



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 324 329**

51 Int. Cl.:

C07D 213/30 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00909234 .7**

96 Fecha de presentación : **23.02.2000**

97 Número de publicación de la solicitud: **1154999**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.11.2001**

54 Título: **Nitroderivados que tienen una actividad anti-inflamatoria, analgésica y anti-trombótica.**

30 Prioridad: **02.03.1999 IT MI99A0413**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.08.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.08.2009

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

72 Inventor/es: **Benedini, Francesca y**
Del Soldato, Piero

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

Nitroderivados que tienen una actividad anti-inflamatoria, analgésica y anti-trombótica.

5 La presente invención se refiere a nuevos productos que tienen actividad anti-inflamatoria, analgésica y antitrombótica.

Específicamente se refiere a inhibidores de ciclo-oxigenasa (COX).

10 Se sabe que la eficacia anti-inflamatoria y antitrombótica de NSAIDs (fármacos anti-inflamatorios no esteroides) conocidos también como FANS (fármacos antiinflamatorios no esteroides), pero especialmente su tolerabilidad, parece considerablemente afectada por su actividad inhibidora de la ciclo-oxigenasa (COX) tanto en el lugar inflamado como en el tejido sano. Véase, por ejemplo *FASEB Journal* 1, 89, 1987; *Bioch. Biophys. Acta* 1083, 1, 1991. La desventaja de estos productos es que son tóxicos, como ya ha sido descrito en la Patente estadounidense 5.861.426.

15 También se conocen los compuestos nitroderivados descritos en la citada patente, que tienen una gran eficacia en la inhibición de ciclooxigenasa y una baja toxicidad. Estos compuestos, sin embargo, muestran algunas desventajas conectadas a las características químico-físicas y estructurales de las propias moléculas, siendo estas últimas altamente lipófilas y teniendo por tanto una baja solubilidad en agua. Es bien conocido que el proceso de solubilización es decisivo para la absorción e interacción con el efector. La baja solubilidad supone en general una eficacia variable e impredecible por lo que es difícil fijar una posología correcta. En la práctica, es necesario administrar dosis más altas con el fin de abarcar las variabilidades mencionadas antes. La desventaja consiste en los riesgos de una mayor incidencia de efectos secundarios. Otra desventaja unida a la baja solubilidad de los nitro-derivados de la citada solicitud de patente es que son difíciles de formular. Es sabido que la solubilidad en agua de una molécula es una de las propiedades más importantes que afectan a los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos. Por ejemplo, para la administración parenteral, en particular por vía intravenosa, los fármacos se deben formular en solución. Para aumentar la solubilidad, cuando es insatisfactoria para estos usos, la selección de disolventes y/o excipientes adecuados resulta, por tanto, crítica, pudiéndose citar, por ejemplo entre los últimos, los agentes tensioactivos, etc. Esto puede conducir a inconvenientes desde el punto de vista toxicológico unido a la tolerabilidad del excipiente; junto a éstas, hay otras desventajas por ejemplo en la formulación intravenosa que, como es bien conocido, no debe causar hemólisis o incompatibilidad con los constituyentes de la sangre. Además es necesario tener en cuenta que, como es bien sabido, los agentes tensioactivos y disolventes apolares pueden ser irritantes. Véase, por ejemplo, *J. Pharm. Science* 72, 1014, 1983.

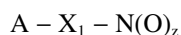
35 Experimentos llevados a cabo por el solicitante, en los que se han utilizado 0,1% de Tween 80 y 1% de dimetilsulfóxido para suspender el derivado nitroxi de los compuestos antiinflamatorios descritos en la solicitud de Patente WO 95/30641 han mostrado que estas sustancias eran irritantes para la membrana mucosa gástrica.

40 Se ha encontrado inesperadamente que los derivados de la presente invención, a diferencia de los compuestos de técnicas anteriores antes mencionados pueden disolverse sin utilizar las sustancias comúnmente empleadas en la técnica farmacéutica para obtener soluciones o suspensiones, manteniendo, o incluso mejorando, la actividad de los derivados nitroxi de técnicas anteriores. Otra ventaja de los compuestos de la presente invención es la posibilidad de evitar la adición de excipientes de formulación, tales como, por ejemplo, los antes mencionados que causan o pueden inducir a efectos irritantes.

45 Los productos antiinflamatorios descritos en la presente solicitud tienen una elevada actividad de inhibición de ciclo-oxigenasa combinada con una baja toxicidad y buenas respuestas farmacocinéticas y tienen además un mejor grado de absorción sistémica.

50 Esto es bastante sorprendente e inesperado ya que los factores que afectan a la eficacia anti-inflamatoria y antitrombótica de los FANS dependen de varios parámetros por lo que no es posible prever la farmacocinética *a priori*, por ejemplo la fracción de producto absorbida, la actividad farmacodinámica, la toxicidad y las propiedades de inhibición de COX y sobre todo no se pueden hacer suposiciones para predecir o limitar la variabilidad de la respuesta.

55 Un objeto de la presente invención son los compuestos o sales orgánicas o inorgánicas de fórmula general:



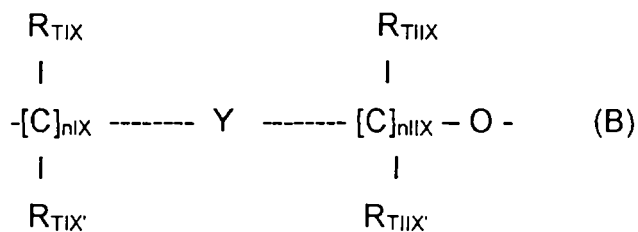
60 para utilizarlos como medicamentos específicamente como agentes antiinflamatorios y antitrombóticos, donde:

z es un entero 1 ó 2, preferiblemente 2

A = R(COX_u)_t y donde t es un entero 0 ó 1; u es 0 ó 1;

65 X = O, NH, NR_{1c} donde R_{1c} es un alquilo lineal o ramificado de C₁-C₁₀;

X₁=



donde:

nIX es un entero entre 0 y 3, preferiblemente 1;

nIIX es un entero entre 1 y 3, preferiblemente 1;

R_{TIX}, R_{TIX'}, R_{TIIIX}, R_{TIIIX'}, iguales o diferentes entre sí, son H o alquilo de C₁-C₄ lineal o ramificado, preferiblemente R_{TIX}, R_{TIX'}, R_{TIIIX}, R_{TIIIX'} son H;

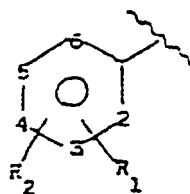
Y es un anillo que contiene al menos un átomo de nitrógeno salificable;

preferiblemente Y es un anillo heterocíclico, saturado o insaturado o aromático que tiene preferiblemente 5 ó 6 átomos y que contiene al menos uno o dos átomos de nitrógeno, preferiblemente uno o dos átomos de nitrógeno;

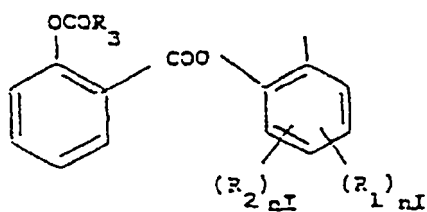
R se selecciona entre los grupos siguientes:

Grupo I) donde t = 1 y u = 1

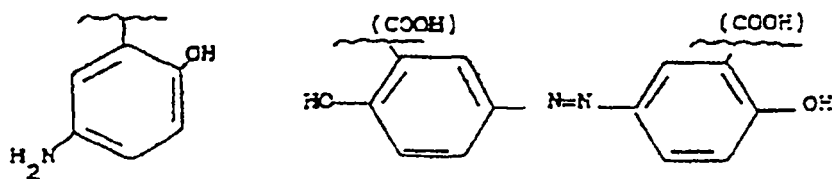
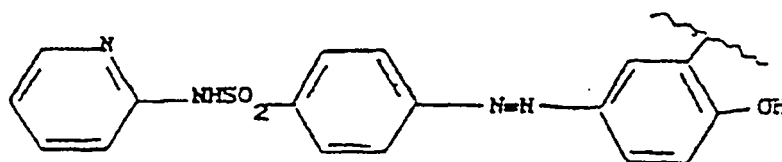
la



lb)



Ic

IC₁)IC₂)IC₃)

donde:

R₁ es el grupo OCOR₃; donde R₃ es metilo, etilo o alquilo de C₃-C₅ lineal o ramificado, o el radical de un heterociclo de un solo anillo que tiene 5 o 6 átomos que puede ser aromático, parcial o totalmente hidrogenado, que contiene uno o más hetero-átomos seleccionados independientemente de O, N y S;

R₂ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, un alquilo de C₁-C₄ lineal, o ramificado cuando es posible, un alcoxilo de C₁-C₄ lineal, o ramificado cuando es posible; un perfluoroalquilo de C₁-C₄ lineal, o ramificado cuando es posible, por ejemplo trifluorometilo; nitro, amino, mono- o di- alquilamino de C₁-C₄;

nI es un entero 0 ó 1;

preferiblemente en los compuestos de fórmula Ia) X es igual a O, NH, R₁ es acetoxi, preferiblemente en posición *orto* con respecto a -CO-, R₂ es hidrógeno; en X₁ R_{TIX} = R_{TIX'} = RT_{IIX} = RT_{IIX'} = H, n_{IIX} = n_{IIX'} = 1 e Y es un anillo aromático que tiene 6 átomos, que contiene un átomo de nitrógeno, teniendo el citado anillo aromático las dos valencias libres en posición 2 y 6.

Preferiblemente, en los compuestos de fórmula Ib) R₃ = CH₃, nI = 0, X es igual a O, X₁ es tal como se ha definido antes para Ia); en este caso Ib) es el radical del ácido acetilsalicilsalicílico.

Los compuestos Ic) de fórmula IC₁) son los derivados de ácido 5-amino salicílico (ácido 5-amino-2-hidroxibenzoico), por ejemplo mesalamina, cuando la valencia está saturada con -COOH.

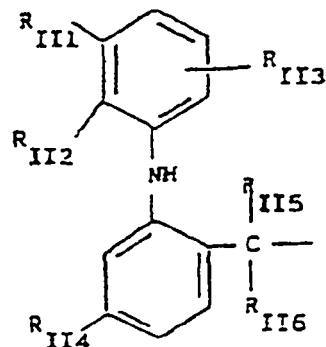
En los compuestos de fórmula IC₂) al menos uno de los dos grupos carboxilo se hace reaccionar para obtener los compuestos de la invención. Cuando ambos grupos carboxilo reaccionan, se obtienen compuestos bifuncionales. Cuando las dos valencias están saturadas con -COOH, se obtiene el compuesto conocido como olsalazina. Cuando una de las dos valencias, en lugar de con -COOH, está saturada con -CONHCH₂-COOH, el compuesto se conoce como balsalazida, donde el -OH que está en posición *orto* en el mismo anillo aromático está sustituido por H.

Los compuestos de fórmula IC₃) se conocen como sulfalazina: ácido 2-hidroxi-5-[(2-piridinilamino)sulfonyl]fenil]azo] benzoico cuando la valencia libre está saturada con -COOH.

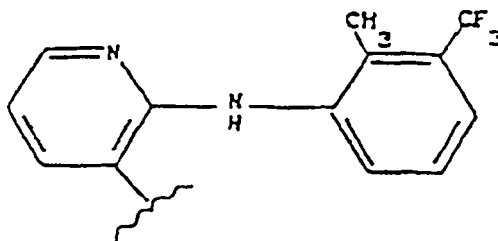
Los compuestos Ic) preferidos tienen X = O y u = 1;

Grupo II) donde $t = 1$, $u = 1$

IIa)



IIb)



donde:

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

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} pueden ser, independientemente, hidrógeno, un alquilo de C_1 - C_6 lineal o, cuando es posible, ramificado, o un alcoxilo de C_1 - C_6 lineal o, cuando es posible, ramificado, o Cl, F, Br;

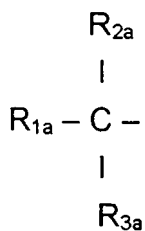
R_{II4} es R_{II1} o bromo;

los compuestos donde R_{II1} , R_{II4} son hidrógeno y R_{II2} , R_{II3} son cloro en posición *orto* con respecto a NH son los preferidos;

R_{II5} y R_{II6} son H, X es igual a O, y X, es tal como se ha definido antes para los compuestos de fórmula Ia);

IIb) es el radical del ácido 2-[(2-metil-3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridin-carboxílico y, cuando el grupo -COOH está presente, el compuesto se conoce como flunixinina;

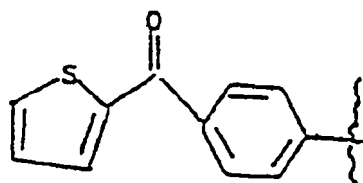
Grupo III) donde $t = 1$, $u = 1$ y R es



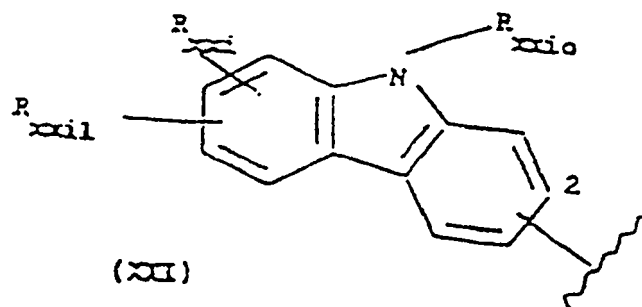
donde

R_{2a} y R_{3a} son H, un alquilo o alilo de C_1 - C_{12} lineal o, cuando es posible, ramificado, con la condición de que cuando uno de los dos es alilo, el otro es H; preferiblemente R_{2a} es H, alquilo de C_1 - C_4 , R_{3a} es H;

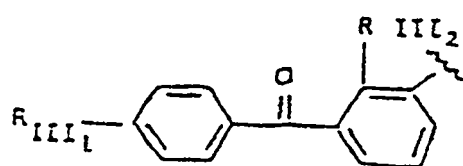
R_{1a} se selecciona entre



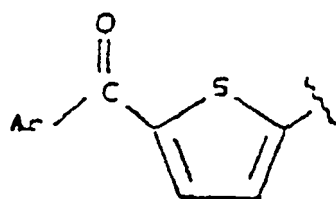
(II)



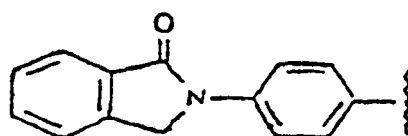
(XII)



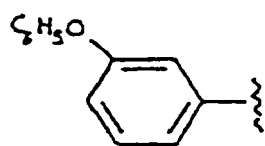
(IV)



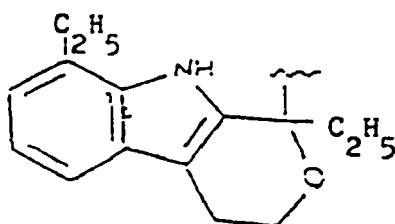
(XXV)



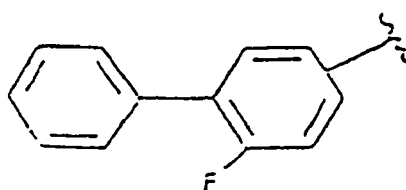
(VI)



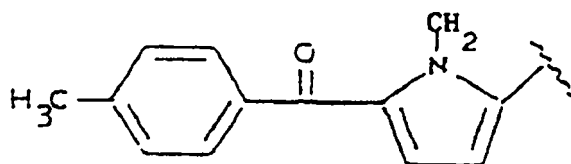
(VII)



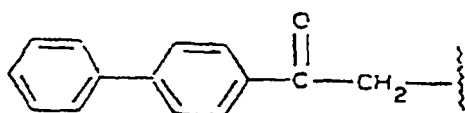
(VIII)



(IX)

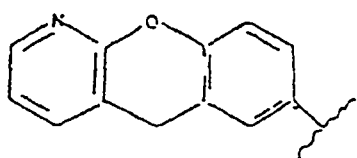


(X)

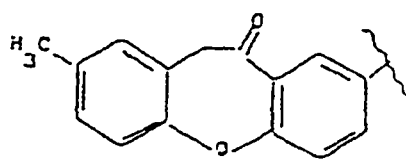


(III)

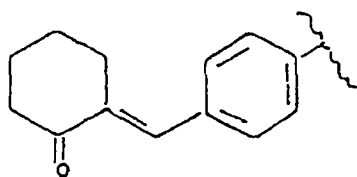
IIID) R_{1a} corresponde a las siguientes fórmulas



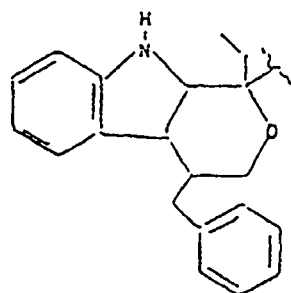
(IIIa)



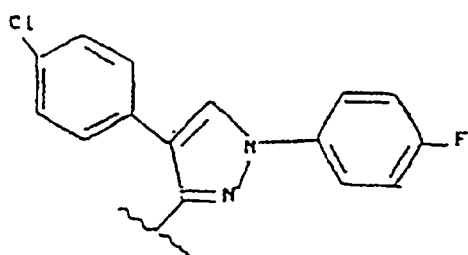
(xxx)



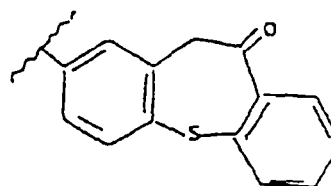
(xxxI)



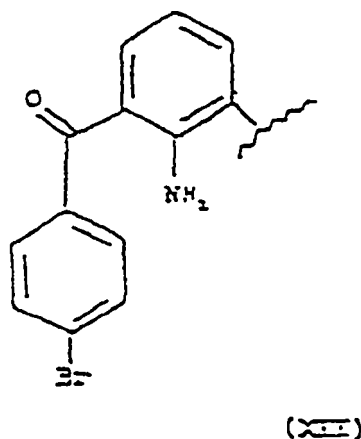
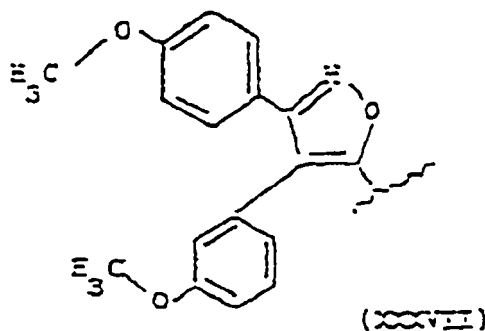
(xxxII)



(xxxIII)



(xxxIV)



donde los significados son los siguientes:

cuando R_{1a} es como se define en la fórmula (IV), radical de cetoprofeno:

R_{III1} es H,

R_{III2} es H, hidroxilo;

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

cuando R_{1a} es, como se define en la fórmula (XXI), radical carprofeno:

R_{XXi0} es H, un alquilo lineal o cuando es posible ramificado, que tiene 1 a 6 átomos de C, un enlace alcoxicarbonilo de C_1-C_6 a un alquilo de C_1-C_6 , carboxialquilo de C_1-C_6 , alcanoilo de C_1-C_6 , opcionalmente sustituido con halógenos, bencilo o halobencilo, benzoilo o halobenzoilo;

R_{XXi} es H, halógeno, hidroxilo, CN, alquilo de C_1-C_6 que contiene opcionalmente grupos OH, alcoxi de C_1-C_6 , acetilo, benciloxilo,

SR_{XXi2} donde R_{XXi2} es alquilo de C_1-C_6 ; perfluoroalquilo de C_1-C_3 , carboxialquilo de C_1-C_6 , que contiene opcionalmente grupos OH, NO_1 , amino; sulfamoilo, di-alquil sulfamoilo con alquilo de C_1-C_6 ; o difluoroalquilsulfamoilo con alquilo de C_1-C_3 ;

R_{XXi1} es halógeno, CN, alquilo de C_1-C_6 que contiene uno o más grupos OH, alcoxi de C_1-C_6 , acetilo, acetamido, benciloxilo,

SR_{III3} siendo R_{III3} tal como se ha definido antes, perfluoroalquilo de C_1-C_3 , hidroxilo, carboxialquilo de C_1-C_6 , NO_2 , amino, mono- o di-alquil amino de C_1-C_6 , sulfamoilo, di-alquil sulfamoilo C_1-C_6 o difluoroalquilsulfamoilo como se ha definido antes; o

R_{XXi} junto con R_{XXi1} es un alquilen dioxi de C_1-C_6 ;

ES 2 324 329 T3

los preferidos son los compuestos donde R_{xxio} es H, el puente de unión está en posición 2, R_{xxi} es H, R_{xxil} es cloro y está en posición *para* respecto a nitrógeno;

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

cuando R_{1a} es como se define en la fórmula (XXXV), radical del ácido tiaprofénico:

Ar es fenilo, hidroxifenilo, opcionalmente mono- o poli-sustituido con halógeno, alcanoilo y alcoxi de C_1 - C_6 preferiblemente C_1 - C_3 , ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, heteroarilo, preferiblemente tienilo, furilo que contiene opcionalmente OH, piridilo;

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

cuando R_{1a} es como se define en la fórmula (II), radical de suprofeno, del cual el preferido es el que ha sido mostrado, donde R_{3a} es H, R_{2a} es metilo y X es O, como se describe y se obtiene en la Patente estadounidense 4.035.376 que se incorpora aquí como referencia;

cuando R_{1a} es como se define en la fórmula (VI), R es el radical de indoprofeno cuando $R_{2a} = H$ y $R_{3a} = CH_3$; de indobufeno cuando R_{2a} es igual a H y $R_{3a} = C_2H_5$; X = O, como se describe y se obtiene en la Patente estadounidense 3.997.669 incorporada aquí como referencia;

cuando R_{1a} es tal como se define en la fórmula (VIII), R es el radical de etodolac cuando $R_{2a} = R_{3a} = H$ y X = O, como se describe y se obtiene en la Patente estadounidense 3.843.681 incorporada aquí como referencia;

cuando R_{1a} es como se define en la fórmula (VII), R es el radical de fenoprofeno cuando $R_{3a} = H$, $R_{2a} = CH_3$ y X = O, como se describe y se obtiene en la Patente estadounidense 3.600.437 incorporada aquí como referencia;

cuando R_{1a} es como se define en la fórmula (III), R es el radical de fenbufeno cuando $R_{2a} = R_{3a} = H$ y X es O, como se describe y se obtiene en la Patente estadounidense 3.784.701 que se incorpora aquí como referencia;

cuando R_{1a} es como se define en la fórmula (IX) R es el radical de flurbiprofeno cuando $R_{3a} = H$, $R_{2a} = CH_3$, X = O;

cuando R_{1a} es como se define en la fórmula (X) R es el radical de tolmetina cuando $R_{2a} = R_{3a} = H$, X = O, como se describe y se obtiene en la Patente francesa FR 1.574.570 incorporada aquí como referencia.

En el grupo IIID) R_{1a} corresponde a las siguientes fórmulas: -IIIIa), cuando $R_{2a} = H$ y $R_{3a} = CH_3$ se obtiene el radical de pranoprofeno: ácido α -metil-5H-[1]benzopirano-[2,3-b]piridin-7-acético; en el compuesto preferido $R_{2a} = H$, $R_{3a} = CH_3$, u = 1 y X = O;

- (XXX), cuando $R_{2a} = H$ y $R_{3a} = CH_3$ se obtiene el radical de bermoprofeno: ácido dibenzo[b, f]oxepin-2-acético; en el compuesto preferido $R_{2a} = H$, $R_{3a} = CH_3$, u = 1 y X = O.

- (XXXI), cuando $R_{2a} = H$ y $R_{3a} = CH_3$, R es el radical del compuesto CS-670: ácido 2-[4-(2-oxo-1-ciclohexiliden metil)fenil]propiónico; el compuesto preferido tiene $R_{2a} = H$, $R_{3a} = CH_3$, u = 1 y X = O;

- (XXXII), cuando $R_{2a} = R_{3a} = H$, se obtiene el radical de Pemedolac; el compuesto preferido tiene $R_{2a} = R_{3a} = H$, u = 1 y X = O;

- (XXXIII) cuando $R_{2a} = R_{3a} = H$ se obtiene el radical de pirazolac: derivados del ácido 4-(4-clorofenil)-1-(4-fluorofenil)-3-pirazólico; los compuestos preferidos tienen $R_{2a} = R_{3a} = H$, u = 1 y X = O.

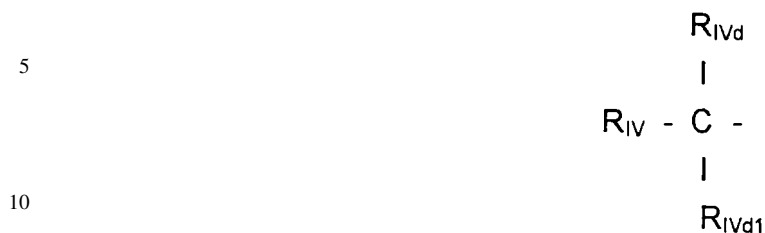
- (XXXVI), cuando $R_{2a} = H$ y $R_{3a} = CH_3$, se obtiene el radical de zaltoprofeno cuando el radical es saturado con grupo hidroxilo o amino, o con la función carboxilica, los compuestos se conocen como derivados de dibenzo-tiepina; en los compuestos preferidos $R_{2a} = H$, $R_{3a} = CH_3$, u = 1 y X = O;

- (XXXVII), cuando $R_{2a} = R_{3a} = H$ se obtiene el radical mofezolac: ácido 3,4-di(p-metoxifenil)isoxazol-5-acético cuando el radical es CH_2-COOH ; en los compuestos preferidos $R_{2a} = R_{3a} = H$, t = 1 y X = O;

- (XII), cuando $R_{2a} = R_{3a} = H$ se obtiene el radical de bromfenac: ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)bence-noacético; los compuestos preferidos tienen u = 1, t = 1, X = O; $R_{2a} = R_{3a} = H$, t = 0;

ES 2 324 329 T3

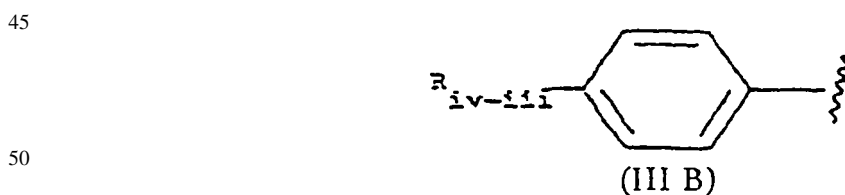
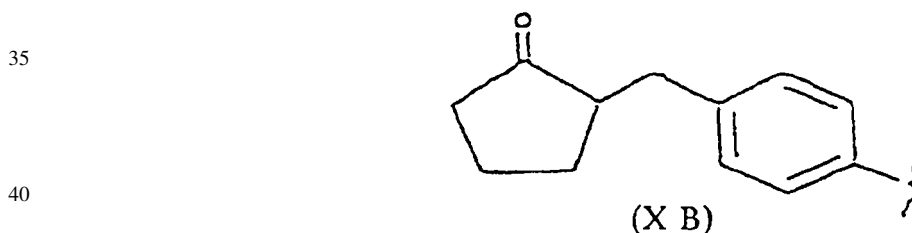
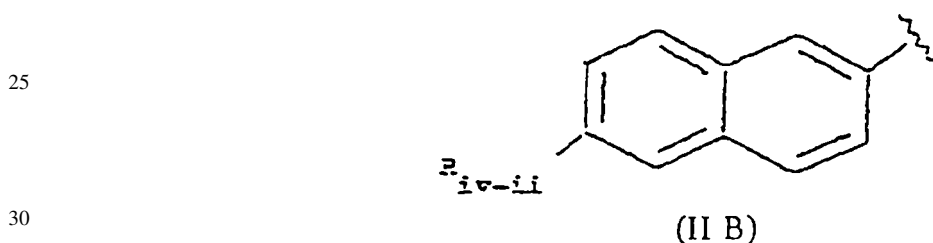
En el grupo IV) donde $t = 1$, $u = 1$, R es



donde:

R_{IVd} y R_{IVd1} son, al menos uno de ellos, H y el otro un alquilo de C_1 - C_6 lineal o ramificado cuando es posible, preferiblemente C_1 y C_2 , o difluoroalquilo teniendo el alquilo de 1 a 6 átomos de C, C_1 es preferido, o R_{IVd} y R_{IVd1} forman juntos un grupo metileno,

R_{IV} tiene el siguiente significado:



donde los compuestos del grupo IV) tienen los siguientes significados:

en la fórmula (IIB)

R_{IV-ii} es alquilo de C_1 - C_6 , cicloalquilo de C_3 - C_7 , alcoximetilo de C_1 - C_7 , tri-fluoroalquilo de C_1 - C_3 , vinilo, etinilo, halógeno, alcoxi de C_1 - C_6 , difluoroalcoxi, con el alquilo de C_1 - C_7 , alcoximetilo de C_1 - C_7 alquiltiometilo de C_1 - C_7 , alquil metiltio

con el alquilo de C_1 - C_7 ; ciano, difluorometiltio, fenil- o fenilalquilo sustituido

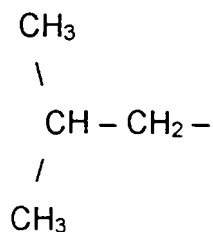
con el alquilo de C_1 - C_8 ; preferiblemente R_{IV-ii} es CH_3O -, R_{IVd} es H y R_{IVd1}

es CH_3 y se conoce como radical de naproxeno; X = O y X_1 es como se ha definido antes para Ia);

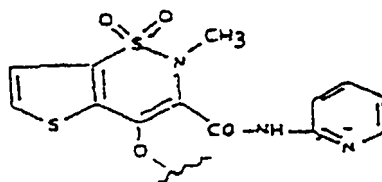
en la fórmula (XB), de la que se ha mostrado el radical Ioxoprofeno, descrito en la Patente estadounidense 4.161.538, los compuestos preferidos son aquellos en los que alquilo de R_{IVd} es H y R_{IVd1} es CH_3 , $X = O$ y X_1 es como se ha definido para Ia); en la fórmula (IIIB):

R_{IV-ii} es alquilo de C_2-C_5 , opcionalmente ramificado cuando es posible, alquilo de C_2 y C_3 , alilo, fenilo, feniltio, cicloalquilo de 5 a 7 átomos, opcionalmente sustituido en posición 1 con un alquilo de C_1-C_2 ;

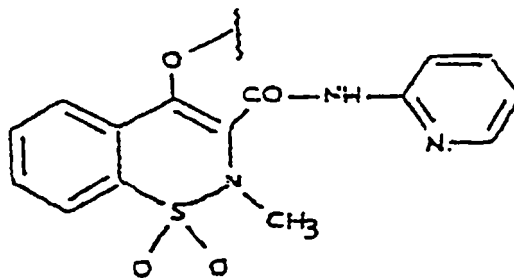
el compuesto en que R_{IV-iii} es



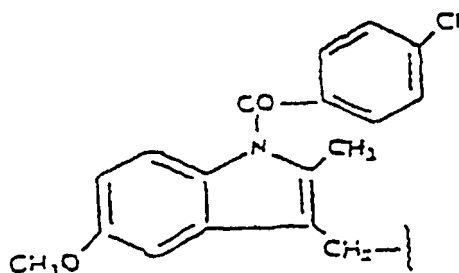
y $R_{IVd} = H$, R_{IVd} es CH_3 , es preferido, un compuesto conocido como radical de ibuprofeno; $X = O$ y X_1 es como se ha definido antes para Ia); Grupo V)



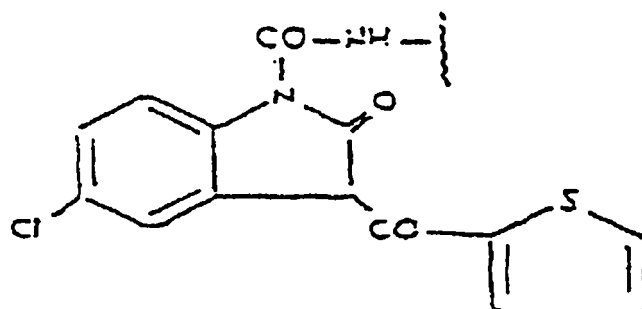
(VII C)



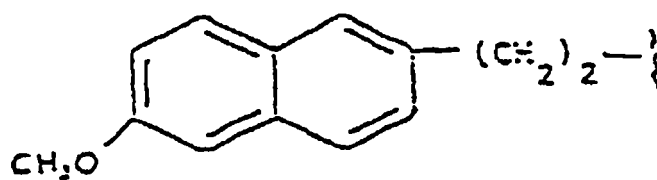
(IX C)



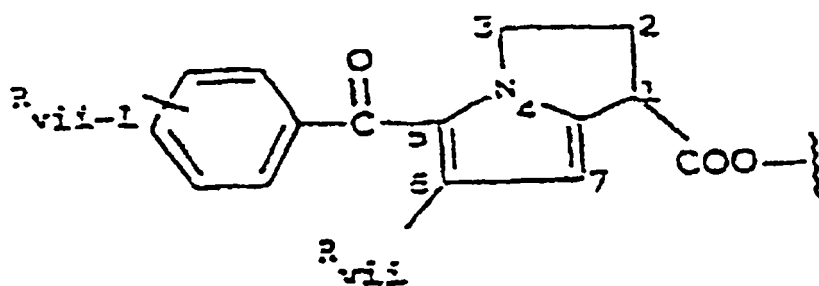
(IV C)



(V)

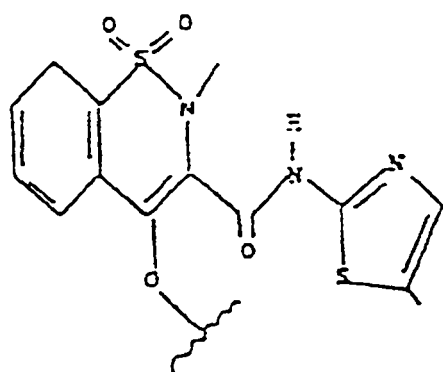


(III C)

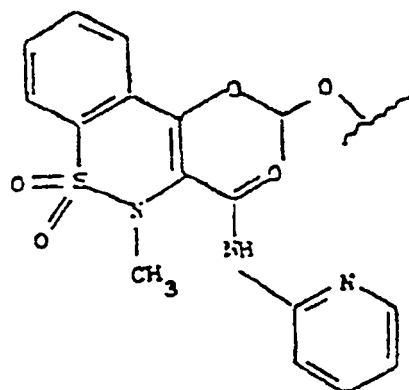


(II C)

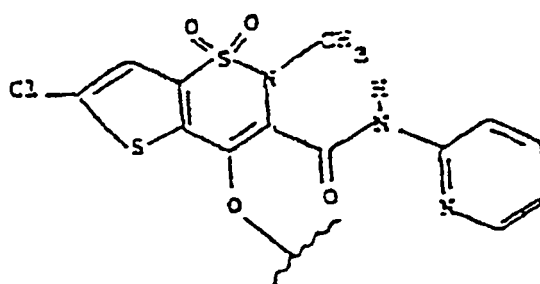
Grupo VE)



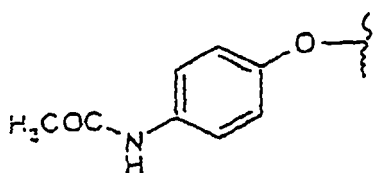
(X C)



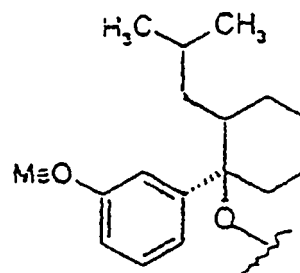
(X D)



(X E)



(IIC)



(VIIC)

En el grupo V), los compuestos tienen los siguientes significados:

cuando R es la fórmula (IIC)

R_{vii} es H o un alquilo de C_1 - C_4 , lineal o ramificado cuando es posible:

R_{vii-1} es R_{vii} o un alcoxi de C_1 - C_4 , lineal o ramificado cuando es posible; Cl, F, Br; siendo la posición de R_{vii-1} *orto*, o *meta*, o *para*;

se prefiere el radical del conocido ceterolac, donde R_{vii} es R_{vii-1} son H, y A = R (siendo A el grupo de la fórmula A- X_1 -NO₂) y t=0;

cuando R es la fórmula (V),

de la que ha sido mencionado el radical del conocido tenidap, como se describe y obtiene en la Patente estadounidense 4.556.672 en estos compuestos de fórmula (V) A = R y t=0,

cuando R es la fórmula (VIIC)

de la que se ha mencionado el radical del conocido tenoxicam, A es RCO, t = 1 u = 0 o A es R y t = 0 como se describe y obtiene en la Patente alemana DE 2.537.070

cuando R es la fórmula (IXC)

donde A = R y t = 0, o A = RCO con t = 1 y u = 0, ha sido indicado el radical del conocido piroxicam, como se describe y obtiene en la Patente estadounidense 3.591.584

cuando R es la fórmula (IIIC)

donde A = RCOO, t = 1 y u = 0 ó 1; ó t = 0 y A = R, cuyo radical de la conocida nabumetona ha sido indicado, como se describe y obtiene en la Patente estadounidense 4.061.779

cuando R es la fórmula (IVC)

donde A = RCOO, t = 1 y u = 1, cuyo radical de indometacina ha sido indicado, como se describe y obtiene en la Patente estadounidense 3.161.654

cuando R es la fórmula (XC), el radical X es conocido como meloxicam;

los compuestos preferidos son aquellos en los que A = RCO, t = 1 y u = 0;

cuando R es la fórmula (XI), el radical es conocido como ampiroxiam cuando el grupo final es -CH(CH₃)OCO₂H₅; los compuestos preferidos tienen A = RCO, t = 1 y u = 0;

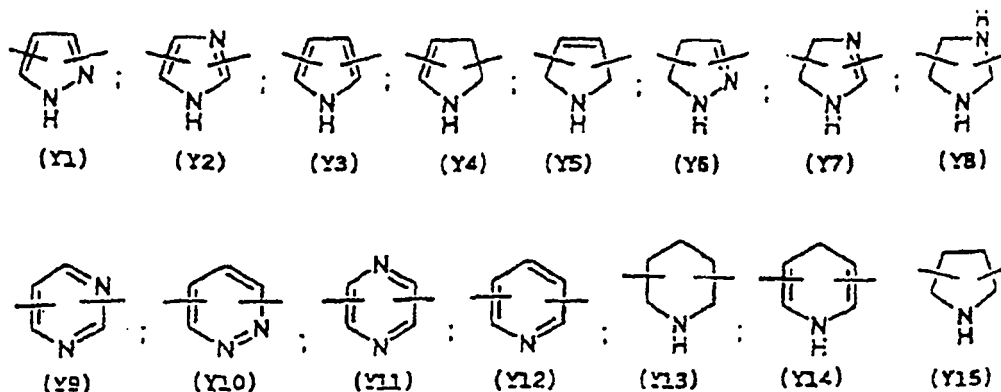
cuando R es la fórmula (XIII) y la valencia está saturada con H, el radical deriva de Iornoxicam; los compuestos preferidos tienen A = RCO, t = 1 y u = 0;

cuando R es la fórmula (XXXX) y la valencia es saturada con H, se obtiene el compuesto conocido como paracetamol, como se describe y obtiene en la Patente estadounidense 2.998.450;

cuando R es la fórmula (XXXXI) y la valencia está saturada con H, se obtiene el compuesto conocido como Tramadol, como se describe y obtiene en la Patente estadounidense 3.652.589;

los compuestos preferidos según la presente invención obtenibles con los radicales correspondientes a las fórmulas (XXXX) y (XXXXI) tienen A = RCO, t = 1 y u = 0.

Y en la fórmula X₁ antes mencionada contiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, y preferiblemente se selecciona entre los siguientes:



El Y preferido es Y12 (piridilo) sustituido en posición 2 y 5. Los enlaces pueden estar también en posición asimétrica, por ejemplo Y12 (piridilo) puede estar sustituido en posición 2 y 3; Y1 (pirazol) puede estar 3,5-disustituido.

Los precursores de X₁, donde la valencia de oxígeno libre está saturada con H y la valencia del carbono final libre está saturada con grupo carboxílico o grupo hidroxilo, son productos comercialmente disponibles o se pueden obtener con métodos conocidos en la técnica anterior.

Los compuestos que contienen R del grupo I) del tipo Ia) están descritos en la Patente internacional WO 92/01558 donde se describen también los métodos de preparación.

Los compuestos del tipo Ib) se preparan por ejemplo utilizando el método mostrado en el Índice de Merck, XI edición, 1989, página 16, No. 95 para el radical del ácido acetilsalicílico. Los cambios de los compuestos de fórmula Ib) se pueden obtener por aplicación de los procesos mencionados en la Patente internacional WO 92/01668.

Los compuestos Ic) de la clase IC₁, en los que el radical es un derivado del ácido 5-amino salicílico (ácido 5-amino-2-hidroxibenzoico) conocido como mesalamina, cuando el radical de partida contiene -COOH, se preparan por reducción del ácido m-nitrobenzoico con polvo de Zn y HCl (véase H. Weil y col. *Ber.* 55B, 2664 (1922) o por reducción electrolítica: Le Guyader, Peltier, *Compt. Rend.* 253, 2544 (1961).

El radical de partida IC₂, cuando contiene -COOH, se conoce como olsalazina: ácido 3,3'-azabis(5-hidroxibenzoico); y se prepara según la Patente europea EP 36.636 o Patente estadounidense 4.528.367.

Los compuestos IC₃ se preparan según Patente estadounidense 2.396.145.

Los compuestos equivalentes a Ic₁), Ic₂) e Ic₃) contienen los sustituyentes mencionados en las anteriores referencias.

Los compuestos donde R es del grupo II) están descritos en la Patente internacional WO 94/04484 y Patente estadounidense 3.558.690 donde están descritos también los métodos de preparación.

El compuesto de partida de Iib), cuando la valencia está saturada con -COOH (flunixin) se obtiene según la Patente estadounidense 3.337.570 y la Patente estadounidense 3.689.653.

Los compuestos que contienen los sustituyentes mencionados en las patentes anteriores son equivalentes a flunixin.

Los compuestos donde R es del grupo III) se describen y obtienen por los procesos mencionados en las siguientes patentes:

solicitud de Patente PCT/EP/9303193; para los compuestos de fórmula (IV) véase también Patente estadounidense 3.641.127; para los compuestos de fórmula (XXI) véase también la Patente estadounidense 3.896.145; para los compuestos de radical de fórmula (IX) de flurbiprofeno véase también la Patente estadounidense 3.755.427;

para los compuestos de fórmula (II) véase también la Patente estadounidense 4.035.376; para los compuestos de fórmula (VI), véase también Patente estadounidense 3.997.669; para los compuestos de fórmula (VIII) véase también Patente estadounidense 3.843.681; para los compuestos de fórmula VII véase también Patente estadounidense 3.600.437; para los compuestos de fórmula (III) véase también Patente estadounidense 3.784.701.

Los procesos para preparar los compuestos de clase IIID) son los siguientes:

El radical IIa) se obtiene por preparación del compuesto ácido según la Patente estadounidense 3.931.205, la valencia se satura con $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$. Los compuestos que contienen los sustituyentes mencionados en la anterior Patente son equivalentes a pranoprofeno. El radical (XXX) se prepara a través del compuesto con el grupo $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$ (bermoprofeno) según la Patente estadounidense 4.238.620. Otros productos equivalentes están descritos en la Patente antes mencionada.

El radical (XXXI) se prepara partiendo del correspondiente $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$ según la Patente estadounidense 4.254.274. Compuestos equivalentes están descritos en la misma Patente.

El radical (XXXII) se prepara según la Patente europea 238.226 cuando la valencia está saturada con $-\text{CH}_2-\text{COOH}$. Productos equivalentes se dan en las citadas patentes como ácidos 1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-acético sustituidos.

El radical (XXXIII) se prepara a partir de pirazolac y la valencia se satura con $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ como se menciona en la Patente europea 54.812. Productos equivalentes están descritos en la citada patente.

El radical (XXXVI) se prepara según la Patente británica UK 2.035.311, partiendo de zaltoprofeno y teniendo el grupo final $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$. En la citada Patente se describen productos equivalentes.

El procedimiento de preparación del radical (XXXVII) se obtiene partiendo de mofezolac y se prepara según la Patente europea EP 26.928. En la misma Patente se dan productos equivalentes.

Los compuestos en que R es del grupo IV) están descritos en la solicitud de Patente británica 2.283.238, donde se indican también los métodos de preparación.

En el grupo IV), los compuestos se pueden obtener así: para los compuestos de fórmula (II) utilizando la Patente estadounidense 3.904.682; los compuestos de fórmula (X) según la Patente estadounidense 4.161.538, los compuestos de fórmula (III) según la Patente estadounidense 3.228.831.

En el grupo V), los compuestos se pueden obtener también: para los compuestos de fórmula (II) utilizando la Patente estadounidense 4.089.969, los compuestos de fórmula (V) se pueden obtener según la Patente estadounidense 4.556.672.

El radical (X) se prepara según la Patente alemana 2.756.113. Productos equivalentes están descritos en la citada Patente.

El radical (XI) se prepara según la Patente europea 147.177, partiendo de ampiroxicam que tiene el grupo terminal $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCOOC}_2\text{H}_5$. En la citada Patente se describen productos equivalentes.

El radical (XII) se prepara según *J. Med. Chem.*, vol.27 n. 11, nov. 1984, Walsh y col. "Agentes antiinflamatorios. 3. Síntesis y Evaluación Farmacológica de ácido 2-amino-3-benzoilfenilacético y análogos".

En la citada publicación están descritos productos equivalentes.

El residuo (XIII) se prepara partiendo de lornoxicam, donde la valencia está saturada con H. Se prepara según la Patente británica GB 2.003.877. En la citada Patente están descritos productos equivalentes.

Generalmente, la unión entre A y X_1 es, como se ha visto, del tipo éster o amida (NH ó $\text{NR}_{1\text{C}}$, como se define en X) cuando R es de grupos I, II, III, IV y V. Se pueden utilizar todas las vías de síntesis bien conocidas para formar tales enlaces para formar la citada unión.

En el caso de ésteres de grupos I, II, III y IV, y los compuestos del grupo V que terminan con función carboxílica, la vía sintética más directa para obtener los correspondientes nitroxiderivados de la presente invención supone:

- a) reacción de cloruros de acilo R-CO-Cl con alcoholes halogenados del tipo $\text{HO-X}_{1\text{Z}}-\text{Cl}$, $\text{HO-X}_{1\text{Z}}-\text{Br}$, $\text{HO-X}_{1\text{Z}}-\text{I}$, donde $\text{X}_{1\text{Z}}$ es X_1 como se ha definido antes sin el átomo de oxígeno, en las condiciones experimentales de la técnica anterior, y aislamiento de compuestos de fórmula $\text{R-CO-O-X}_{1\text{Z}}-\text{Cl}$ (Br , I). Los productos anteriores se pueden obtener por reacción de las sales de sodio o potasio de los citados ácidos R-CO-OH con derivados dihalogenados de fórmula general $\text{X}_{1\text{Z}}\text{Cl}_2$, $\text{X}_{1\text{Z}}\text{Br}_2$ o $\text{X}_{1\text{Z}}\text{I}_2$.

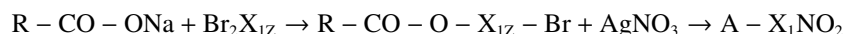
ES 2 324 329 T3

- b) los anteriores productos se transforman en los productos finales por reacción con AgNO_3 en acetonitrilo, según lo conocido en la técnica anterior.

Los esquemas generales son los siguientes:



donde $\text{X}_1 = \text{X}_{1Z}\text{O}$.



donde $\text{X}_1 = \text{X}_{1Z}\text{O}$.

En el caso de amidas, la secuencia de síntesis supone la reacción de los mismos cloruros de acilo RCOCl con aminoalcoholes de fórmula general



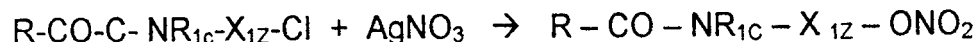
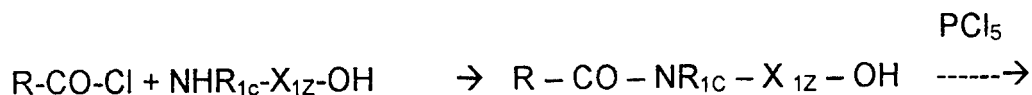
según los métodos conocidos.

La reacción de las citadas amidas con agentes halogenantes tales como, por ejemplo, PCl_5 , PBr_3 , SOCl_2 , etc conduce a derivados halogenados de la fórmula general:



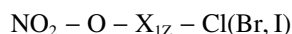
El último, por reacción con AgNO_3 en acetonitrilo según métodos conocidos en las técnicas anteriores, conduce a los productos finales $\text{A-X}_1\text{-NO}_2$.

El esquema de síntesis es el siguiente:



donde X_{1Z}O es X_1 .

- c) Una vía alternativa a la síntesis a través de las etapas a) y b) anteriores es la reacción de las sales de sodio o potasio con ésteres nítricos de alcoholes halogenados de la fórmula:



para dar directamente los nitroxi derivados de la invención.

El esquema de reacción es el siguiente:

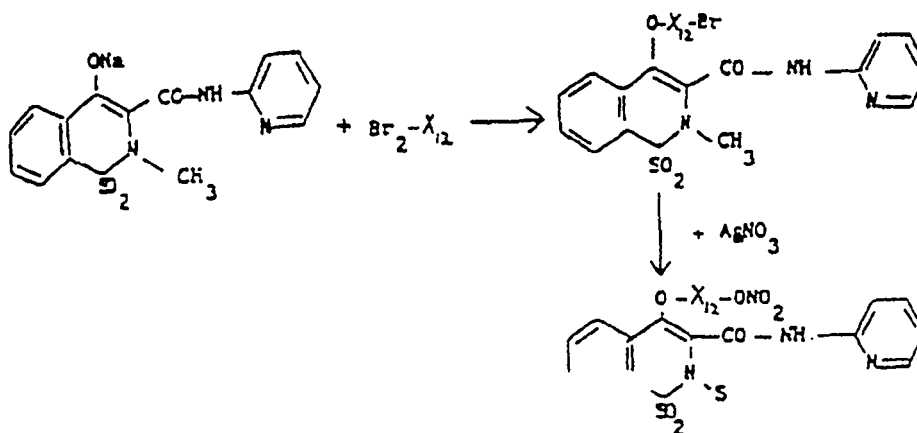


donde X_{1Z} es X_1

Se utilizan vías sintéticas similares a las anteriormente descritas para los productos del grupo V, por ejemplo tenoxicam y piroxicam, donde un derivado dihalógeno de fórmula Br_2X_{1Z} se hace reaccionar con los correspondientes enolatos. Los productos obtenidos se transforman entonces en los compuestos de la invención por reacción con AgNO_3 en acetonitrilo según el esquema de reacción antes indicado.

ES 2 324 329 T3

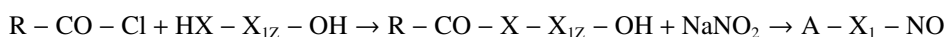
El esquema de reacción se da aquí para el piroxicam de fórmula IX del grupo V.



Los productos del Grupo V, tales como tenoxicam y piroxicam, donde la función reactiva antiinflamatoria es un hidroxilo, se pueden hacer reaccionar también con un cloruro de acilo de fórmula $\text{ClCO-X}_{12}\text{-Q}_1$ donde Q_1 es Cl, Br, I, OH. Cuando $\text{Q}_1 = \text{OH}$, el hidroxilo es sustituido con un halógeno como al final de la reacción de nitración con AgNO_3 antes descrita.

La nitración se lleva a cabo como se ha descrito antes.

Con el fin de obtener los compuestos de fórmula $\text{A-X}_1\text{-NO}$, se hacen reaccionar los cloruros de acilo de la fórmula R-COCl con $\text{HX-X}_{12}\text{-OH}$ donde R, X y X_{12} tienen los significados antes mencionados, en las condiciones experimentales descritas en técnicas anteriores. Los alcoholes obtenidos se hacen reaccionar con nitrito de sodio en un disolvente, por ejemplo constituido por una mezcla de agua con tetrahidrofurano en la presencia de ácido clorhídrico. La reacción se describe en la técnica anterior. El esquema general es el siguiente:



Los compuestos según la presente invención se transforman en las correspondientes sales por reacción en disolvente orgánico tal como, por ejemplo acetonitrilo y tetrahidrofurano con una cantidad equimolecular del correspondiente ácido orgánico o inorgánico.

Ejemplos de ácidos orgánicos adecuados son: ácido oxálico, tartárico, maleico, succínico, cítrico.

Ejemplos de ácidos inorgánicos son: ácido nítrico, clorhídrico, sulfúrico, fosfórico.

Otro objeto de la invención es que se ha encontrado sorprendentemente que los productos de reacción que contienen grupos ON-(O)_z son capaces también de ejercer un efecto inhibidor de la inflamación inducida por liposacárido (LPS) y por tanto son utilizables en choque séptico.

Esto es sorprendente ya que se sabe que generalmente los antiinflamatorios no cambian significativamente la actividad de nitrosintetasa inducida por lipopolisacáridos en la rata y, por tanto, no pueden utilizarse en choque séptico.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar como fármacos antiinflamatorios o para la terapia y profilaxis de enfermedades cardiovasculares y de otras patologías donde la hiperproliferación celular juega un importante papel patogenético.

Debe entenderse que cuando los compuestos de los diversos grupos contienen al menos un carbono asimétrico, los productos se pueden utilizar en forma racémica o como isómeros individuales. Es bien conocido sin duda que en los usos terapéuticos de la invención generalmente una forma isomérica es más activa que las otras. Cuando los compuestos presentan isómeros cis/trans, pueden utilizarse en esta forma separada o en mezcla.

Las formulaciones farmacéuticas de los compuestos según la presente invención contiene la misma dosis de productos precursores antiinflamatorios o más baja.

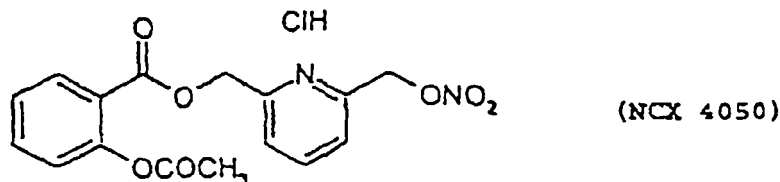
Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse por boca o por vía parenteral y se pueden preparar según procesos bien conocidos en técnicas anteriores. Véase el volumen "Remington's Pharmaceutical Sciences".

ES 2 324 329 T3

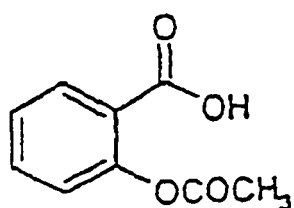
Los siguientes Ejemplos se dan con propósitos ilustrativos pero no limitativos de la presente invención.

Ejemplo 1

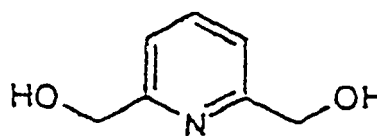
Síntesis de clorhidrato de éster 6-(nitroximetil)-2-piridinilmetílico de ácido 2-acetiloxibenzoico (NCX 4050) de la fórmula



partiendo de ácido acetilsalicílico (fórmula F1A) y 2,6-bis-(hidroximetil)piridina (fórmula F1B)



(F1A)



(F1B)

A) Síntesis de 2,6-bis-(clorometil)piridina

A cloruro de tionilo (11,6 ml, 158 mmoles), enfriado a 0°C, se le añade muy lentamente 2,6-bis-(hidroximetil)piridina (4g, 28 mmoles). La solución obtenida se deja agitando durante 2 horas a temperatura ambiente, se deja evaporar entonces el exceso de cloruro de tionilo a presión reducida. El residuo obtenido se trata con cloroformo y se deja evaporar de nuevo a presión reducida para eliminar los restos de cloruro de tionilo. El producto bruto se trata con cloroformo y se lava con agua. Se elimina el agua de la fase orgánica con sulfato de sodio y se seca obteniéndose 4,81 del producto como un sólido blanco que tiene punto de fusión 76°-78°C.

B) Síntesis de éster 6-(clorometil)-2-metilpiridinílico de ácido 2-acetiloxibenzoico

A una solución de ácido salicílico (1,6 g, 8,88 mmoles) en N,N'-dimetilformamida (20 ml) y bajo agitación, se añade etilato de sodio (0,64 g, 8,88 mmoles). Al cabo de 30 minutos, la solución obtenida se añade a una solución de 2,6-bis-(clorometil)piridina (4,72 g, 26,81 mmoles) en N,N'-dimetilformamida (20 ml). La solución se deja a temperatura ambiente durante 7 días, bajo agitación, luego se diluye con éter etílico y se lava con agua. Se elimina el agua de las fases orgánicas separadas con sulfato de sodio y el disolvente se evapora a presión reducida. El producto bruto de reacción se purifica por cromatografía sobre gel de sílice por elución con n-hexano/acetato de etilo 7/3. Se obtienen 1,7 g del producto en forma de aceite amarillo.

RMN-¹H (2,00 MHz) (CDCl₃): 8,10 (1H,d); 7,74 (1H,t); 7,57 (1H, t); 7,42 (1H, d); 7,33 (2H, m); 7,11(1H, d); 5,42 (2H, s); 4,67 (2H, s); 2,41 (3H, s).

C) Síntesis de éster 6-(nitroximetil)-2-metilpiridinílico de ácido 2-acetiloxibenzoico

A una solución de éster 6-(clorometil)-2-metilpiridinílico de ácido 2-acetiloxibenzoico (1,5 g, 4,7 mmoles) en acetonitrilo (20 ml) mantenida bajo agitación, se añade nitrato de plata (1,3 g, 7,65 mmoles). La solución se calienta a 80°C, manteniéndola, protegida de la luz, bajo agitación durante 30 horas. Se filtra el cloruro de plata formado, se evapora el disolvente. El producto bruto de reacción se purifica por cromatografía de gel de sílice por elución con n-hexano/acetato de etilo 7/3. Se obtiene 1,2 g del producto como un aceite amarillo.

RMN-¹H (200 Mz) (CDCl₃): 8,10 (1H, d); 7,74(1H, t); 7,57 (1H, t); 7,42(1H,d); 7,33(2H, m); 7,11(1H, d); 5,60(2, s); 5,42(2H, s); 2,41(3H,s).

ES 2 324 329 T3

D) Síntesis de hidrocloreto de éster 6-(nitroximetil)-2-metilpiridinílico de ácido 2-acetiloxibenzoico

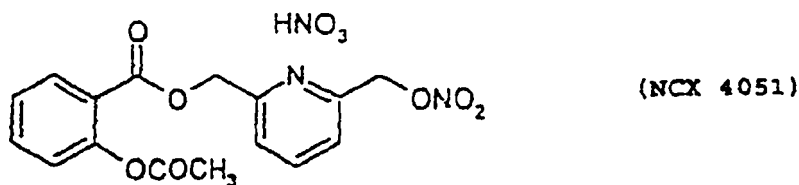
A una solución de éster 6-(nitroximetil)-2-metilpiridinílico de ácido 2-acetiloxibenzoico (1 g, 2,88 mmoles) en acetato de etilo (20 ml) enfriada a 0°C, se añade, gota a gota, una solución de acetato de etilo/HCl 5M bajo agitación. Se deja durante una hora a 0°C, después se deja que la temperatura alcance el valor ambiente. Se filtra el precipitado formado y se lava con éter etílico. Se obtienen 900 mg de producto sólido.

Análisis elemental

Calculado	C 50,21%;	H 3,95%;	N 7,31%;	Cl 9,26%
Encontrado	C 50,23%;	H 3,97%;	N 7,29%;	Cl 9,20%

Ejemplo 2

Síntesis de nitrato de éster 6-(nitroximetil)-2-piridinilmetílico de ácido 2-acetiloxibenzoico (NCX 4051) de fórmula



partiendo de éster 6-(nitroximetil)-2-metilpiridinílico de ácido 2-acetiloxi-benzoico, aislado en la etapa C) del anterior Ejemplo 1.

Síntesis de nitrato de éster 6-(nitroximetil)-2-metilpiridinílico de ácido 2-acetiloxibenzoico

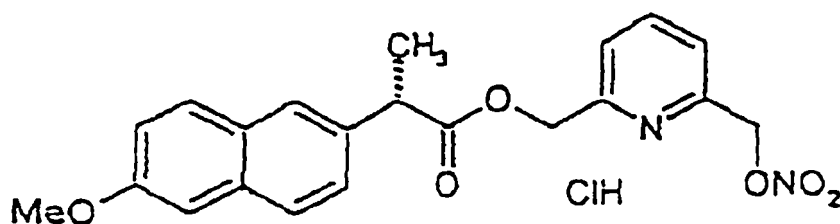
A una solución de éster 6-(nitroximetil)-2-metilpiridinílico de ácido 2-acetiloxibenzoico (1 g, 2,88 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) enfriada a 0°C, se añade una solución de ácido nítrico al 65% (0,2 ml) en acetonitrilo (2 ml) por adición gota a gota, bajo agitación. Se deja durante 2 horas a 0°C, y se deja entonces que la temperatura alcance el valor de la temperatura ambiente. Se filtra el precipitado formado y se lava con éter etílico. Se obtiene 1 g de producto sólido.

Análisis elemental

Calculado	C 46,95%	H 3,69%	N 10,26%
Encontrado	C 46,99%	H 3,72%	N 10,22%

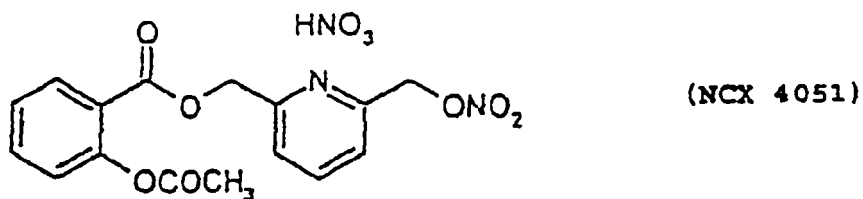
Ejemplo 3

Síntesis del hidrocloreto de éster 6-(nitroximetil)-2-piridinilmetílico de ácido (S)-6-metoxi- α -metilnaftalenacético de la fórmula



ES 2 324 329 T3

partiendo de naproxeno (fórmula F3A) y 2,6-bis-(hidroximetil)piridina (Fórmula F1B)



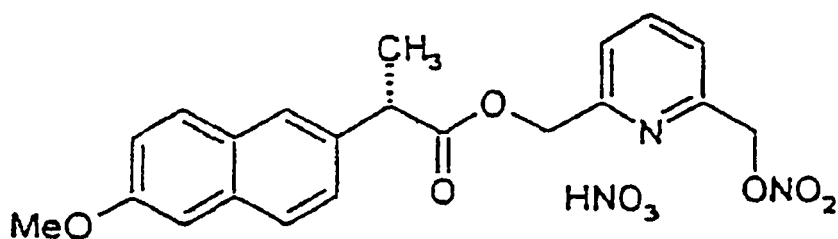
El compuesto se sintetiza siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Rendimiento 38%).

Análisis elemental

Calculado	C 58,25%	H 4,88%	N 6,47%	Cl 8,19%
Encontrado	C 58,29%	H 5,00%	N 6,44%	Cl 8,11%

Ejemplo 4

Síntesis del nitrato de éster 6-(nitroximetil)-2-piridinilmetílico de ácido (S)-6-metoxi- α -metilnaphthalenacético de la fórmula



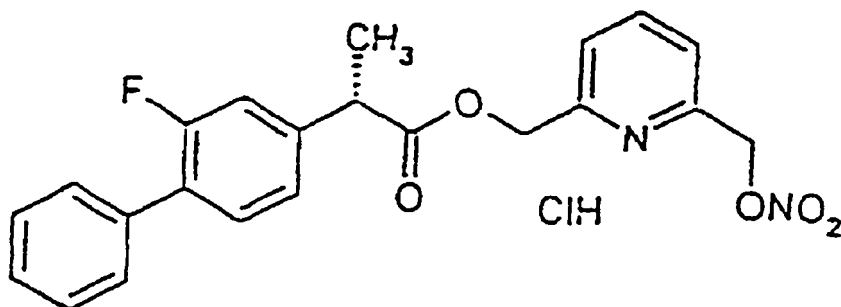
El compuesto se sintetiza siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. Rendimiento 42%

Análisis elemental

Calculado	C 54,88%	H 4,60%	N 9,15%
Encontrado	C 54,91%	H 4,65%	N 9,11%

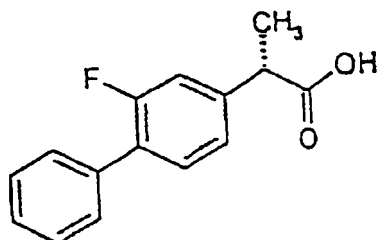
Ejemplo 5

Síntesis del hidrocloreto del éster 6-(nitroximetil)-2-piridinilmetílico de ácido 2-fluoro- α -metil-(1,1'-bifenil)-4-acético de la fórmula

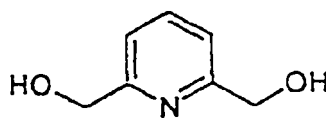


ES 2 324 329 T3

partiendo de flurbiprofeno (Fórmula F54) y 2,6-bis-(hidroximetil)piridina (fórmula F1B)



(F5A)



(F1B)

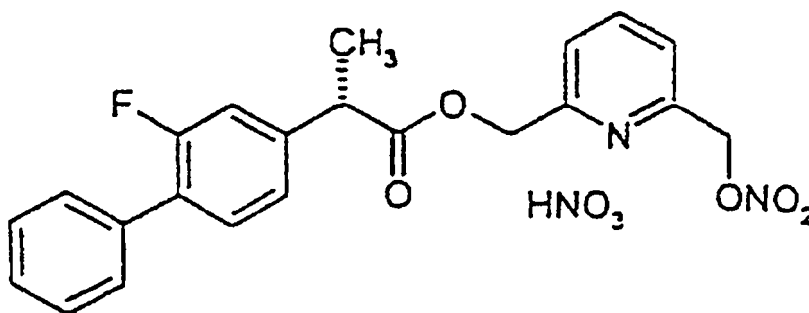
El compuesto se sintetiza siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. Rendimiento 35%.

Análisis elemental

Calculado	C 59,12%	H 4,51%	N 6,29%	Cl 7,93%	F 4,25%
Encontrado	C 59,17%	H 4,55%	N 6,21%	Cl 7,91%	F 4,22%

Ejemplo 6

Síntesis del nitrato de éster 6-(nitroximetil)-2-piridinilmetílico de ácido 2-fluoro- α -metil-(1,1'-bifenil)-4-acético de la fórmula



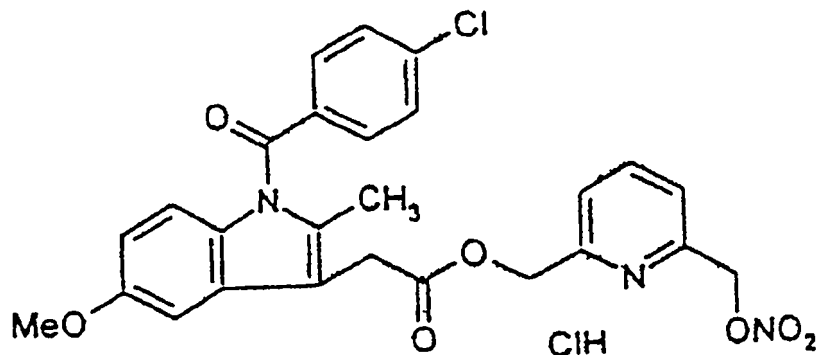
El compuesto se sintetiza siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. Rendimiento 39%.

Análisis elemental

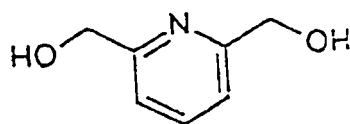
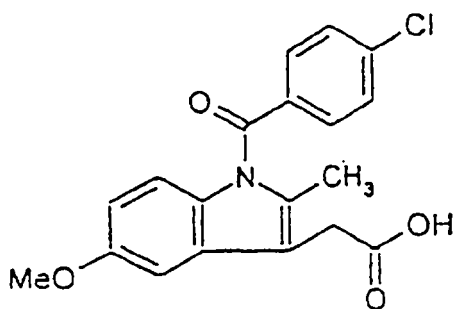
Calculado	C 55,79%	H 4,26%	N 8,91%	F 4,01%
Encontrado	C 55,83%	H 4,30%	N 8,88%	F 4,00%

Ejemplo 7

Síntesis del hidrocloruro de éster 6-(nitroximetil)-2-piridinilmetílico del ácido 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acético de la fórmula



partiendo de indometacina (Fórmula F7A) y 2,6-bis-(hidroximetil)piridina (fórmula F1B)



(F7A)

(F1B)

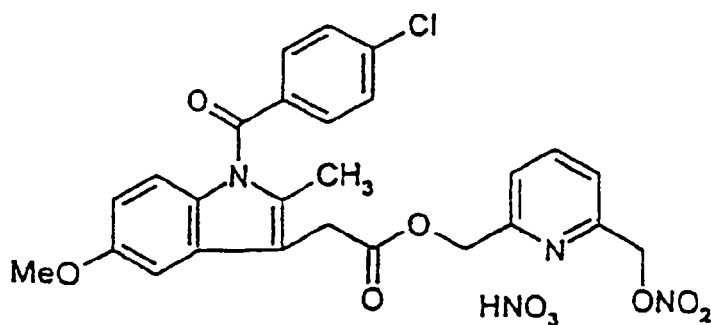
El compuesto se sintetiza siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Rendimiento 41%.

Análisis elemental

Calculado	C 55,71%	H 4,13%	N 7,53%	Cl 12,65%
Encontrado	C 55,73%	H 4,16%	N 7,49%	Cl 12,64%

Ejemplo 8

Síntesis de nitrato de éster 6-(nitroximetil)-2-piridinilmetílico del ácido 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acético de la fórmula



ES 2 324 329 T3

El compuesto se sintetiza siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. Rendimiento 35%.

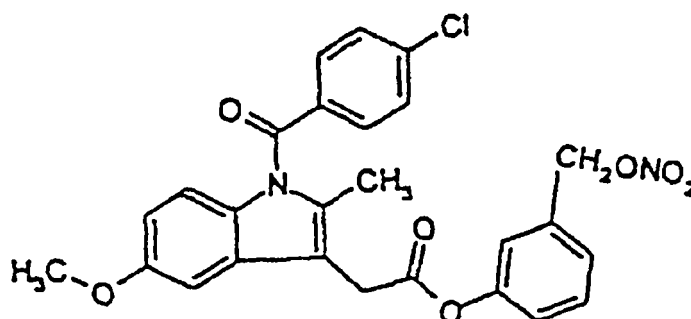
Análisis elemental

Calculado	C 53,18%	H 3,95%	N 9,58%	Cl 6,04%
Encontrado	C 53,20%	H 4,41%	N 9,56%	Cl 6,01%

Ejemplo 9

(Comparativo)

Preparación de éster 3-(nitroximetil)fenílico de ácido 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acético de fórmula



donde el fármaco precursor es indometacina (fórmula F7A).

a) *Síntesis de éster 3-(formil)fenílico de ácido 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acético de la fórmula*

A una solución de 3-hidroxibenzaldehído (8,30 g) y trietilamina (0,824 g) en cloruro de metileno (200 ml), enfriando a una temperatura en el intervalo de -5°C - 0°C , se añade indometacina en la forma del correspondiente cloruro de acilo (16,50 g) mientras se agita. Se sigue agitando durante 15 minutos, se añade entonces agua (100 ml) y se separan las fases. La fase acuosa se recupera y se extrae con cloruro de metileno (300 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con solución de Na_2CO_3 al 5%, se elimina el agua de la fase orgánica con sulfato de sodio obteniéndose el compuesto esperado.

b) *Síntesis de éster 3-(hidroximetil)fenílico de ácido 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acético*

El compuesto aislado en la etapa previa (1,9 g) se disuelve en acetato de etilo (100 ml) en la presencia de paladio al 5% sobre carbono (0,290 g) con un 50% de humedad. La mezcla se hidrogena a temperatura ambiente y presión de hidrógeno de aproximadamente 2,5 atmósferas, bajo agitación. Al cabo de 12 horas, el catalizador se separa por filtración al vacío, lavándose con acetato de etilo (200 ml). Las fases orgánicas se reúnen y se lavan con una solución de bicarbonato de sodio al 5% y agua. Se eliminó el agua con sulfato de magnesio. Se filtra al vacío y se evapora a presión reducida obteniéndose el compuesto esperado.

c) *Síntesis de éster 3-(clorometil)fenílico de ácido 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1-H-indol-3-acético*

A una mezcla formada por el compuesto aislado en la etapa previa (1,85 g) y cloruro de tionilo (5,5 ml) mantenida bajo agitación se añade dimetilformamida (0,5 ml) a temperatura ambiente y se deja agitando durante 1 hora. Al final se evapora el cloruro de tionilo a presión reducida a una temperatura del baño por debajo de 40°C . El producto sólido bruto así obtenido se purifica por cristalización con éter isopropílico (30 ml).

Se aísla un sólido que se seca al vacío a temperatura ambiente, obteniéndose el compuesto esperado.

ES 2 324 329 T3

d) Síntesis del éster 3-(nitroximetil)fenílico del ácido 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acético

Una solución del compuesto aislado en la etapa previa (1,4 g) en acetonitrilo (8 ml) bajo agitación, se trata mientras se agita protegida de la luz y a temperatura ambiente con AgNO_3 (0,9 g). Se calienta a reflujo durante 2 horas y se enfría entonces a temperatura ambiente y se añade AgNO_3 (1,2 g). Se filtra al vacío, se lava el precipitado (sales de plata) con acetonitrilo. La fase orgánica se evapora al vacío a una temperatura por debajo de 40°C. El producto bruto obtenido se cristaliza en éter isopropílico.

El rendimiento global del proceso es 34%. Por análisis del producto final por cromatografía en capa fina de gel de sílice, utilizando hexano/acetato de etilo como eluyente 7/3, se obtiene una mancha unitaria, punto de fusión 115-117°C.

RMN- ^1H (CDCl_3): 7,70 (2H, d), 7,49 (2H, d), 7,42 (1H, t), 7,14-7,06 (4H, m), 6,90 (1H, d), 6,70 (1H, dd), 5,42 (2H, s), 3,93 (2H, s), 3,86 (3H, s), 2,48 (3H, s).

Ejemplo 10

(Comparativo)

Síntesis del éster 4-nitroxibutílico de ácido 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acético

A una solución de indometacina (5,04 g, 14 mmoles) en cloroformo (50 ml) a temperatura ambiente se añaden 1-cloro-4-butanol (1,4 ml, 14 mmoles), $\text{N,N}'$ -diciclohexilcarbodiimida (2,87 g, 14 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (0,11 g, 0,09 mmoles). La mezcla se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. Se filtra el sólido y la fase orgánica se lava con agua, se separa, se seca con sulfato de sodio y por último se evapora al vacío. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna (eluyente n-hexano/acetato de etilo 9/1). Se aísla un residuo oleoso de color amarillo (5,2 g) que se corresponde a éster 4-clorobutílico de la indometacina.

Se disuelven 5 g del compuesto (11 mmoles) en acetonitrilo (25 ml) y se tratan con nitrato de plata (3,8 g, 22 mmoles). La mezcla se deja a reflujo en la oscuridad durante 48 horas. Después de enfriar, se filtra el residuo sólido y el disolvente se evapora al vacío. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna (eluyente n-hexano/acetato de etilo 9/1). Por último, se aísla un aceite (4,2 g).

RMN- ^1H (CDCl_3 , ppm): 7,65 (2H, m); 7,45 (2H, m); 6,95 (1H, d); 6,84 (1H, d); 6,66 (1H, dd); 4,10 (2H, t); 3,82 (3H, s); 3,65 (2H, s); 3,35 (2H, t); 2,39 (3H, s); 1,80 (4H, m).

Ejemplo 11

Ensayos de solubilidad

Se llevan a cabo ensayos de solubilidad en agua de las sales del éster 6-(nitroximetil)-2-piridinilmetílico del ácido 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acético (Ejemplos 7 y 8) por comparación con el éster 3-(nitroximetil)fenílico del ácido 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acético (Ejemplo 9) y con el éster 4-nitroxibutílico de ácido 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acético.

Dichos ensayos de solubilidad han sido efectuados por adición, a temperatura ambiente, en un matraz de 50 ml, de 5 g de sustancia y completando el volumen con agua.

Los compuestos según la invención se disuelven por completo, mostrando por tanto una solubilidad igual a al menos 100 mg/ml.

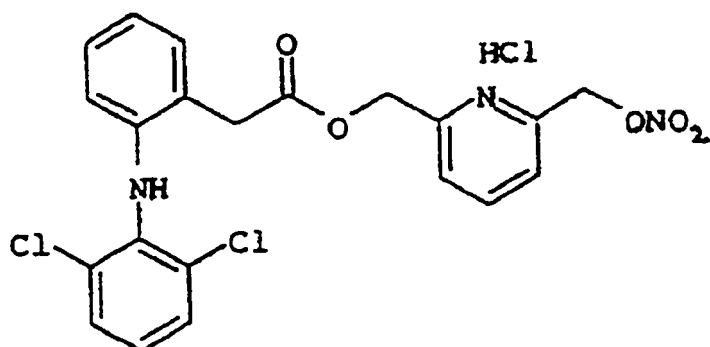
Los compuestos comparativos son insolubles en las mismas condiciones.

Ejemplo 12

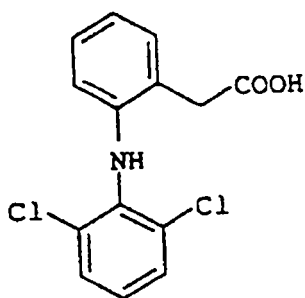
El Ejemplo 11 se repite con los compuestos de 1 a 6. Todos los compuestos resultan solubles en agua bajo condiciones iguales que las del Ejemplo previo.

Ejemplo 13

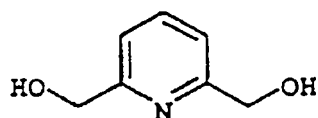
Síntesis de hidrocloruro de éster 6-(nitroximetil)-2-piridinilmetílico de ácido 2-[(2,6-diclorofenil)aminobencenoacético de fórmula



partiendo de la sal de sodio del ácido 2-[(2,6-diclorofenil)aminobencenoacético (fórmula) y 2,6-bis-(hidroximetil) piridina



(F9A)



(F1B)

A) Síntesis de éster 6-clorometil)-2-metilpiridinílico de ácido 2-[(2,6-diclorofenil)aminobenceno acético

A una solución de 2,6-bis-(clorometil)piridina (3,83 g, 21,75 mmoles), preparada como se describe en el Ejemplo 1 A, en N,N'-dimetil formamida (20 ml), bajo agitación, se añade, gota a gota, una solución de sal sódica de ácido 2-[(2,6-diclorofenil)amino]benceno (3,04 g, 9,54 mmoles) en N,N'-dimetilformamida (25 ml). La solución se agita a temperatura ambiente durante un día, luego se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. Las fases orgánicas se recuperan y se les elimina el agua con sulfato de sodio. El disolvente se evapora entonces a presión reducida. El producto bruto de reacción se purifica por cromatografía sobre columna de gel de sílice, se eluye con n-hexano/acetato de etilo 8/2. Se obtienen 2,88 g del producto como un sólido blanco. Rendimiento 69%.

RMN-¹H (200 MHz) (CDCl₃): 7,66 (1H, t); 7,41 (1H, d); 7,33 (1H, d); 7,27 (1H, d); 7,18 (2H, m); 6,97 (2H, dd); 6,81 (1H, s); 6,57 (1H, d); 5,3 (2H, s); 4,62 (2H, s); 3,93 (2H, s).

B) Síntesis del éster 6-(nitroximetil)-2-metil piridinílico de ácido 2-[(2,6-diclorofenil)aminobenceno acético

A una solución agitada de éster 6-(clorometil)-2-metilpiridinílico de ácido 2-[(2,6-diclorofenil)aminobenceno acético (2,438 g, 5,59 mmoles) en 90 ml de acetonitrilo se añade nitrato de plata (2,19 g, 12,89 mmoles). Se sigue agitando la solución durante 30 horas a 80°C manteniéndola protegida de la luz. El cloruro de plata formado se filtra y el disolvente se evapora. El producto de reacción bruto se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluye con n-hexano/acetato de etilo 7/3. Se obtiene 1,2 g del producto en la forma de aceite amarillo. Rendimiento 46%.

RMN-¹H (200 MHz) (CDCl₃): 7,69 (1H, dd); 7,33 (1H, d); 7,25 (1H, m); 7,23 (2H, m); 7,16 (1H, dd); 6,98 (2H, m); 6,82 (1H, s); 6,57 (1H, d); 5,49 (2H, s); 5,31 (2H, s); 3,94 (2H, s).

ES 2 324 329 T3

C) Síntesis de hidrocloreto del éster 6-(nitroximetil)-2-metilpiridinílico del ácido 2-[(2,6-diclorofenil)aminobenceno acético

A una solución de éster 6-(nitroximetil)-2-metil piridinílico de ácido 2-[(2,6-diclorofenil)aminobenceno acético (0,400 g, 0,86 mmoles) en acetato de etilo (6 ml), enfriada a 0°C, se le añade una solución de HCl/acetato de etilo 3M (0,6 ml), gota a gota, bajo agitación y se sigue agitando durante 1 hora a 0°C, luego se deja templar hasta temperatura ambiente.

El precipitado formado se filtra y se lava con éter etílico, se obtiene 0,310 g de producto sólido. Rendimiento 73%.

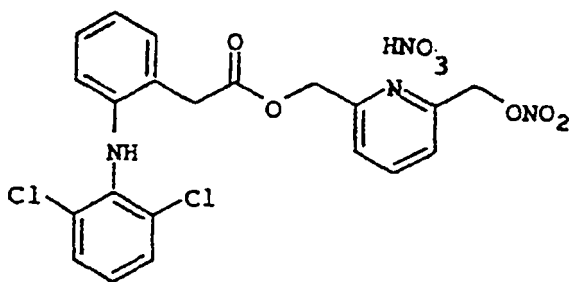
Análisis elemental

Calculado: C 50,58% H 3,63% N 8,42% Cl 21,32%

Encontrado: C 50,62% H 3,66% N 8,40% Cl 21,02%

Ejemplo 14

Síntesis de nitrato de éster 6-(nitroximetil)-2-metilpiridinílico del ácido 2-[(2,6-diclorofenil)aminobenceno acético de fórmula



partiendo del éster 6-(nitroximetil)-2-metilpiridinílico de ácido 2-[(2,6-diclorofenil)aminobenceno acético, obtenido en la etapa B) del anterior Ejemplo 13.

Síntesis de nitrato de éster 6-(nitroximetil)-2-metilpiridinílico del ácido 2-[(2,6-diclorofenil)aminobenceno acético

A una solución de éster 6-(nitroximetil)-2-metil piridinílico de ácido 2-[(2,6-diclorofenil)aminobenceno acético (0,760 g, 1,65 mmoles) en acetonitrilo (6 ml), enfriada a 0°C, se añade, gota a gota, una solución de ácido nítrico (65%) (0,150 ml) en acetonitrilo (2 ml) bajo agitación. Se sigue agitando la mezcla de reacción durante 1 hora a 0°C, dejándola templar entonces hasta temperatura ambiente. Se filtra el precipitado formado y se lava con éter etílico. Se obtienen 0,600 g de producto en forma de sólido. Rendimiento 70%.

Análisis elemental

Calculado: C 48,02% H 3,45% N 10,67% Cl 13,50%

Encontrado: C 48,06% H 3,47% N 10,66% Cl 13,60%

Ejemplo 15

Estudio del efecto de inhibición sobre la contracción de músculo liso y proliferación celular de músculo liso

Como es sabido, la contracción y/o proliferación celular de músculo liso son etapas importantes en el proceso de inflamación.

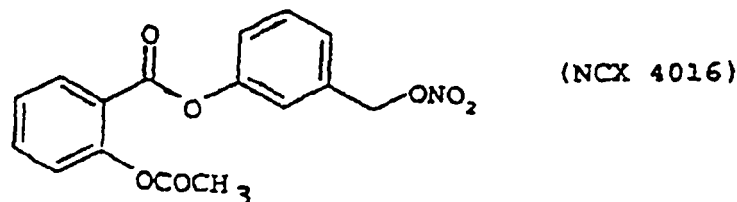
Contracción de músculo liso

Se sacrificaron conejos blancos de Nueva Zelanda (2,0-2,5 kg) por dislocación cervical, se escindió tejido cavernosal (*corpus cavernosus*) y aorta.

El tejido se montó en baños de órganos para registrar la tensión isométrica, según el método descrito por Khan MA y col. (*BJU Int.* 1999 84(6):720-4). Los tejidos se pre-contrajeron con fenilefedrina (10 μ M) y se comprobaron las respuestas de relajación a carbacol en presencia del compuesto que se iba a ensayar.

El compuesto de la invención utilizado en el ensayo fue hidrocloreto de éster 6-(nitroximetil)-2-piridinilmetílico de ácido 2-acetiloxibenzoico (NCX 4050) cuya síntesis se describe en el Ejemplo 1 precedente.

El compuesto de referencia era éster (3-nitroximetil)fenílico de ácido 2-acetoxibenzoico de fórmula



cuya síntesis está descrita en el Ejemplo 3 de la solicitud de Patente PCT WO 97/16405 registrada a nombre del solicitante.

Los resultados se dan en la siguiente Tabla 1, que muestra que el compuesto de la invención es más activo que el compuesto de referencia en inhibir la contracción del músculo liso.

Proliferación celular de músculo liso

Se cultivaron venas safenas humanas por métodos de explante convencionales (*J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1999, 33 (2), 204,11). Se reunieron los tejidos en cápsulas estériles que contenían PBS, penicilina y estreptomycin. Se cortaron los tejidos, bajo condiciones de cultivo de tejidos estériles en pequeñas piezas (aproximadamente 1 mg de peso) y se colocaron en un medio de cultivo convencional que contenía 20% de suero de ternera fetal (FCS) durante varios días (cambiando el medio cada 2-4 días). Se midió la timidina-³H en la fracción de ADN de las células cultivadas en placas de 48 pocillos. Las células se cultivaron hasta confluir en el medio que contenía 10% de FCS. Se privaron las células de suero durante 24 horas antes de la adición de FCS al 10%, junto con diferente concentración de esteroides. Al cabo de 24 horas, se añadió timidina-³H a las células durante 4 horas. Las células se lavaron con solución salina tamponada con fosfato y etanol. Se extrajo el ADN con solución de hidróxido sódico y se contó el material ³H por centelleo. Los datos representan observaciones hechas en pocillos por triplicado.

La Tabla 2 recoge los resultados obtenidos sobre el efecto inhibitor de los compuestos ensayados sobre proliferación de células vasculares lisas humanas.

La Tabla muestra que el compuesto de la invención es mucho más activo que los compuestos de referencia.

La Tabla 1 y la 2 muestran que la actividad antiinflamatoria el compuesto de la invención es más alta que la de los compuestos de referencia.

TABLA 1

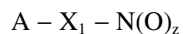
Inhibición de la contracción de músculo liso de aorta y corpus cavernosum a diferentes concentraciones (10 ⁻⁴ y 10 ⁻⁵ M) del compuesto de la invención (NCX 4050) y del compuesto de referencia (NCX 4016)			
muestra	concentración (log M)	% de inhibición de aorta de conejo	% de inhibición de corpus de conejo
NCX 4050	-4	87	85
	-5	80	63
NCX 4016 (comp.)	-4	20	47
	-5	18	14

TABLA 2

Inhibición de la proliferación de células de músculo liso a diferentes concentraciones (10^{-4} y 10^{-5} M) del compuesto de la invención (NCX 4050) y del compuesto de referencia (NCX 4016)		
muestra	concentración (log M)	% de inhibición de aorta de conejo
NCX 4050	-4	95
	-5	82
NCX 4016 (comp.)	-4	60
	-5	43

REIVINDICACIONES

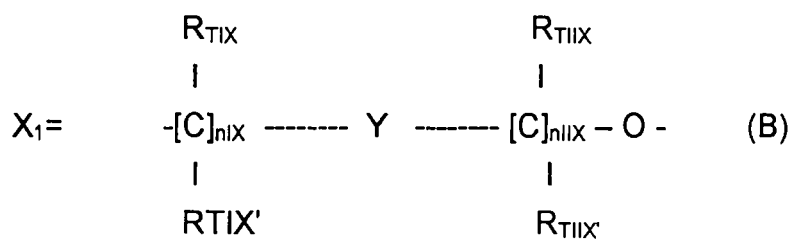
1. Sales orgánicas e inorgánicas de compuestos de fórmula general:



z es un entero 1 ó 2, preferiblemente 2

A = R(COX_u)_t y donde t es un entero 0 ó 1; u es 0 ó 1;

X = O, NH, NR_{1c} donde R_{1c} es un alquilo lineal o ramificado de C₁-C₁₀;



donde:

nIX es un entero entre 0 y 3;

nIIX es un entero entre 1 y 3;

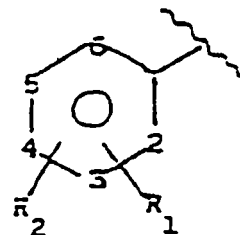
R_{TIX}, R_{TIX'}, R_{TIIX}, R_{TIIX'}, iguales o diferentes entre sí, son H o alquilo de C₁-C₄ lineal o ramificado;

Y es un anillo heterocíclico, saturado o insaturado o aromático que tiene 5 ó 6 átomos y que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, siendo salificable al menos uno de ellos;

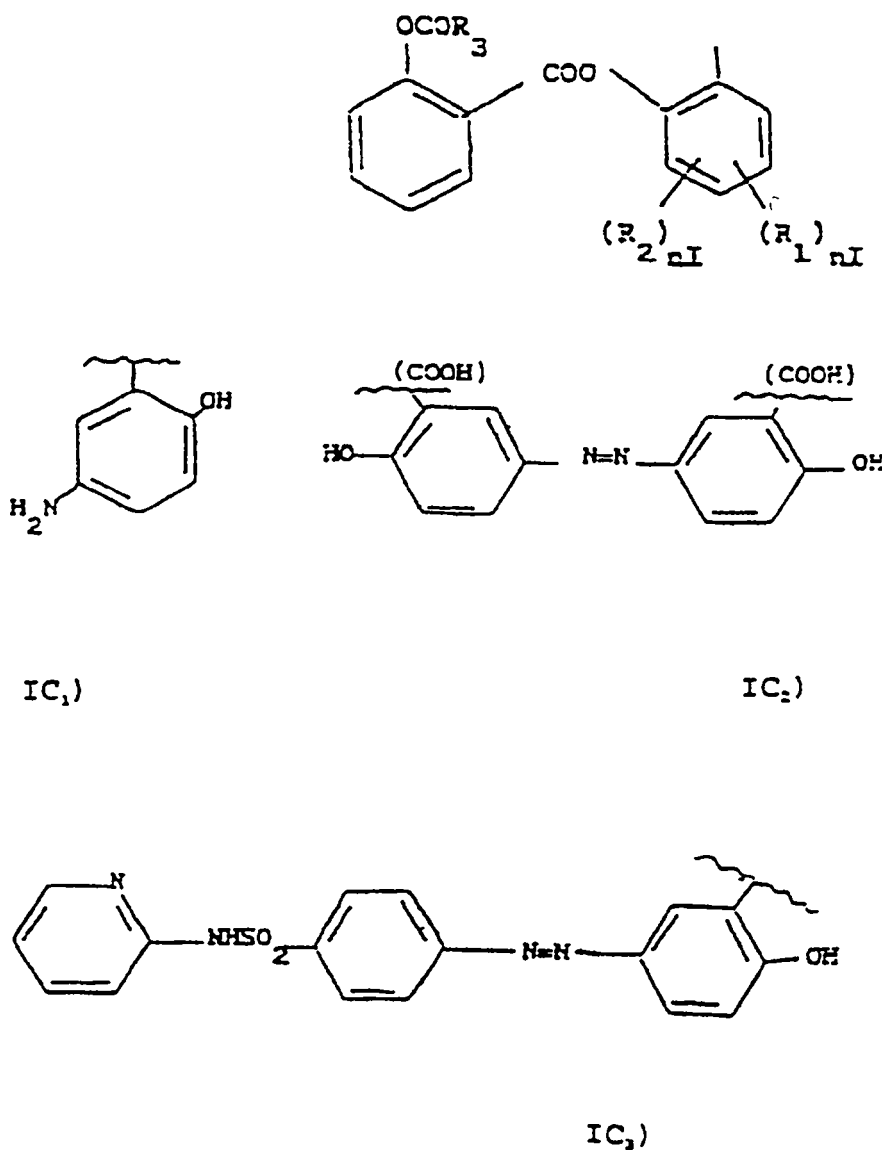
R se selecciona entre los grupos siguientes:

Grupo I) donde t = 1 y u = 1

la)



lb)



donde:

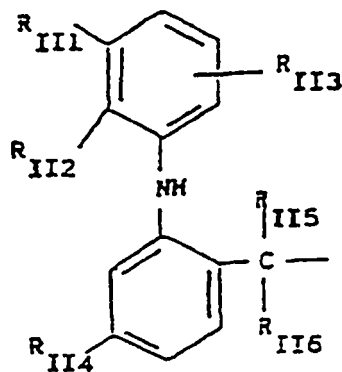
R₁ es el grupo OCOR₃; siendo R₃ metilo, etilo o alquilo de C₃-C₅ lineal o ramificado, o el radical de un heterociclo con un solo anillo que tiene 5 ó 6 átomos, que puede ser aromático, parcial o totalmente hidrogenado, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S;

R₂ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, un alquilo de C₁-C₄ lineal o, cuando es posible ramificado, un alcoxilo de C₁-C₄ lineal o, cuando es posible, ramificado; un perfluoroalquilo de C₁-C₄ lineal o, cuando es posible, ramificado, por ejemplo trifluorometilo; nitro, amino, mono- o di-alquil(C₁₋₄)amino;

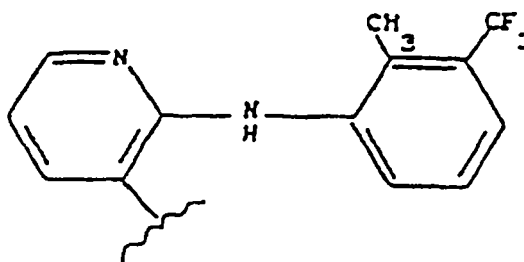
nI es un entero 0 ó 1;

Grupo II) donde $t=1$, $u=1$

IIa)



IIb)



donde:

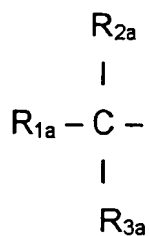
R_{II5} es H, un alquilo de C_1 - C_3 lineal o ramificado cuando es posible;

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

R_{III1} , R_{II2} y R_{III3} pueden ser, independientemente, hidrógeno, un alquilo de C_1 - C_6 lineal o, cuando es posible, ramificado o un alcoxilo de C_1 - C_6 lineal o, cuando es posible, ramificado, o Cl, F, Br;

R_{II4} es R_{III1} o bromo;

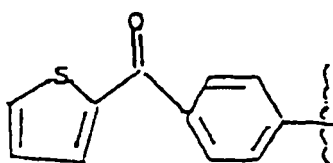
Grupo III) donde $t = 1$, $u = 1$ y R es



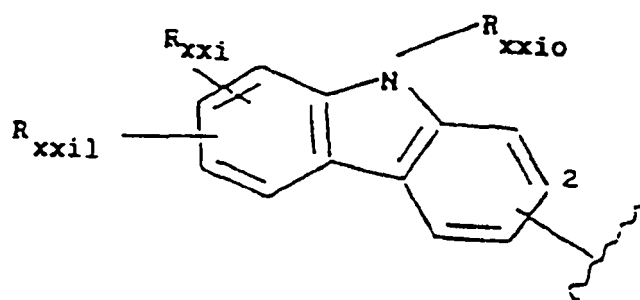
donde

R_{2a} y R_{3a} son H, un alquilo o alilo de C_1 - C_{12} lineal o, cuando es posible, ramificado, con la condición de que cuando uno de los dos es alilo, el otro es H; preferiblemente R_{2a} es H, alquilo de C_1 - C_4 , R_{3a} es H;

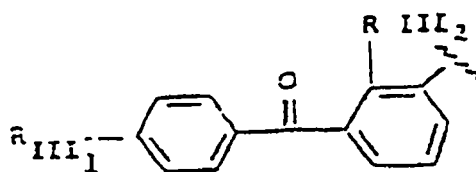
R_{1a} se selecciona entre



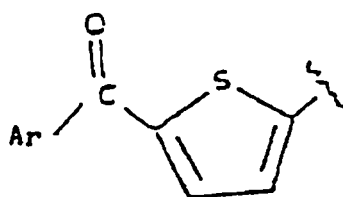
(II)



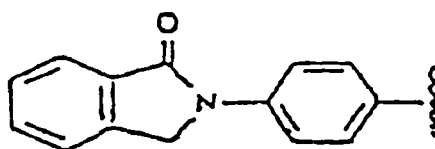
(XXI)



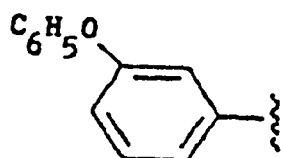
(IV)



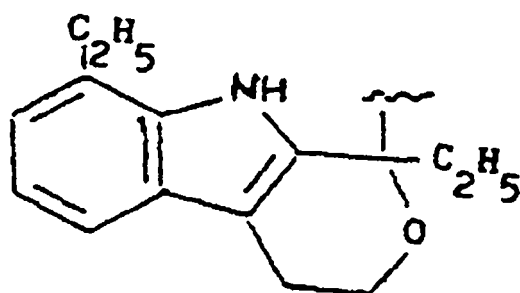
(XXXV)



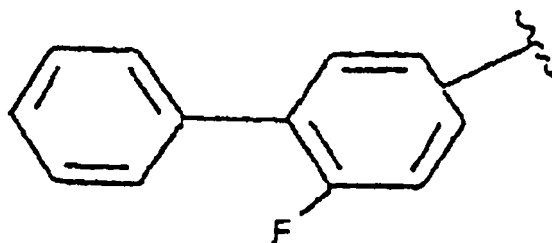
(VI)



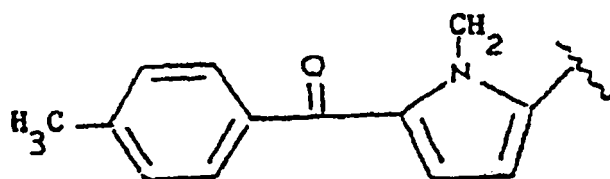
(VII)



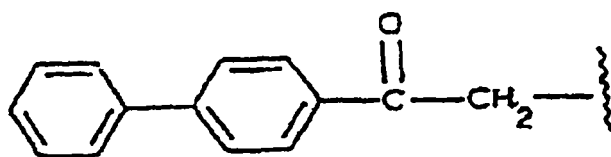
(VIII)



(IX)

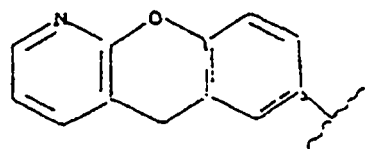


(X)

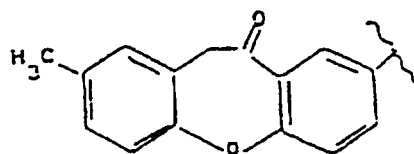


(III)

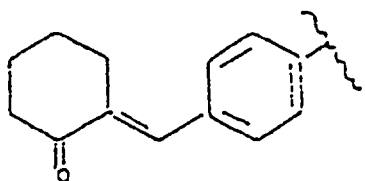
IIID) R_{1a} corresponde a las siguientes fórmulas:



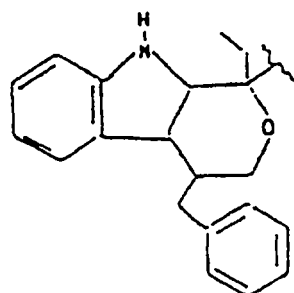
IIIIa)



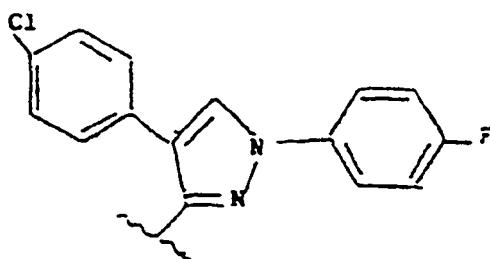
(xxx)



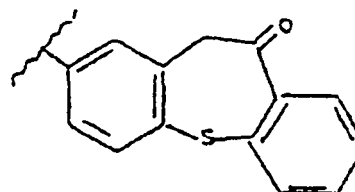
(xxxi)



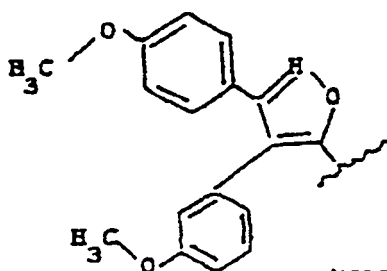
(xxxii)



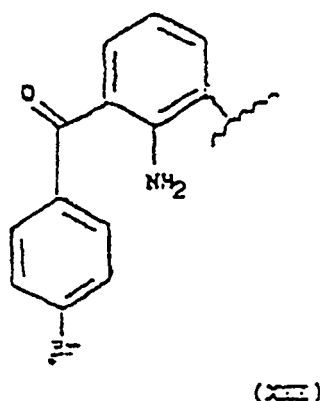
(xxxiii)



(xxvii)



(xxvii)



donde los significados son los siguientes:

cuando R_{1a} es, como se define en la fórmula (IV), radical de cetoprofeno:

R_{III1} es H, R_{III2} es H, hidroxilo;

cuando R_{1a} es, como se define en la fórmula (XXI), radical carprofeno:

R_{XXiO} es H, un alquilo lineal o, cuando es posible, ramificado que tiene 1 a 6 átomos de C, un enlace alcoxicarbonilo de C_1-C_6 a un alquilo de C_1-C_6 , carboxialquilo de C_1-C_6 , alcanoilo de C_1-C_6 , opcionalmente sustituido con halógenos, bencilo o halobencilo, benzoilo o halobenzoilo;

R_{XXi} es H, halógeno, hidroxilo, CN, alquilo de C_1-C_6 que contiene grupos OH, alcoxi C_1-C_6 , acetilo, benciloxilo,

SR_{XXi2} donde R_{XXi2} es alquilo de C_1-C_6 ; perfluoroalquilo de C_1-C_6 , carboxialquilo de C_1-C_6 , que contiene opcionalmente grupos OH, NO_2 , amino; sulfamoilo, di-alquil sulfamoilo con alquilo de C_1-C_6 , o difluoro-alquilsulfamoilo con alquilo de C_1-C_3 ;

R_{XXi1} es halógeno, CN, alquilo de C_1-C_6 que contiene uno o más grupos OH, alcoxi de C_1-C_6 , acetilo, acetamido, benciloxilo, siendo

SR_{III3} tal como se ha definido antes, perfluoroalquilo de C_1-C_3 , hidroxilo, carboxialquilo de C_1-C_6 , NO_2 , amino, mono- o di-alquil amino de C_1-C_6 ; sulfamoilo, di-alquil sulfamoilo C_1-C_6 o difluoroalquilsulfamoilo como se ha definido antes; o

R_{XXi} junto con R_{XXi1} es un alquilen dioxi;

cuando R_{1a} es como se define en la fórmula (XXXV), radical del ácido tiaprofénico:

Ar es fenilo, hidroxifenilo, opcionalmente mono- o poli-sustituido con halógeno, alcanoilo y alcoxi de C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_3 , ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, heteroarilo, preferiblemente tienilo, furilo que contiene opcionalmente OH, piridilo;

cuando R_{1a} es como se define en la fórmula (II), radical de suprofeno, donde R_{3a} es H, R_{2a} es metilo y $X = O$;

cuando R_{1a} es como se define en la fórmula (VI), R es el radical de indoprofeno cuando $R_{2a} = H$ y $R_{3a} = CH_3$ y de indobufeno cuando R_{2a} es igual a H y $R_{3a} = C_2H_5$; $X = O$;

cuando R_{1a} es tal como se define en la fórmula (VIII), R es el radical de etodolac cuando $R_{2a} = R_{3a} = H$ y $X = O$;

cuando R_{1a} es como se define en la fórmula (VII), R es el radical de fenoprofeno cuando $R_{3a} = H$, $R_{2a} = CH_3$ y $X = O$;

cuando R_{1a} es como se define en la fórmula (III), R es el radical de fenbufeno cuando $R_{2a} = R_{3a} = H$ y $X = O$;

ES 2 324 329 T3

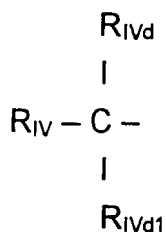
cuando R_{1a} es como se define en la fórmula (IX) R es el radical de flurbiprofeno cuando $R_{3a} = H$, $R_{2a} = CH_3$, $X = O$;

en los compuestos de fórmula (X) R es el radical de tolmetina cuando $R_{2a} = R_{3a} = H$, $X = O$;

en el grupo IIID), R_{1a} corresponde a las siguientes fórmulas:

- IIIa), cuando $R_{2a} = H$ y $R_{3a} = CH_3$ se obtiene el radical de pranoprofeno: ácido α -metil-SH-[1]benzopirano-[2,3-b]piridin-7-acético;
- (XXX), cuando $R_{2a} = H$ y $R_{3a} = CH_3$ se obtiene el radical de bermoprofeno: ácido dibenzo[b, f]oxepin-2-acético;
- (XXXI), cuando $R_{2a} = H$ y $R_{3a} = CH_3$, R es el radical del compuesto CS-670: ácido 2-[4-(2-oxo-1-ciclohexiliden metil)fenil]propiónico;
- (XXXII), cuando $R_{2a} = R_{3a} = H$ se obtiene el radical de Pemedolac;
- (XXXIII) cuando $R_{2a} = R_{3a} = H$ se obtiene el radical de pirazolac: ácido 4-(4-clorofenil)-1-(4-fluorofenil)-3-pirazólico;
- (XXXVI), cuando $R_{2a} = H$ y $R_{3a} = CH_3$, se obtiene el radical de zaltoprofeno cuando el radical es saturado con grupo hidroxilo o amino, o con la función carboxílica, los compuestos se conocen como derivados de dibenzo-tiepina;
- (XXXVII), cuando $R_{2a} = R_{3a} = H$ se obtiene el radical mofezolac: ácido 3,4-di(p-metoxifenil)isoxazol-5-acético;
- (XII), cuando $R_{2a} = R_{3a} = H$ se obtiene el radical de bromfenac: ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)bence-noacético;

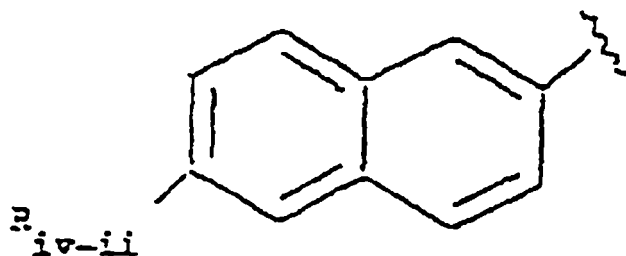
en el grupo IV) donde $t = 1$, $u = 1$, R es



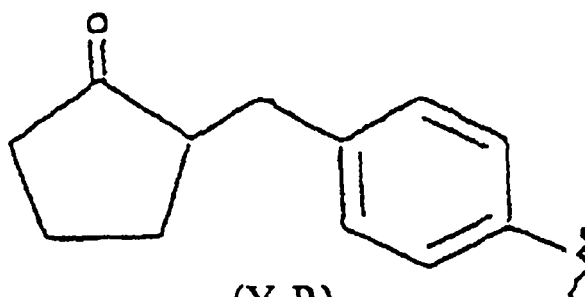
donde:

R_{IVd} y R_{IVd1} son, al menos uno de ellos, H y el otro un alquilo de C_1 - C_6 , lineal o ramificado cuando es posible, preferiblemente C_1 y C_2 , o difluoroalquilo teniendo el alquilo de 1 a 6 átomos de C, C_1 es preferido, o R_{IVd} y R_{IVd1} forman juntos un grupo metileno,

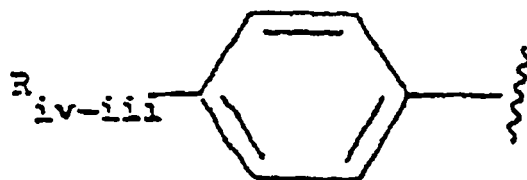
R_{IV} tiene el siguiente significado



(II B)



(X B)



(III B)

donde:

en la fórmula (IIB)

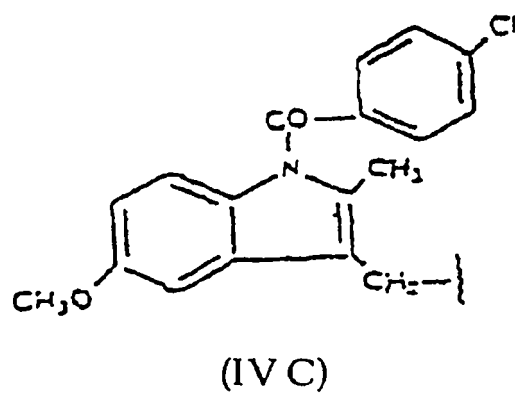
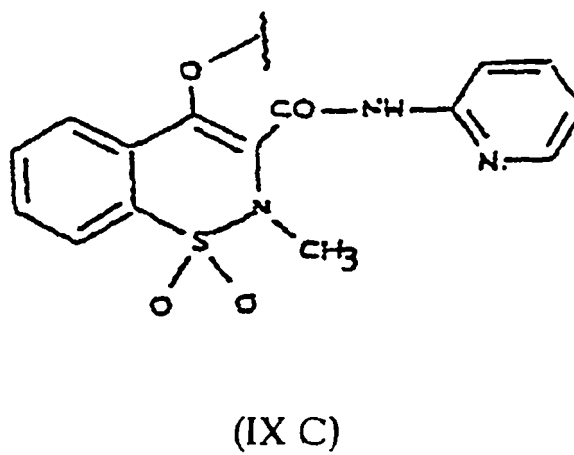
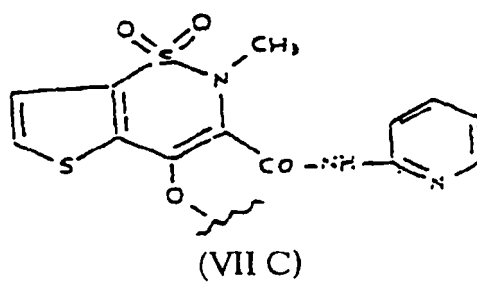
R_{IV-ii} es alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₇, alcóximetilo de C₁-C₇, tri-fluoroalquilo de C₁-C₃, vinilo, etinilo, halógeno, alcoxi de C₁-C₆, difluoroalcoxi, con el alquilo de C₁-C₇, alcóximetiloxi de C₁-C₇, alquiltiometiloxi con el alquilo de C₁-C₇, alquilmetiltio con el alquilo de C₁-C₇; ciano, difluorometiltio, fenil- o fenilalquilo sustituido con el alquilo de C₁-C₈;

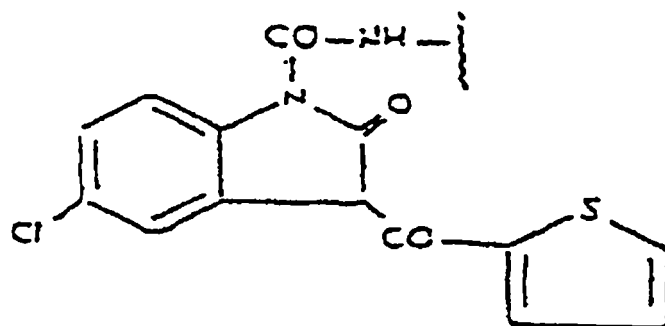
fórmula (XB), radical Ioxoprofeno;

en la fórmula (IIIB):

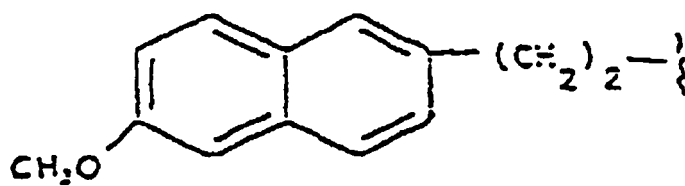
R_{IV-ii} es alquilo de C₂-C₅, opcionalmente ramificado cuando es posible, alquil-+oxi de C₂ y C₃, aliloxi, fenoxi, feniltio, cicloalquilo de 5 a 7 átomos, opcionalmente sustituido en posición 1 con un alquilo de C₁-C₂;

Grupo V)

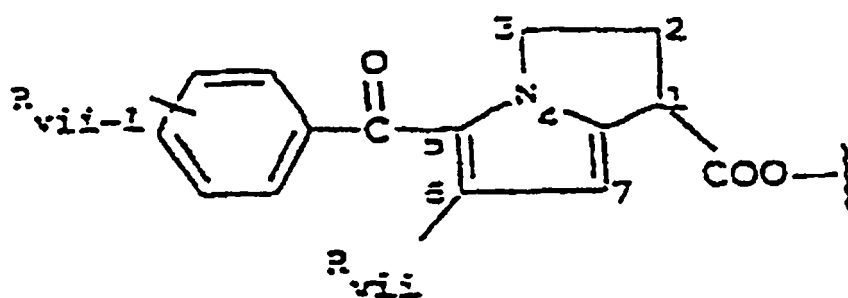




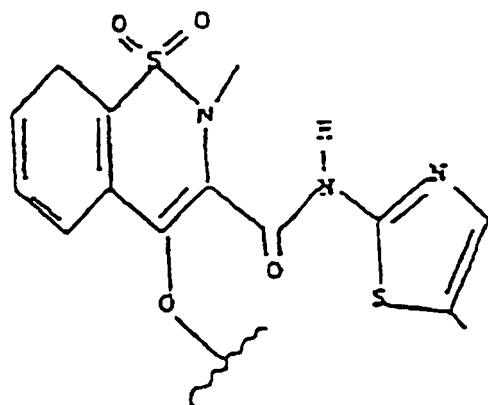
(V)



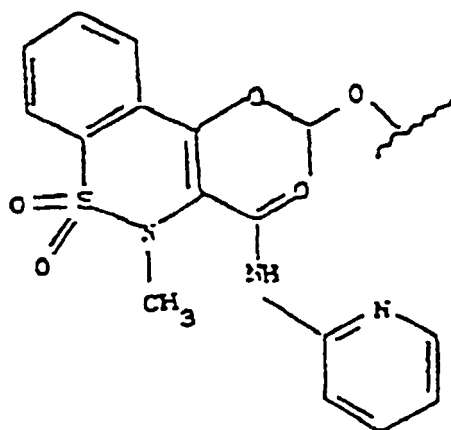
(III C)



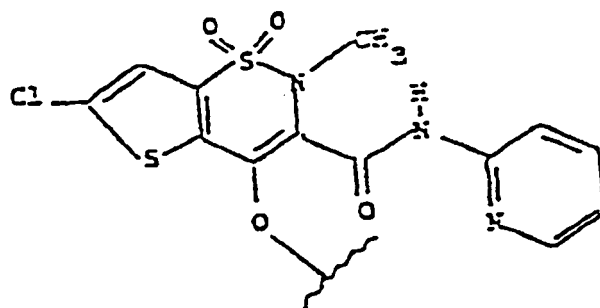
(II C)



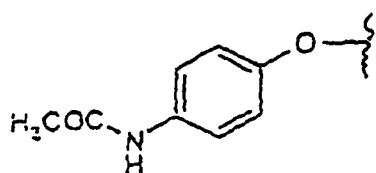
(X C)



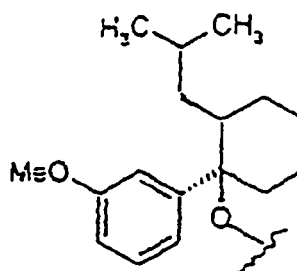
(X D)



(X E)



(XXXX)



(XXXXI)

En el Grupo V)

cuando R es la fórmula (IIC), R_{VII} es H o un alquilo de C_1-C_4 , lineal o ramificado cuando es posible; R_{VII-1} es R_{VII} o un alcoxi de C_1-C_4 , lineal ramificado cuando es posible; Cl, F, Br; siendo la posición de R_{VII-1} orto, o meta, o para;

cuando R es la fórmula (V), $A = R$ y $t=0$,

cuando R es la fórmula (VIIC), A es RCO, $t = 1$ u 0 o A es R y $t = 0$

cuando R es la fórmula (IXC) $A = R$ y $t = 0$ ó $A = RCO$ con $t=1$ y $u=0$;

cuando R es la fórmula (IIIC) $A = RCOO$, $t=1$ y $u=0$ ó 1 ; o $t=0$ y $A = R$

cuando R es la fórmula (IVC), $A = RCOO$, $t=1$ y $u = 1$

cuando R es la fórmula (XC), es el radical de meloxicam:

cuando R está constituido por la fórmula (XI), es conocido como ampiroxicam cuando el grupo final es $-CH(CH_3)OCO_2H_5$;

cuando R es la fórmula (XIII) y la valencia está saturada con H, el radical es el de Iornoxicam;

cuando R es la fórmula (XXXX) y la valencia está saturada con H, el compuesto es conocido como paracetamol;

cuando R es la fórmula (XXXXI) y la valencia está saturada con H, el compuesto es conocido como tramadol.

2. Sales según la reivindicación 1 donde, en los compuestos de fórmula $A-X_1-N(O)_z$ es 2 y nIX y $nIIX$ en la fórmula B de X_1 son enteros igual a 1 y R_{TIX} , $R_{TIX'}$, R_{TIIX} , $R_{TIIX'}$ son igual a H.

3. Sales según las reivindicaciones 1 y 2, donde en los compuestos de fórmula $A-X_1-N(O)_zR$, X, u y t de la fórmula $A = R(COX_u)_t$ e Y de la fórmula (B) de X_1 tienen los siguientes significados:

cuando R se selecciona del Grupo I),

- en los compuestos de fórmula Ia) X es igual a O ó NH, R_1 es acetoxi, preferiblemente en posición orto con respecto a $-CO-$, R_2 es hidrógeno; en X, $R_{TIX} = R_{TIX'} = R_{TIIX} = R_{TIIX'} = H$, $n_{IX} = n_{IIX} = 1$ e Y es un anillo aromático que tiene 6 átomos, que contiene un átomo de nitrógeno, teniendo el citado anillo aromático las dos valencias libres en posición 2 y 6;

- en los compuestos de fórmula Ib) $R_3 = CH_3$, $nI = 0$, X es igual a O, X_1 es como se ha definido antes para Ia; en este caso Ib) es el residuo del ácido acetilsalicílico;

- en los compuestos de fórmula 1c) $X=O$ y $u = 1$;

cuando R se selecciona del Grupo II,

- en la fórmula IIa), R_{II1}, R_{II4} son hidrógeno y R_{II2} y R_{II3} son cloro en posición *orto* con respecto a NH; R_{II5} y R_{II6} son H, X es igual a O, y X_1 es tal como se ha definido antes para los compuestos de fórmula Ia);

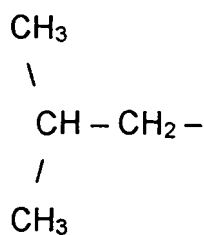
ES 2 324 329 T3

cuando R se selecciona del Grupo III),

- cuando R_{1a} es como se define en la fórmula (IV), R_{III1}, R_{III4} son H, R_{3a} es H y R_{2a} es metilo, $X=O$;
- 5 - cuando R_{1a} es como se define en la fórmula (XXI), R_{xxio} es H, el puente de unión está en posición 2, R_{xxi} es H, R_{xxi1} es cloro y está en posición *para* respecto al nitrógeno;
- cuando R_{1a} se define como en la fórmula (XXXV), Ar es fenilo, R_{3a} es H, R_{2a} es metilo y X es O; R_{3a} es H, R_{2a} es metilo y X es O;
- 10 - cuando R_{1a} es como se define en la fórmula (IIIa), $R_{2a} = H$, R_{3a} es CH_3 , $u=1$ y $X=O$;
- cuando R_{1a} es como se define en la fórmula (XXX), R_{2a} es H, $R_{3a} = CH_3$, $u=1$ y $X = O$;
- 15 - cuando R_{1a} se define como en la fórmula (XXXI), $R_{2a} = H$, R_{3a} es CH_3 , $u=1$ y $X = O$;
- cuando R_{1a} se define como en la fórmula (XXXII), $R_{2a} = R_{3a} = H$, $u=1$ y $X = O$;
- cuando R_{1a} se define como en la fórmula (XXXIII), $R_{2a} = R_{3a} = H$, $u=1$ y $X = O$;
- 20 - cuando R_{1a} se define como en la fórmula (XXXVI), $R_{2a} = H$, $R_{3a} = CH_3$, $u=1$ y $X = O$;
- cuando R_{1a} se define como en la fórmula (XXXVII), $R_{2a} = R_{3a} = H$, $t=1$ y $X = O$;
- 25 - cuando R_{1a} se define como en la fórmula (XII), $R_{2a} = R_{3a} = H$, $u=1$ y $X = O$; R_{2a} igual a $R_{3a} = H$; ó $t=0$;

cuando R se selecciona del Grupo IV)

- 30 - cuando R_{IV} es la fórmula (II), $R_{IV-ii} = CH_3O$, $R_{IVd} = H$ y $R_{IVd1} = CH_3$, $X = O$ y X_1 es como se ha definido antes para Ia);
- cuando R_{IV} es la fórmula (X), $R_{IVd} = H$, $R_{IVd1} = CH_3$, $X = O$ y X_1 es como se ha definido antes para Ia);
- 35 - cuando R_{IV} es la fórmula (III), R_{IV-iii} es:

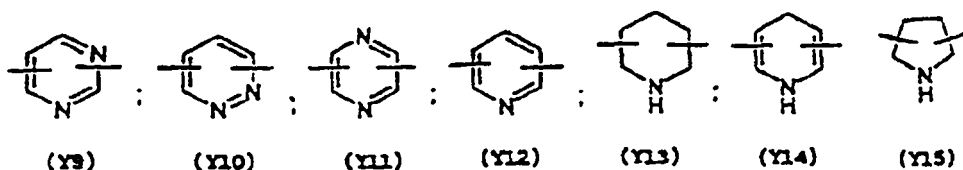
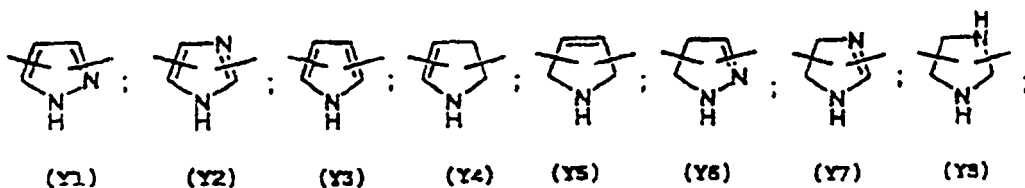


y $R_{IVd} = H$, $R_{IVd1} = CH_3$, $X = O$ y X_1 es como se ha definido antes para Ia);

cuando R se selecciona del Grupo V,

- cuando R es la fórmula (II), R_{vii} y R_{vii-1} son H y $A = R$;
- 60 - cuando R es la fórmula (X), $A = RCO$, $t = 1$ y $u = 0$;
- cuando R es la fórmula (XI), $A = RCO$, $t = 1$ y $u = 0$;
- cuando R es la fórmula (XIII), $A = RCO$, $t = 1$ y $u = 0$;
- 65 - cuando R corresponde a la fórmula (XXXX) ó (XXXXI), $A = RCO$, $t = 1$ y $u = 0$.

4. Sales según las reivindicaciones 1-3, donde Y en la fórmula (B) de X_1 contiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo y se selecciona entre los siguientes:



5. Sales según la reivindicación 4, donde el radical Y preferido de fórmula (B) de X_1 es Y12 (piridilo) sustituido en posición 2 y 6.

6. Sales según las reivindicaciones 1-5, donde los ácidos orgánicos se seleccionan entre los siguientes: ácidos oxálico, tartárico, maleico, succínico, cítrico y los ácidos inorgánicos se seleccionan entre ácidos nítrico, clorhídrico, sulfónico, fosfórico.

7. Sales según las reivindicaciones 1-6, donde R de la fórmula $A = R(COX_n)_t$ se selecciona entre los del Grupo I y Grupo IV.

8. Sales según las reivindicaciones 1-7 para utilizarlas como medicamentos.

9. Utilización de sales según las reivindicación 8 para la preparación de fármacos que tienen actividad anti-inflamatoria.

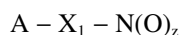
10. Utilización de sales según las reivindicación 8 para la preparación de fármacos para terapia anti-trombótica.

11. Utilización de sales según la reivindicación 8 para la preparación de fármacos que tienen actividad analgésica.

12. Utilización de sales según la reivindicación 8 para la preparación de fármacos para terapia de choque séptico.

13. Formulaciones farmacéuticas para uso oral y parenteral que contienen como principios activos las sales de las reivindicaciones 1-7.

14. Compuestos de fórmula



según las reivindicaciones 1-8.