trifluoroalquilo que tiene de 1 a 3 átomos de C, vinilo, etinilo, halógeno, un alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de C, un difluoroalcoxi donde el alquilo tiene de 1 a 7 átomos de C, un alcoximetiloxi que tiene de 1 a 7 átomos de C, un alquiltiometiloxi donde el alquilo tiene de 1 a 7 átomos de C, un alquilmetiltio donde el alquilo tiene de 1 a 7 átomos de C, ciano, difluorometiltio, un fenil- o fenilalquilo sustituido donde el alquilo tiene de 1 a 8 átomos de C; preferiblemente R_{IV-II} es CH_3O , R_{IVd} es H y $R_{IVd'}$ es CH_3 , y se conoce como el resto de naproxeno;

$X = NH$ y X_1 es igual a $(CH_2)_4$ o $(CH_2CH_2O)_2$; también se prefiere el mismo compuesto en el que X es igual a 0;

- en los compuestos de fórmula (X), para los que se ha mostrado el resto de loxoprofeno, R_{IVd} es H y R_{IVd1} es CH_3 , $X = NH$ y X_1 es igual a $(CH_2)_4$ o $(CH_2CH_2O)_2$;

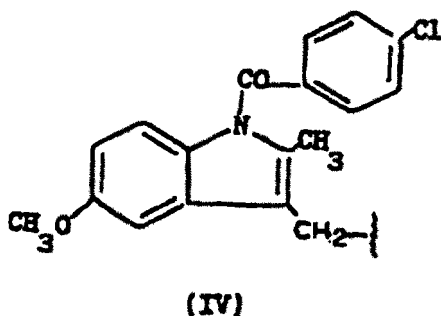
- en los compuestos de fórmula (III):

R_{IV-III} es un alquilo C_2-C_5 , incluso ramificado si es posible, un alquilo C_2 y C_3 , alilo, fenilo, feniltio, un cicloalquilo que tiene de 5 a 7 átomos de C, opcionalmente sustituido en la posición 1 con alquilo C_1-C_2 ; se prefiere el compuesto en el que R_{IV-III} es



y $R_{IVd} = H$, R_{IVd1} es CH_3 , un compuesto conocido como el resto de ibuprofeno; $X = NH$ y X_1 es igual a $(CH_2)_4$ o $(CH_2CH_2O)_2$; también se prefiere el mismo compuesto en el que X es igual a O;

* Grupo IV A)



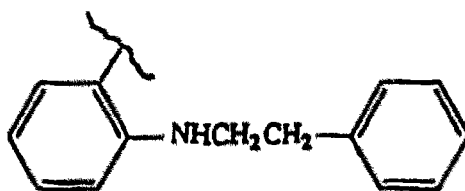
(IV)

donde $A = RCOO$, $t = 1$,

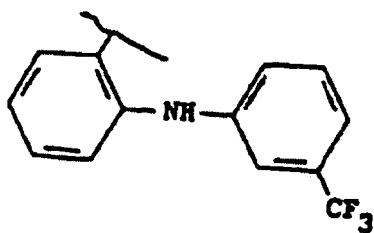
de los que se ha mostrado el resto de la indometacina conocida;

- V Aa) fenamatos elegidos entre los siguientes,

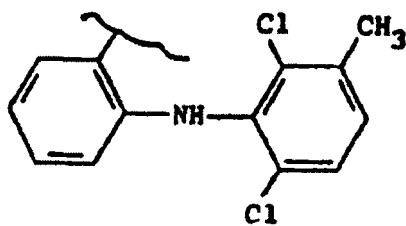
donde $t = 1$



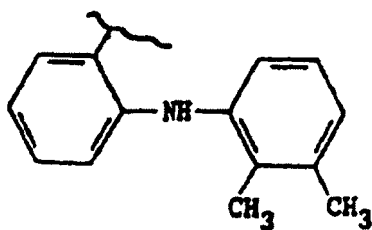
(V Aa1)



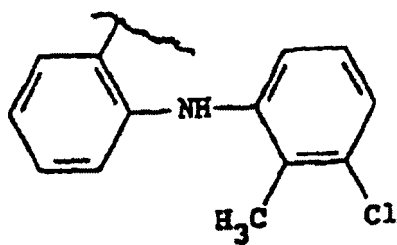
(V Aa2)



(V Aa3)

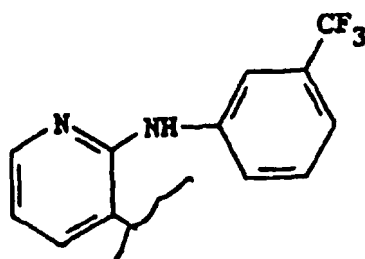


(V Aa4)



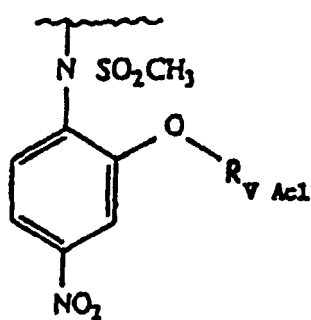
(V Aa5)

- v Ab), derivados de ácido niflúmico, donde t = 1:

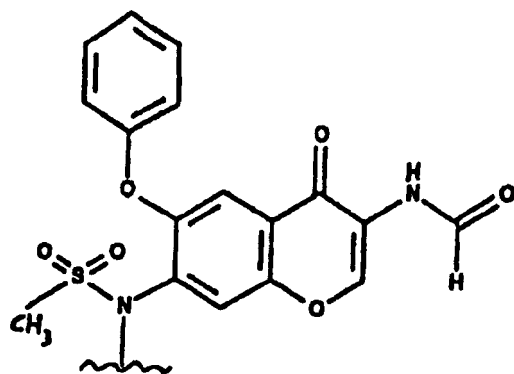


(V Ab1)

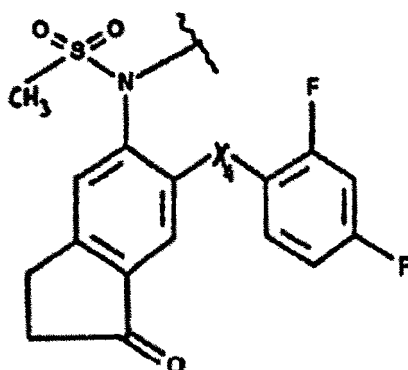
- v Ac), inhibidores de COX₂, donde t = 0 y R es como se indica a continuación:



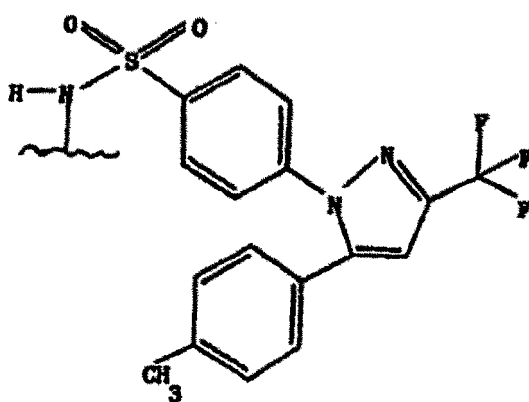
(V Ac1)



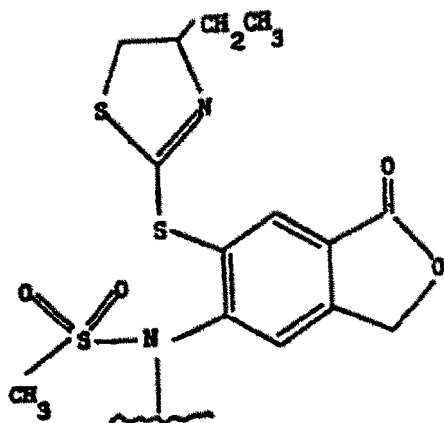
(V Ac2)



(V Ac3)



(V Ac4)



(V Ac5)

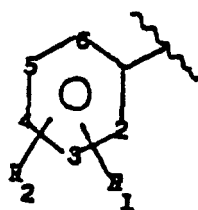
donde el significado del grupo V A) es como se indica a continuación:

- En compuestos (V Aa1) se ha mostrado el resto del ácido enfenámico, ácido 2-[(2-feniletil)amino]benzoico;
- En compuestos (V Aa2), se ha mostrado el resto del ácido flufenámico, ácido 2-[[3-trifluarometil)fenil]-amino] benzoico;
- En compuestos (V Aa3) se ha mostrado el resto del ácido meclofenámico, ácido 2-[(2,6-dicloro-3-metilfenil) amino]benzoico;

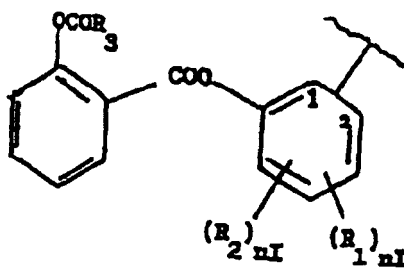
ES 2 318 239 T3

- En compuestos (V Aa4) se ha mostrado el resto del ácido mefenámico, ácido 2-[(2,3-dimetilfenil)amino] benzoico;
- En compuestos (V Aa5) se ha mostrado el resto del ácido tolfenámico, ácido 2-[(3-cloro-2-metilfenil)amino] benzoico;
- En compuestos (V Ab1) se ha mostrado el resto del ácido niflúmico, ácido 2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinacarboxílico;
- En compuestos (V Ac1) R_{vac1} unidos al átomo de oxígeno de la posición 2 del anillo de benceno de N-(4-nitro-fenil)metansulfonamida puede ser fenilo o ciclohexano. Cuando R_{vac1} es fenilo, el resto es el de nimesulida;
- En compuestos (V Ac2) se ha mostrado el resto de 3-formilamino-7-metilsulfonilamino-6-fenoxi-4H-1-bezo-piran-4-ona;
- En compuestos (V Ac3) el átomo X_4 que une al radical 2,4-difluorotiofenilo en la posición 6 del anillo de indanona del resto de 5-metanosulfonamido-1-indanona, puede ser azufre u oxígeno;
- En compuestos (V Ac4) se ha mostrado el resto de celecoxib 4-[5(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)pirazol-1-il] benzenosulfonamida;
- En compuestos (VAc5) se ha mostrado el resto de 6-[2-(3-etil-2,3-dihidro-tiazolil)tio-5-metansulfonamido-3H-isobenzonfuran-1-ona];

*Grupo VI A), donde $t = 1$



(Ia)



(Ib)

donde

R_1 es el grupo $OCOR_3$; en el que R_3 es metilo, etilo o un alquilo C_3-C_5 lineal o ramificado, o el resto de un heterociclo de un solo anillo que tiene 5 ó 6 átomos que pueden ser aromáticos, estar parcial o totalmente hidrogenados y contener uno o más heteroátomos elegidos independientemente entre O, N y S;

R_2 es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, un alquilo lineal o si es posible ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de C, un alcoxilo lineal o si es posible ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de C; un perfluoroalquilo lineal o si es posible

ES 2 318 239 T3

ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de C, por ejemplo, trifluorometilo, nitro, amino, mono- o di-alquilamino (C_{1-4});

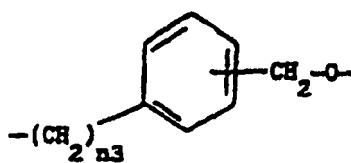
R_1 y R_2 juntos son el grupo dioximetileno, con la condición de que cuando $X = NH$, entonces X_1 sea etileno y

$R_2 = H$; R_1 no pueda ser $OCOR_3$ en la posición 2 cuando R_3 es metilo; siendo nI un número entero de 0 a 1;

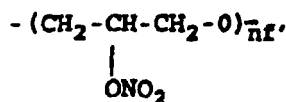
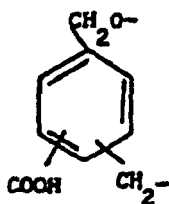
X_1 en la fórmula $A-X_1-NO_2$ es un enlace de conexión bivalente elegido entre los siguientes:

- YO

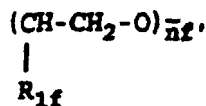
donde Y es un alquileo C_1-C_{20} lineal o si es posible ramificado, que tiene preferiblemente de 2 a 5 átomos de carbono, o un cicloalquileo opcionalmente sustituido que tiene de 5 a 7 átomos de carbono;



donde n_3 es un número entero de 0 a 3;



donde nf' es un número entero de 1 a 6, preferiblemente de 2 a 4;



donde $R_{1f} = H, CH_3$ y nf es un número entero de 1 a 6, preferiblemente de 2 a 4.

2. Uso de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R se selecciona entre los grupos IIA) y VIA).