

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 769**

21 Número de solicitud: 201031044

51 Int. Cl.:

**A61K 31/10** (2006.01)

**C07C 317/14** (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación: **08.07.2010**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **26.01.2012**

Fecha de la concesión: **21.11.2012**

45 Fecha de anuncio de la concesión: **03.12.2012**

45 Fecha de publicación del folleto de la patente:  
**03.12.2012**

73 Titular/es:  
**UNIVERSITAT DE BARCELONA  
CENTRE DE PATENTS DE LA UB BALDIRI  
REIXAC 4  
08028 BARCELONA, ES**

72 Inventor/es:  
**PUJOL DILME, Maria Dolors;  
HARRAK SERIFI, Youssef;  
POUPLANA SOLE, Ramon;  
ROSELL PELLISÉ, Gloria y  
BASSET OLIVÉ, Joan**

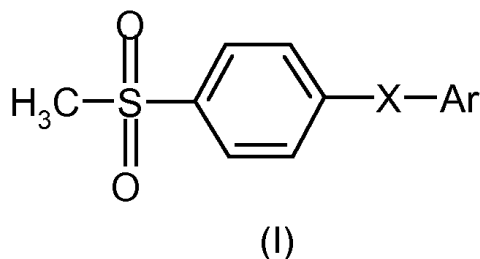
74 Agente/Representante:  
**SEGURA CAMARA, Pascual**

54 Título: **FENIL METIL SULFONAS CON ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA Y ACTIVIDAD ANTITUMORAL.**

57 Resumen:

Fenil metil sulfonas con actividad antiinflamatoria y actividad antitumoral.

Los compuestos de fórmula (I) donde -X- es un enlace simple, -NH- o -CO-, y -Ar es un radical aromático seleccionado entre fenilo, fenilo 2-, 3- y 4-mono-sustituido, donde el sustituyente es F, Cl, Br o I, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo, N-(2-fluorofenil)pirrol-2-ilo, N-(3-fluorofenil)pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, N-(2-fluorofenil)pirrol-3-ilo, N-(3-fluorofenil)pirrol-3-ilo, indol-1-ilo, indol-2-ilo, N-metilindol-2-ilo, indol-3-ilo, N-metilindol-3-ilo, 2-piridilo y 3-piridilo son principios activos farmacéuticos útiles para el tratamiento y/o prevención de la inflamación y/o el cáncer.



ES 2 372 769 B1

## DESCRIPCIÓN

Fenil metil sulfonas con actividad antiinflamatoria y actividad antitumoral.

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos útiles como principios activos farmacéuticos contra la inflamación y/o el cáncer.

## Estado de la técnica

10 La combinación de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (“non-steroidal anti-inflammatory drugs”, NSAIDs) (p.ej. ibuprofeno, tolmetin, indometacina, sulindaco, suprofen, fenilbutazona y naproxeno) y agentes antitumorales para tratar carcinoma en la cavidad peritoneal ya es conocida (cf. p.ej. EP 334.576 A, publicada en 1989).

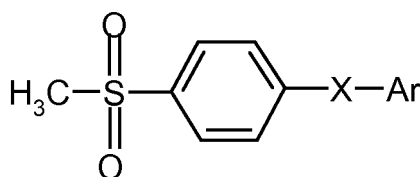
15 También es conocido que los NSAIDs son potentes antioxidantes que poseen ambas actividades antiinflamatoria y antitumoral, como se ilustra p.ej. en el artículo de revisión: R.E. Harris y al., “Aspirin, ibuprofen, and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in the cancer prevention: a critical review de non-selective COX-2 blockade (Review)”, *Oncology Reports* 2004, vol. 13, pp. 559-583). Este artículo de revisión muestra que, entre veinte estudios epidemiológicos enfocados a la asociación entre la toma de NSAIDs y el riesgo de cáncer humano, 13 mencionan una reducción estadísticamente significativa del cáncer. También se menciona, a partir de 91 estudios publicados, que los NSAIDs no selectivos (principalmente aspirina e ibuprofeno), tomados a pequeñas dosis más de cinco años, tienen significantes efectos quimiopreventivos contra una variedad de neoplasmas malignos incluyendo los cuatro tipos mayoritarios: pulmón, mama, colon y próstata.

25 A pesar del interés de disponer de principios activos farmacéuticos que simultáneamente muestren actividad antiinflamatoria y actividad antitumoral, no hay ninguno en el mercado que explícitamente mencione las dos indicaciones médicas.

## Explicación de la invención

30 La presente invención proporciona compuestos con la ventaja de que pueden usarse, por una parte, para los cuatro propósitos médicos que simultáneamente involucran ambos tipos de patologías, a saber: tratamiento de la inflamación y prevención del cáncer, prevención de la inflamación y tratamiento del cáncer, tratamiento de ambos, inflamación y cáncer, o prevención de ambos; y, por otra parte, para los cuatro propósitos que involucran sólo uno de los dos tipos de patologías, a saber: tratamiento de la inflamación, tratamiento del cáncer, prevención de la inflamación o prevención del cáncer. Conjuntamente estas ocho posibilidades se refieren aquí mediante la expresión “tratamiento y/o prevención de la inflamación y/o el cáncer”.

40 Un aspecto de la presente invención se refiere al compuesto de fórmula (I)



(I)

50 donde: -X- es seleccionado del grupo que consiste en un enlace sencillo, un birradical -NH- y un birradical -CO-; y -Ar es un radical aromático seleccionado del grupo que consiste en: fenilo y fenilo 2-, 3- y 4-mono-sustituido, donde el sustituyente es F, Cl, Br o I; furan-2-ilo, furan-3-ilo, tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo; pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo, N-(2-fluorofenil)pirrol-2-ilo, N-(3-fluorofenil)pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, N-(2-fluorofenil)pirrol-3-ilo y N-(3-fluorofenil)pirrol-3-ilo; indol-1-ilo, indol-2-ilo, N-metilindol-2-ilo, indol-3-ilo y N-metilindol-3-ilo; y 2-piridilo y 3-piridilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como principio activo farmacéutico. En una realización particular, el compuesto es para uso en el tratamiento y/o prevención de la inflamación y/o el cáncer en humanos. En una realización preferida es para uso en el tratamiento y/o prevención de la inflamación. En otra realización preferida es para uso en el tratamiento y/o prevención del cáncer.

65 Así, la presente invención se refiere al uso de un compuesto, tal como se define en el párrafo anterior, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de la inflamación y/o el cáncer en humanos. En otras palabras, la presente invención se refiere a un método de tratamiento de un humano que sufre de inflamación y/o cáncer que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto tal como se define en el párrafo anterior, conjuntamente con cantidades suficientes de excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables. La expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” como se usa aquí, se refiere a la cantidad de un com-

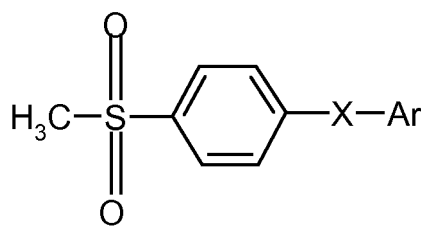
puesto que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo, o aliviar en cierto grado, uno o más de los síntomas de la enfermedad a la que se dirige. La dosis particular de compuesto administrado según esta invención será por supuesto determinada por las condiciones particulares que rodean el caso, incluyendo el compuesto administrado, la ruta de administración, la condición particular que se está tratando, y las consideraciones similares. La expresión “excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables” se refiere a materiales farmacéuticamente aceptables, composiciones o vehículos. Cada componente debe ser farmacéuticamente aceptable en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición farmacéutica. Debe ser también apto para el uso en contacto con tejidos u órganos de humanos y animales sin demasiada toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad u otros problemas o complicaciones acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

En una realización particular del compuesto (I), -X- es -CO-. En una realización preferida -Ar es seleccionado del grupo que consiste en: fenilo y fenilo 2- y 3-mono-sustituido, donde el sustituyente es F, Cl, Br o I; furan-3-ilo y tiofen-3-ilo; pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo, *N*-(2-fluorofenil)pirrol-2-ilo, *N*-(3-fluorofenil)pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, *N*-(2-fluorofenil)pirrol-3-ilo y *N*-(3-fluorofenil)pirrol-3-ilo; indol-1-ilo, indol-2-ilo, *N*-metilindol-2-ilo, indol-3-ilo y *N*-metilindol-3-ilo; y 2-piridilo y 3-piridilo.

En otra realización particular del compuesto (I), -X- es un enlace sencillo. En una realización preferida -Ar es seleccionado del grupo que consiste en: fenilo y fenilo 2-, 3- y 4-mono-sustituido, donde el sustituyente es F, Cl, Br o I; furan-2-ilo, furan-3-ilo, tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo; pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo, *N*-(2-fluorofenil)pirrol-2-ilo, *N*-(3-fluorofenil)pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, *N*-(2-fluorofenil)pirrol-3-ilo y *N*-(3-fluorofenil)pirrol-3-ilo; indol-2-ilo, *N*-metilindol-2-ilo, indol-3-ilo y *N*-metilindol-3-ilo; y 3-piridilo.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención son fenil metil sulfonas que pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica. Rutas sintéticas generales se muestran en Figuras 1-4, y se ilustran en los ejemplos de preparación que se acompañan.

Otro aspecto de la invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula (I)



(I)

donde: -X- es seleccionado del grupo que consiste en un enlace sencillo, un birradical -NH- y un birradical -CO-; y -Ar es un radical aromático seleccionado del grupo que consiste en: fenilo y fenilo 2-, 3- y 4-mono-sustituido, donde el sustituyente es F, Cl, Br o I; furan-2-ilo, furan-3-ilo, tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo; pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo, *N*-(2-fluorofenil)pirrol-2-ilo, *N*-(3-fluorofenil)pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, *N*-(2-fluorofenil)pirrol-3-ilo y *N*-(3-fluorofenil)pirrol-3-ilo; indol-1-ilo, indol-2-ilo, *N*-metilindol-2-ilo, indol-3-ilo y *N*-metilindol-3-ilo; 2-piridilo y 3-piridilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, con la salvedad de que: cuando -X- es -CO-, -Ar no es 4-fluorofenilo, ni 4-bromofenilo, ni furan-2-ilo, ni tiofen-2-ilo; y cuando -X- es un enlace sencillo, -Ar no es indol-1-ilo ni 2-piridilo.

En una realización particular en el compuesto (I) -X- es -CO-. En otra realización particular -X- es un enlace sencillo. En otra realización particular -Ar es seleccionado del grupo que consiste en: fenilo y fenilo 2- y 3-mono-sustituido, donde el sustituyente es F, Cl, Br o I; furan-3-ilo y tiofen-3-ilo; pirrol-2-ilo, *N*-(2-fluorofenil)pirrol-2-ilo, *N*-(3-fluorofenil)pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, *N*-(2-fluorofenil)pirrol-3-ilo y *N*-(3-fluorofenil)pirrol-3-ilo; indol-2-ilo, *N*-metilindol-2-ilo, indol-3-ilo y *N*-metilindol-3-ilo; y 3-piridilo.

Un compuesto preferido (I) se selecciona de la lista que consiste en: *N*-metil-3-(*p*-metilsulfonilbenzoil)indol; *N*-(2-fluorofenil)-2-(*p*-metilsulfonilbenzoil)pirrol; *N*-(2-fluorofenil)-3-(*p*-metilsulfonilbenzoil)pirrol; 3-(*p*-metilsulfonilbenzoil)indol; 2-(*p*-metilsulfonilbenzoil)tiofeno; y 3-(*p*-metilsulfonilbenzoil)tiofeno.

Los resultados de los ensayos de actividad antiinflamatoria *in vivo* (ensayo de reducción de edema en pata de rata inducido por carragenina, Tabla 1) de los ejemplos ilustran la actividad antiinflamatoria de los compuestos de la presente invención. Los resultados de viabilidad celular de líneas celulares de cáncer de NCI-H460 (Tabla 2) y de HT-29 (Tabla 3) ilustran la actividad antitumoral de los compuestos de la presente invención. La presencia de ambos tipos de actividad representa una ventaja, que hace los compuestos útiles para el tratamiento y/o prevención de la inflamación y/o el cáncer.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra “comprende” y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención. Además, la presente invención cubre todas las posibles combinaciones de realizaciones particulares y preferidas aquí indicadas.

### Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1. muestra las condiciones de reacción para la preparación de fenil metil sulfonas por oxidación de 2 o 3-(*p*-metiltio)benzoil)heterociclo usando *m*-CPBA, donde la diarilcetona intermedia (3-8 y 16-19) se obtiene en dos etapas a partir del correspondiente arilaldehído y *p*-bromotioanisol usando butil-litio para el intercambio Br/Li, seguidas de oxidación del carbinol obtenido (2a-f): i) BuLi/ArCHO. ii) MnO<sub>2</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. iii) *m*-CPBA/0°C.

La Fig. 2. muestra las condiciones de reacción para la preparación de fenil metil sulfonas directamente por acilación del tioanisol 15 con el correspondiente cloruro de arilacilo bajo condiciones clásicas: i) ArCOCl/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. ii) *m*-CPBA/0°C.

La Fig. 3. muestra las condiciones de reacción para la preparación de la 2-arilpiridina 26 por reacción y acoplamiento de la 2-bromopiridina (24) y el *p*-metiltiobromobenceno (1) bajo condiciones clásicas de Ullmann, seguida de oxidación del grupo metiltio usando *m*-CPBA: i) Cu/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. ii) *m*-CPBA/0°C.

La Fig. 4 muestra las condiciones de reacción para la preparación de las arilaminas 30, 32-33 usando Pd-catálisis para la aminación de halogenuros de arilo: i) *m*-CPBA 0°C. ii) Pd[P(*o*-tolil)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/BINAP/Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/NHR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>.

### Descripción detallada de realizaciones particulares

#### Método general para la preparación de diarilalcoholes y oxidación a cetonas

(A) A una solución de bromotioanisol (450 mg, 2.22 mmol) en THF (4 mL), se añadió una solución de *n*-BuLi en hexano (1.4 mL, 2.22 mmol) a -78°C bajo atmósfera de argón. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Después, se añadió una solución del correspondiente aldehído o cetona (2.50 mmol) en THF recién destilado (2 mL) y la mezcla recuperó despacio los 20°C, en este momento se añadió una solución de NH<sub>4</sub>Cl saturado (3 mL) y la mezcla se agitó 20 min. más. Finalmente se extrajo con éter (3x20 mL) y la fase acuosa se acidificó con HCl 2N y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x20 mL). Las fases orgánicas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtraron, y concentraron bajo el vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice. Usando una mezcla de hexano/acetato de etilo (5:95) como eluyente, se obtuvo el alcohol deseado.

(B) Alcohol intermedio (1 mmol) se trató rápidamente con MnO<sub>2</sub> (3 mmol) en diclorometano (15 mL). La mezcla de reacción se agitó 12 h a temperatura ambiente. El crudo de reacción se filtró, se lavó con diclorometano y el disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice usando 8:2 hexano/acetato de etilo como eluyente.

*Preparación de 2-(p-metiltiofenilhidroximetil)furano (2a)*. Usando el método descrito arriba, el furan-2-carbaldehído se convirtió en el alcohol del título como un aceite en 92% de rendimiento. El crudo de reacción obtenido se oxidó rápidamente con MnO<sub>2</sub> debido a su alta inestabilidad.

*Preparación de 3-(p-metiltiofenilhidroximetil)furano (2b)*. Usando el método descrito arriba, el furan-3-carbaldehído (400 mg, 4.16 mmol) se convirtió en el alcohol del título como un aceite (798 mg, 3.62 mmol) en 87% de rendimiento. El crudo de reacción se oxidó rápidamente con MnO<sub>2</sub> debido a su alta inestabilidad. IR (KBr),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3300 (OH); 1212 (Ar-O); 1086 (C-S).

*Preparación de N-(metil)-2-(p-metiltiofenilhidroximetil)indol (2c)*. Usando el método descrito arriba, el indol-2-carbaldehído se convirtió en el alcohol del título como un aceite (674 mg, 2.3 mmol) en 93% de rendimiento. IR (KBr),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3260 (OH); 1234 (Ar-O); 1088 (C-S).

*Preparación de N-(2-fluorofenil)-3-(p-metiltiofenilhidroximetil)pirrol (2e)*. Usando el procedimiento descrito arriba, el pirrol-3-carbaldehído se convirtió en el alcohol del título como un aceite en 86% de rendimiento. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  (ppm): 2.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-S); 5.72 (d, *J* = 4 Hz, 1H, CH-O); 6.56 (m, 1H, C-4H); 6.68 (s, 1H, C-2H); 6.72 (m, 1H, C-5H); 7.08 (m, 1H, C-3'H); 7.09 (m, 1H, C-5'H); 7.10 (m, 2H, C-2''H, C-6''H); 7.14 (m, 4H, C-3''H, C-5''H, C-4'H, C-6'H). El crudo de reacción se oxidó rápidamente con MnO<sub>2</sub> debido a su alta inestabilidad.

*Preparación de 2-(p-metiltiobenzoil)furano (3)*. A partir de *p*-bromotioanisol (500 mg, 2.46 mmol) y de furfural (196.8 mg, 2.05 mmol) siguiendo el método descrito anteriormente, usando BuLi en THF a -78°C se obtuvo el correspondiente diarilmetanol, que se obtuvo con suficiente pureza para pasar a la nueva etapa de oxidación a cetona usando MnO<sub>2</sub>. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (406 mg, 1.87 mmol) en 91% de rendimiento. Pf.: 81-83°C (hexano/acetato de etilo). IR (KBr),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1633 (CO); 1296 (Ar-O); 1091 (C-S).

Preparación de 3-(*p*-metiltiobenzoil)furano (4). La oxidación del carbinol (970 mg, 4.41 mmol) a la correspondiente cetona se obtuvo según el método general descrito anteriormente. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (970 mg, 4.37 mmol) en 92% de rendimiento. Pf.: 132-136°C (hexano/acetato de etilo). IR (KBr),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1654 (CO); 1224 (Ar-O); 1102 (C-S).

Preparación de *N*-(metil)-2-((*p*-metiltiobenzoil)indol (5). La oxidación del carbinol (674 mg, 2,3 mmol) a la correspondiente cetona se obtuvo según el método general descrito anteriormente usando MnO<sub>2</sub>. El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco (575 mg, 2.05 mmol) en 89% de rendimiento. Pf.: 142-144°C (hexano/acetato de etilo). IR (KBr),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1665 (CO); 1234 (Ar-O); 1087 (C-S).

Preparación de *N*-(2-fluorofenil)-2-((*p*-metiltiobenzoil)pirrol (6). Se preparó a partir de metiltio derivado (320 mg, 1 mmol) siguiendo el método descrito anteriormente. El compuesto del título se obtuvo como un polvo blanco (210 mg, 0.67 mmol) en 52% de rendimiento. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  (ppm): 2.53 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-S); 6,38 (m, 1H, H-4); 6.88 (m, 1H, H-3); 7.06 (m, 1H, H-5); 7.18 (m, 2H, C-3'H y C-5'H); 7.22 (m, 2H, Ar); 7.31 (m, 2H, Ar); 7.80 (m, 2H, C-2'H y C-6'H).

Preparación de *N*-(2-fluorofenil)-3-((*p*-metiltiobenzoil)pirrol (7). El compuesto del título se preparó a partir de metiltio derivado (636.9 mg, 2.04 mmol) siguiendo el método descrito anteriormente. El compuesto esperado 7 se obtuvo como un polvo blanco (529 mg, 1.70 mmol) en 83% de rendimiento. Pf.: 104-106°C (hexano/acetato de etilo). IR (KBr),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1625 (CO); 1507 (C=C); 1468 (SO<sub>2</sub>); 1230 ((Ar-O); 1200 (C-O); 1091 (S=O).

Preparación de 3-(*p*-metiltiobenzoil)indol (8). El compuesto del título se preparó a partir de metiltio derivado (100 mg, 0.34 mmol) siguiendo el método descrito anteriormente. El compuesto esperado 8 se obtuvo como un polvo blanco (53 mg, 0.2 mmol) en 4% de rendimiento. IR (KBr),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1632 (CO); 1502 (C=C); 1215 ((Ar-S). HMS (ESIpos.m) 268.0788 (M<sup>+</sup>).

Método general para la preparación de diarilcetonas. Una solución en agitación de tianisól (127 mg, 1.02 mmol) en diclorometano seco (15 mL) se enfrió a 0°C bajo atmósfera de argón. La solución se agitó vigorosamente y se añadió despacio una solución de tetracloruro de titanio (0.15 mL, 1.36 mmol). Una solución del correspondiente cloruro de ácido (0.80 mmol) en diclorometano (2 mL) se añadió a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó 10 h a temperatura ambiente. El crudo de la reacción se introdujo dentro de 40 mL de hielo agua y la fase acuosa se separó. La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó para dar un residuo que se purificó por cromatografía de columna usando 8:2 hexano/acetato de etilo.

Preparación de 2-((*p*-metiltiobenzoil)tiofeno (16). El compuesto del título se preparó a partir de cloruro del ácido 2-tiofeno carboxílico en 50% de rendimiento después de purificación por cromatografía en columna. Pf.: 64-66°C (hexano/acetato de etilo). IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1622 (C=O); 1088 (S-CH<sub>3</sub>).

Preparación de 3-((*p*-metiltiobenzoil)tiofeno (17). El compuesto del título se preparó a partir de cloruro del ácido 2-tiofeno carboxílico en 65% de rendimiento después de purificación por cromatografía en columna. Pf.: 65-68°C (hexano/acetato de etilo). IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1645 (C=O); 1100 (S-CH<sub>3</sub>).

Preparación de 4-bromo-4'-(metiltio)benzofenona (18). El compuesto del título se obtuvo a partir de cloruro de 4-bromobenzoil y metiltiobenzeno como se describe anteriormente como un polvo blanco en 85% de rendimiento. Pf.: 143-145°C (hexano/acetato de etilo). IR (KBr),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1634 (C=O); 767 (C-Br).

Preparación de 4-fluoro-4'-(metiltio)benzofenona (19). El compuesto del título se obtuvo a partir de cloruro de 4-fluorobenzoil (500 mg, 3.15 mmol) y de metiltiobenzeno (3.78 mmol) como se describe previamente, como un polvo blanco en 34% de rendimiento (260 mg, 1.05). Pf.: 94-97°C (hexano/acetato de etilo). IR (KBr),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1717 (C=O); 1595 (C=); 1221 (Ar-S); 1089 (C-S); 754 (C-F).

Método general para la oxidación de metiltioderivados a sulfonas. A una solución de metiltio derivado (100 mg, 0.34 mmol) en 25 mL de diclorometano seco enfriado a 0°C se añadió lentamente *m*-CPBA (129 mg, 0.75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 4 h. Después la mezcla se trató con una solución de NaOH 2N (3x25 mL), la fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y el disolvente se eliminó por evaporación. El residuo se purificó entonces por cromatografía de columna de gel de sílice, eluyendo con mezcla 7: 3 hexano/acetato de etilo.

Preparación de 2-((*p*-metilsulfonilbenzoil)furano (9). A partir del metiltio derivado correspondiente (218.27 mg, 1 mmol) y siguiendo el método general descrito arriba, el compuesto del título se obtuvo (207.1 mg, 0.95 mmol) como un polvo blanco en 95% de rendimiento. Pf.: 96-98°C (hexano/acetato de etilo). IR (KBr),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1642 (CO); 1434 (SO<sub>2</sub>); 1278 (Ar-S); 1099 (C-O).

Preparación de 3-((*p*-metilsulfonilbenzoil)furano (10). A partir del metiltio derivado correspondiente (220 mg, 0.87 mmol) y siguiendo el método general descrito arriba, el compuesto del título se obtuvo (148 mg, 0.59 mmol) como un polvo blanco en 95% de rendimiento. Pf.: 125-127°C (hexano/acetato de etilo). IR (KBr),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1643 (CO); 1562 (C=C); 1443 (SO<sub>2</sub>); 1234 (Ar-S); 1108 (C-O).

*Preparación de N-metil-3-(p-metilsulfonilbenzoil)indol (11).* Preparado a partir del correspondiente metiltio derivado (281 mg, 1 mmol) y siguiendo el método general descrito arriba. El compuesto del título se obtuvo como un polvo blanco (261.33 mg, 0.93 mmol) en 93% de rendimiento. Pf.: 203-205°C (hexano/acetato de etilo). IR (KBr),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1562 (C=C); 1425 (SO<sub>2</sub>); 1212 (Ar-O); 1108 (C-O); 1047 (S=O).

*Preparación de N-(2-fluorofenil)-2-(p-metilsulfonilbenzoil)pirrol (12).* A partir del correspondiente metiltio derivado (138 mg, 0.588 mmol) y siguiendo el método general descrito anteriormente, el compuesto del título se obtuvo (84 mg, 0.25 mmol) como un polvo blanco en 41% de rendimiento. IR (KBr),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1658 (CO); 1465 (SO<sub>2</sub>); 1243 (Ar-S); 1102 (SO<sub>2</sub>).

*Preparación de N-(2-fluorofenil)-3-(p-metilsulfonilbenzoil)pirrol (13).* A partir del correspondiente metiltio derivado (311 mg, 1 mmol) y siguiendo el método general descrito arriba, el compuesto del título se obtuvo (286 mg, 0.92 mmol) como un polvo blanco en 92% de rendimiento. Pf.: 134-136°C (hexano/acetato de etilo). IR (KBr),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1632 (CO); 1402 (SO<sub>2</sub>); 1283 (Ar-S); 1153 (SO<sub>2</sub>).

*Preparación de 3-(p-metilsulfonilbenzoil)indol (14).* A partir del correspondiente metiltio derivado (100 mg, 0.34 mmol) y siguiendo el método general descrito arriba, el compuesto del título se obtuvo (16 mg, 0.05 mmol) como un polvo blanco en 14% de rendimiento. Pf.: 217-219°C (hexano/acetato de etilo). IR (KBr),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3300 (NH); 1681 (CO); 1445 (SO<sub>2</sub>); 1271 (Ar-S); 1147 (C-S).

*Preparación de 2-(p-metilsulfonilbenzoil)tiofeno (20).* A partir del metiltio derivado correspondiente (120 mg, 0.51 mmol) y siguiendo el método general descrito arriba, el compuesto del título se obtuvo (100 mg, 0.37 mmol) como un polvo blanco en 73% de rendimiento. Pf.: 136-138°C (hexano/acetato de etilo). IR (KBr),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1636 (CO); 1413 (SO<sub>2</sub>); 1286 (Ar-S); 1154 (SO<sub>2</sub>).

*Preparación de 3-(p-metilsulfonilbenzoil)tiofeno (21).* A partir del correspondiente metiltio derivado (240 mg, 1.02 mmol) y siguiendo el método general descrito arriba, el compuesto del título se obtuvo (208 mg, 0.75 mmol) como un polvo blanco en 74% de rendimiento. Pf.: 122-124°C (hexano/acetato de etilo). IR (KBr),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1665 (CO); 1424 (SO<sub>2</sub>); 1212 (Ar-S); 1134 (SO<sub>2</sub>).

*Preparación de 4-bromo-4'-(metilsulfonil)benzofenona (22).* A partir del metilito correspondiente (300 mg, 0.97 mmol) y siguiendo el método general descrito arriba, el compuesto del título (296 mg, 0.87 mmol) se obtuvo como un polvo blanco en 90% de rendimiento. Pf.: 186-188°C (hexano/acetato de etilo). IR (KBr),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1649 (C=O); 1316 (SO<sub>2</sub>); 756 (C-Br).

*Preparación de 4-fluoro-4'-(metilsulfonil)benzofenona (23).* A partir del correspondiente metiltio (216 mg, 0.87 mmol) y siguiendo el método general descrito arriba, el compuesto del título (242 mg, 0.87 mmol) se obtuvo como un polvo blanco en 100% de rendimiento. Pf.: 120-123°C (hexano/acetato de etilo). IR (KBr),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1716 (C=O); 1271 (SO<sub>2</sub>); 1270 (Ar-S); 1152 (C-S); 754 (Ar-F).

*Método general para obtener diarilcompuestos.* Una suspensión de bromoarilo (2.46 mmol), bromopiridina (387 mg, 2.46 mmol), Cu (134 mg, 3.69 mmol), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (509 mg, 3.69 mmol) sin disolvente en un tubo de Schlenk se calentó a 300°C 8 h. En este momento, la mezcla de reacción se puso en 25 mL de agua y se extrajo con éter (3x30 mL). La fase orgánica se secó y se evaporó al vacío para dar aceite incoloro. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice, eluyendo con 8:2 hexano/acetato de etilo.

*Preparación de 2-(p-metiltiofenil)piridina (25).* A partir de (500 mg, 2.46 mmol) de 4-bromotioanisol y siguiendo el método general descrito anteriormente, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (50 mg, 0.25 mmol) en 10% de rendimiento. Pf.: 55-57°C (hexano/acetato de etilo). IR (KBr),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1584 (C=C); 1463 (C=C), 843 (C-S).

*Preparación de 2-(p-metilsulfonilfenil)piridina (26).* A partir de (50 mg, 0.25 mmol) del correspondiente metilito y siguiendo el método general descrito anteriormente, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (35 mg, 0.15 mmol) en 60% de rendimiento. Pf.: 86-88°C (hexano/acetato de etilo). IR (KBr),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1300 (SO<sub>2</sub>); 1152 (S-O).

*Preparación de N-arylilinas 30, 32-33.* La preparación de las arililinas 30, 32-33 se ha descrito previamente por los inventores (ver M. Romero y al., "Preparation of N-arylpiperazines and other N-aryl compounds from aryl bromides as scaffolds of bioactive compounds", *Tetrahedron* 2006, vol. 62, pp. 9010-9016).

*Ensayo de actividad antiinflamatoria In vivo.* El ensayo de edema inducido en la pata de rata por la carragenina se llevó a cabo usando el método de Winter modificado, como ensayo preliminar de selección ("screening"). Las ratas (en grupos de seis animales de peso 160-200 g, adulto joven macho Sprague-Dawley) en ayuno de 24 h antes de que el compuesto (70 mg/Kg po) se administre. Los compuestos se administraron oralmente 1 hora antes de la carragenina. El edema en pata de rata se indujo por inyección suplantando de 0.1 mL de una solución 1% de carragenina en una solución de NaCl 0.9% estéril y libre de pirógenos y el volumen de la pata se midió por desplazamiento de agua en un pletismómetro S-5128, Ugo Basile. Tres y cuatro horas después de la inyección de carragenina, el volumen de la pata se volvió a medir. Todos los análisis estadísticos se procesaron por ordenador. La media de algunos tratamientos

significativamente menor que la media del control fue indicativa de actividad antiinflamatoria significativa. El volumen del edema de pata de rata de animales tratados se comparó con animales que recibieron ibuprofeno para comparar la potencia relativa. No se observaron síntomas tóxicos después de la administración oral de 70 mg/Kg en los animales del ensayo.

5

La actividad terapéutica de estos compuestos se evaluó como actividad antiinflamatoria usando el ensayo de edema inducido de pata de rata descrito arriba. Los compuestos fueron ensayados por dos veces a 70 mg/Kg po y comparados con compuestos estándar como el ibuprofeno. La comparación de resultados está recogida en la Tabla 1. La comparación de los resultados de la tabla revela que los compuestos 20, 26, 33, 9 y 30 mostraron actividad antiinflamatoria significativa durante más tiempo que el ibuprofeno. Mientras que el ibuprofeno redujo considerablemente la actividad antiinflamatoria después de cuatro horas post-carragenina, los compuestos 20, 26 y 33 prácticamente no mostraron cambios de actividad entre cuatro y cinco horas después de la administración del producto.

15

TABLA 1

*Resultados de actividad antiinflamatoria in vivo  
(edema inducido por carragenina)*

20

25

30

35

40

45

50

55

(I)	3 h		4 h	
	Hinchazón	% inhibición	Hinchazón	% inhibición
<b>20</b>	a) 17.5 ± 5.6 *** b) 43.4 ± 6.9	59.7	a) 19.1 ± 5.3*** b) 43.4 ± 8.4	56.0
<b>26</b>	a) 20.1 ± 4.9 *** b) 43.4 ± 6.9	53.7	a) 21.1 ± 5.5 *** b) 43.4 ± 8.4	51.4
<b>33</b>	a) 22.8 ± 4.5 *** b) 43.4 ± 6.9	48.7	a) 24.1 ± 5.1*** b) 43.4 ± 8.4	46.0
<b>9</b>	a) 28.3± 5.6 *** b) 51.9±6.8	45.5	a) 30.0±4.4** b) 48.2±7.7	37.8
<b>30</b>	a) 31.7± 5.6 *** b) 54.5±6.8	41.9	a) 25.2±3.6** b) 38.9±2.3	32.6
<b>10</b>	a) 37.9±4.8** b) 51.9±6.8	27.0	a) 37.5±5.7* b) 48.2±7.7	22.2
<b>22</b>	a) 40.5± 5.6** b) 51.9±6.8	22.0	a) 44.3±4.6 b) 48.2±7.7	8.1
<b>12</b>	a) 32.2±5.1* b) 37.3±3.1	13.7	a) 34.9±5.0 b) 36.5±4.3	4.4
<b>13</b>	NA		NA	
ibuprofeno	a) 27.1 ± 3.6 ** * b) 38.9 ± 6.0	30.3	a) 34.4 ± 6.9 ** b) 45.1 ± 5.0	23.9

60

a) Hinchazón a la dosis de 70 mg/kg.

b) Hinchazón control.

65

NA = no actividad, atribuible a la baja solubilidad en agua.

Valores que difieren significativamente del control como se indica: \*P<0,05; \*\*P<0,01; \*\*\*P<0,001; # no varían significativamente según la *t* de Student.

Los resultados se presentan como media  $\pm$  S.E.M. de 6 animales ( $p < 0.05$ ). El edema de la pata se produce a las 3 y 4 h después de la administración de carragenina.

5 *Actividad antitumoral. Líneas celulares y cultivos celulares.* Una línea celular de cáncer de pulmón de células no pequeñas, NCI-H460, y una línea celular de cáncer de colon humano, HT-29, que constitutivamente expresa COX-2, se cultivaron en medio MEM (SIGMA-Aldrich, cat.#M4655) completado con 10% FBS, 100 U/mL de penicilina, 100  $\mu$ g/mL de estreptomycin y 0.25  $\mu$ g/mL de amfotericina B a 37°C en 5% CO<sub>2</sub>.

10 *Ensayo de proliferación.* El ensayo de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) se usó para determinar la viabilidad celular de líneas celulares de NCI-H460 y de HT-29. MTT es una sal de tetrazolio amarilla que se acepta e hidrolizada sólo por células metabólicamente activas, que lo reducen a una coloreada sal de *formazan* insoluble en agua. El producto *formazan* disuelto se cuantificó por absorbancia a 570 nm (690 nm para blanco), que se valoró usando un formato de 96 pocillos en espectro-fotómetro (ELx-800-BioTek instruments). La absorbancia correlaciona directamente con el número de células. Las células se sembraron a  $2.0 \times 10^4$  células/pocillo en 100  $\mu$ L de volumen en 96-pocillos y crecieron en 72 h en medio completo MEM. Diferentes concentraciones de los compuestos o DMSO 0.1% se añadieron a los pocillos. Entonces, las células se incubaron con 10  $\mu$ L de MTT (5 mg/mL) a 37°C 3 h. Los cristales de tetrazolio se solubilizaron por la adición de 4.5 mL de isopropilo alcohol- 0.5 mL tritón X-100 en 150  $\mu$ L de HCl 37%.

20 *Efecto de los compuestos ensayados en la viabilidad celular.* Los compuestos 9-13, 20-22, 30, 32-33 se evaluaron por sus actividades antiproliferativas contra NCI-H460 (carcinoma humano de pulmón de células no pequeñas) y HT29 (línea celular de cáncer humano de colon). El tratamiento de NCI-H460 células con el pirrol derivado 13 a la concentración de 10  $\mu$ M produjo una buena disminución en la viabilidad celular de  $54.8 \pm 0.70\%$ . También se detectó que el tratamiento con 10  $\mu$ M de otros compuestos no tuvo efecto citotóxico, mientras que el tratamiento con 100  $\mu$ M de 12, 22, 30 y 33 mostró citotoxicidad con una media de inhibición de crecimiento de 22.0, 20.3, 43.2, y 27.3% respectivamente (Tabla 2).

TABLA 2

30 *Resultados de viabilidad celular de NCI-H460*

(I)	% inhibición a [10 $\mu$ M]	% inhibición a [100 $\mu$ M]
9	3.0 $\pm$ 0.70	15.2 $\pm$ nd
10	6.0 $\pm$ 1.00	15.0 $\pm$ 1.60
11	7.0 $\pm$ 0.01	10.0 $\pm$ 0.90
12	13.3 $\pm$ 0.50	22.0 $\pm$ 3.00
13	54.8 $\pm$ 0.70	n.t.
20	3.0 $\pm$ 0.40	10.0 $\pm$ 0.08
21	2.0 $\pm$ 0.09	8.0 $\pm$ 1.00
22	12.7 $\pm$ 1.90	20.3 $\pm$ 0.90
30	1.8 $\pm$ 0.01	43.2 $\pm$ 2.70
32	3.0 $\pm$ 0.30	7.5 $\pm$ 1.00
33	12.2 $\pm$ 1.00	27.3 $\pm$ 1.60

55 Se muestra la viabilidad celular de NCI-H460 después del tratamiento con 10 ó 100  $\mu$ M de 9-13, 20-22, 29-33. Los valores se presentan como [control (DMSO)-tratado]/control (DMSO) y se expresan como valores medios de 2 experimentos separados repetidos cuatro veces, n.t. (no ensayado).

60 El tratamiento de HT-29 a la concentración 10  $\mu$ M de compuestos 9-13, 20-22, 29-33 no mostró efecto significativo en la viabilidad celular. Mientras que el tratamiento a 50  $\mu$ M produjo una disminución de la viabilidad celular (Tabla 3). El compuesto 12 inhibió significativamente *in vitro* la proliferación celular en líneas celulares de cáncer de colon (HT-29). También 31, 11, 21 y 33 mostraron efectos inhibitorios del crecimiento tumoral.

TABLA 3

*Resultados de viabilidad celular de HT-29*

5

(I)	IC <sub>50</sub> (μM)
<b>9</b>	383.0± 6.40
<b>10</b>	104.0± 1.60
<b>11</b>	70.4± 0.50
<b>12</b>	34.1± 2.10
<b>13</b>	96.1± 1.00
<b>20</b>	122.0± 2.10
<b>21</b>	75.7± 9.00
<b>22</b>	100.0± 8.40
<b>30</b>	130.0± 5.20
<b>32</b>	146.4± 7.90
<b>33</b>	85.0± 5.70

10

15

20

25

Los valores IC<sub>50</sub> se expresan como promedio de 2 experimentos separados repetidos cuatro veces.

30

35

40

45

50

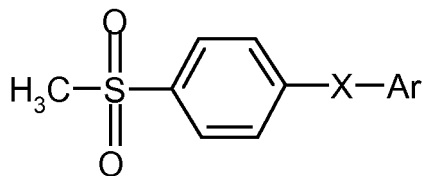
55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de fórmula (I)



(I)

donde: -X- se selecciona del grupo que consiste en un enlace sencillo, el birradical -NH- y el birradical -CO-; y -Ar es un radical aromático seleccionado del grupo que consiste en:

fenilo y fenilo 2-, 3- y 4-mono-sustituído, donde el sustituyente es F, Cl, Br o I;

furan-2-ilo, furan-3-ilo, tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo;

pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo, *N*-(2-fluorofenil)pirrol-2-ilo, *N*-(3-fluorofenil)pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, *N*-(2-fluorofenil)pirrol-3-ilo y *N*-(3-fluorofenil)pirrol-3-ilo;

indol-1-ilo, indol-2-ilo, *N*-metilindol-2-ilo, indol-3-ilo y *N*-metilindol-3-ilo; y 2-piridilo y 3-piridilo;

o de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, o de un solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto o de la sal, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de la inflamación y/o el cáncer en humanos.

2. Uso según la reivindicación 1, donde -X- es -CO-.

3. Uso según la reivindicación 2, donde -Ar se selecciona del grupo que consiste en:

fenilo y fenilo 2- y 3-mono-sustituído, donde el sustituyente es F, Cl, Br o I; furan-3-ilo y tiofen-3-ilo;

pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo, *N*-(2-fluorofenil)pirrol-2-ilo, *N*-(3-fluorofenil)pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, *N*-(2-fluorofenil)pirrol-3-ilo y *N*-(3-fluorofenil)pirrol-3-ilo;

indol-1-ilo, indol-2-ilo, *N*-metilindol-2-ilo, indol-3-ilo y *N*-metilindol-3-ilo; y 2-piridilo y 3-piridilo.

4. Uso según la reivindicación 1, donde -X- es un enlace sencillo.

5. Uso según la reivindicación 4, donde -Ar se selecciona del grupo que consiste en:

fenilo y fenilo 2-, 3- y 4-mono-sustituído, donde el sustituyente es F, Cl, Br o I;

furan-2-ilo, furan-3-ilo, tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo;

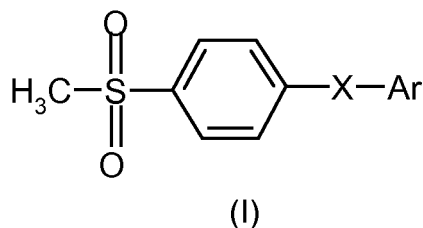
pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo, *N*-(2-fluorofenil)pirrol-2-ilo, *N*-(3-fluorofenil)pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, *N*-(2-fluorofenil)pirrol-3-ilo y *N*-(3-fluorofenil)pirrol-3-ilo;

indol-2-ilo, *N*-metilindol-2-ilo, indol-3-ilo y *N*-metilindol-3-ilo; y 3-piridilo.

6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de la inflamación.

7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención del cáncer.

8. Compuesto de fórmula (I)



15 donde: -X- se selecciona del grupo que consiste en un enlace sencillo, el birradical -NH- y el birradical -CO-; y -Ar es un radical aromático seleccionado del grupo que consiste en:

fenilo y fenilo 2-, 3- y 4-mono-sustituído, donde el sustituyente es F, Cl, Br o I;

furan-2-ilo, furan-3-ilo, tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo;

20 pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo, *N*-(2-fluorofenil)pirrol-2-ilo, *N*-(3-fluorofenil)pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, *N*-(2-fluorofenil)pirrol-3-ilo y *N*-(3-fluorofenil)pirrol-3-ilo;

indol-1-ilo, indol-2-ilo, *N*-metilindol-2-ilo, indol-3-ilo y *N*-metilindol-3-ilo;

25 2-piridilo y 3-piridilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, o un solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto o de la sal, con la salvedad de que:

30 cuando -X- es -CO-, -Ar no es 4-fluorofenilo, ni 4-bromofenilo, ni furan-2-ilo, ni tiofen-2-ilo; y

cuando -X- es un enlace sencillo, -Ar no es indol-1-ilo ni 2-piridilo.

35 9. Compuesto según la reivindicación 8, donde -X- es -CO-.

10. Compuesto según reivindicación 8, donde -X- es un enlace sencillo.

11. Compuesto según la reivindicación 8, donde -Ar se selecciona del grupo que consiste en:

40 fenilo y fenilo 2- y 3-mono-sustituído, donde el sustituyente es F, Cl, Br o I;

furan-3-ilo y tiofen-3-ilo;

45 pirrol-2-ilo, *N*-(2-fluorofenil)pirrol-2-ilo, *N*-(3-fluorofenil)pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, *N*-(2-fluorofenil)pirrol-3-ilo y *N*-(3-fluorofenil)pirrol-3-ilo;

indol-2-ilo, *N*-metilindol-2-ilo, indol-3-ilo y *N*-metilindol-3-ilo;

50 y 3-piridilo.

12. Compuesto según la reivindicación 8 que se selecciona de la lista que consiste en:

55 *N*-metil-3-(*p*-metilsulfonilbenzoil)indol;

*N*-(2-fluorofenil)-2-(*p*-metilsulfonilbenzoil)pirrol;

60 *N*-(2-fluorofenil)-3-(*p*-metilsulfonilbenzoil)pirrol;

3-(*p*-metilsulfonilbenzoil)indol;

2-(*p*-metilsulfonilbenzoil)tiofeno y

65 3-(*p*-metilsulfonilbenzoil)tiofeno.

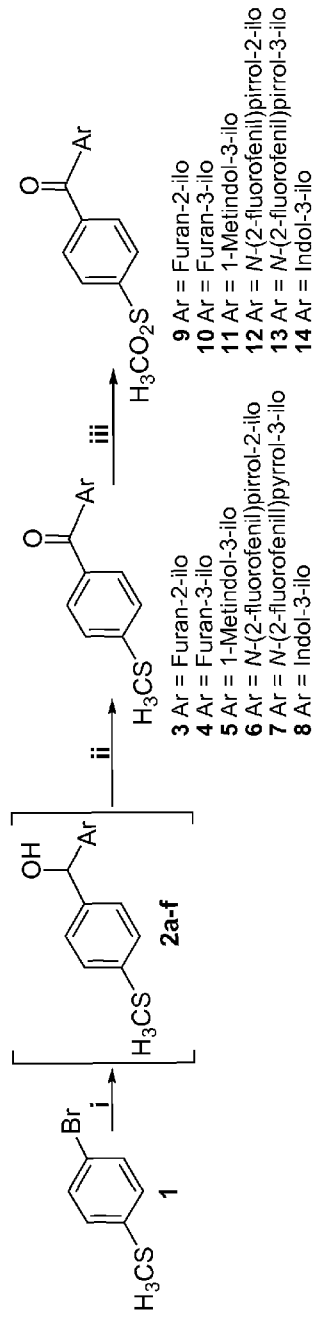


FIG. 1

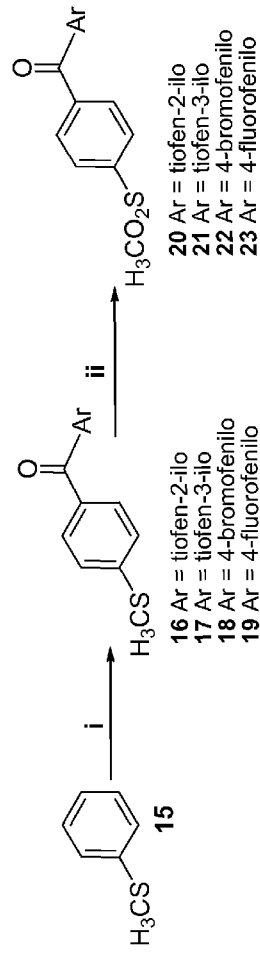


FIG. 2

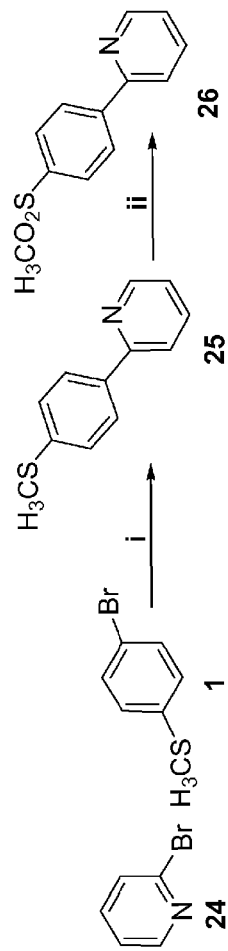


FIG. 3

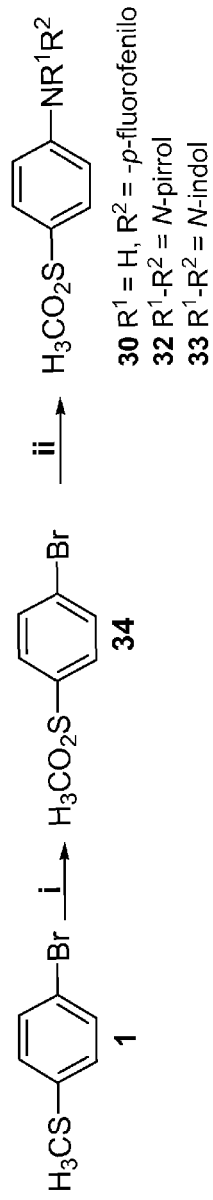


FIG. 4



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201031044

②② Fecha de presentación de la solicitud: 08.07.2010

③② Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K31/10** (2006.01)  
**C07C317/14** (2006.01)

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	ZARGHI et al.: "Design and synthesis of some 5-substituted-2-(4-azido or methylsulfonyl) phenyl)-1 H-indole derivatives as selective cyclooxygenase (COX-2)inhibitors". Sci. Pharm.2008, vol. 76, páginas 361-376, página 364, fórmula 4a, tabla1.	1-12
X	KHANNA, I.K. et al.: "1,2 diarylpirroles as potent and selective inhibitors of cyclooxygenase-2". J. Med. Chem. 1997, vol. 40, páginas 1619-1633, página 1620, fórmula 4. tabla 1.	1-12
X	EP 0799823 A1 (SANKYO COMPANY LIMITED) 08.10.1997, tabla 1, página 12, compuesto 1-3.	1-12
X	PRASANNA, A.D. et al.: "A CoMFA study of COX-2 inhibitors with receptor based alignment.". Journal of Molecular Graphics and Modeling, 2004, vol. 23, páginas 239-251, página 241, compuesto 29, página 240.	1-12

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

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

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

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

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

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
08.11.2011

Examinador  
H. Aylagas Cancio

Página  
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, C07C

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, REGISTRY, HCAPLUS, NPL, XPESP, MEDLINE BIOSIS, EMBASE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 08.11.2011

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-12	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-12	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	ZARGHI et al.: "Design and synthesis of some 5-substituted-2-(4-azido or methylsulfonyl) phenyl)-1 H-indole derivatives as selective cyclooxygenase (COX-2)inhibitors". Sci. Pharm.2008, vol. 76, páginas 361-376, página 364, fórmula 4a, tabla1.	
D02	KHANNA, I.K. et al.: "1,2 diarylpirroles as potent and selective inhibitors of cyclooxygenase-2". J. Med. Chem. 1997, vol. 40, páginas 1619-1633, página 1620, fórmula 4. tabla 1.	
D03	EP 0799823 A1 (SANKYO COMPANY LIMITED)	08.10.1997
D04	PRASANNA, A.D. et al.: "A CoMFA study of COX-2 inhibitors with receptor based alignment.". Journal of Molecular Graphics and Modeling, 2004, vol. 23, páginas 239-251, página 241, compuesto 29, página 240.	

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La presente solicitud se refiere a compuestos de fórmula I (derivados de fenil metil sulfona) y su uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de la inflamación y/o cáncer en humanos.

En el documento D1 se analizan derivados de metil sulfonil fenil indoles sustituidos en posición 5 del indol como inhibidores selectivos de ciclooxigenasa 2, isoenzima ligada a procesos asociados con la inflamación (ver página 362). La estructura de fórmula 4a (página 364, esquema 1) en la que en dicha posición la sustitución es por hidrógeno, corresponde con uno de los compuestos a los que se refieren las reivindicaciones de la presente solicitud cuando el grupo Ar de la fórmula I es un radical indol 2 ilo.

En el documento D2 se estudia la actividad como inhibidores de la ciclooxigenasa 2 de compuestos 1, 2 diaril pirroles de fórmulas 1-4 (ver página 1620). La mayor actividad corresponde al compuesto 1 (ver tabla 1). El compuesto de fórmula 4 corresponde estructuralmente a un compuesto de fórmula I de la presente solicitud en el que X es un enlace directo y Ar es un fluoro fenil pirrol.

El documento D3 se refiere a compuestos 1,2 diaril pirroles de fórmula I con actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética. (Ver compuestos citados en la página 12, tabla 1 en que el grupo R2 de la fórmula I son fluorofenilos, R3 y R4 son hidrógenos y R1 es metilo). Es decir compuestos que llevan un el grupo fenilo sustituido por un halógeno y unido al anillo del pirrol.

En el documento D4 se cita la actividad como inhibidores de ciclooxigenasa 2 de una grupo de compuestos derivados del sulfonil fenil pirrol. (Ver página 241 grupo E). Y específicamente el compuesto 29 que lleva un halógeno en el grupo aromático.

Por lo tanto en base a los documentos D1- D4 la materia correspondiente a las reivindicaciones 1-12 de presente solicitud carecen de novedad y de actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 de la L.P.