

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 978 290**

51 Int. Cl.:

C07C 205/17 (2006.01)

C07C 205/54 (2006.01)

A61K 31/04 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.12.2017** **PCT/IB2017/058443**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.07.2019** **WO19130046**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.12.2017** **E 17835505 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2024** **EP 3732162**

54 Título: **Fármacos antiinflamatorios no esteroideos nitroalquenilados (AINE-NA) y métodos de tratamiento de afecciones relacionadas con la inflamación**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.09.2024

73 Titular/es:

**INSTITUT PASTEUR DE MONTEVIDEO (33.3%)
Mataojo 2020
Montevideo 11400, UY;
UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA (33.3%) y
BATTHYÁNY, CARLOS (33.3%)**

72 Inventor/es:

**LÓPEZ, GLORIA;
ESCANDE, CARLOS;
RODRIGUEZ DUARTE, JORGE;
PORCAL QUINTA, WILLIAMS;
DAPUETO CAPUCCIO, ROSINA;
GALLIUSSI LÓPEZ, GERMÁN;
GARAT NUÑEZ, MARÍA;
INVERNIZZI, PAULINA;
INGOLD, MARIANA;
COLELLA, LUCIA y
BATTHYÁNY, CARLOS**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 978 290 T3

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

DESCRIPCIÓN

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos nitroalquenilados (AINE-NA) y métodos de tratamiento de afecciones relacionadas con la inflamación

Referencia a solicitudes relacionadas

Esta solicitud está relacionada con la solicitud no provisional estadounidense n.º 15/784.685 en trámite junto con la presente, presentada el 16 de octubre de 2017, y con la solicitud internacional n.º PCT/IB2017/056417, presentada el 16 de octubre de 2017, reivindicando ambas prioridad respecto de la solicitud provisional estadounidense n.º 62/408.459 presentada el 14 de octubre de 2016 y la solicitud provisional estadounidense n.º 62/570.973 presentada el 11 de octubre de 2017.

Antecedentes

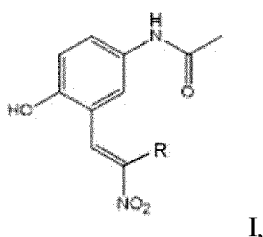
Las enfermedades inflamatorias crónicas comunes ("EIC") como, entre otras, aterosclerosis, diabetes de tipo 2, asma, artritis gotosa, enfermedades renales, lupus y enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central ("SNC"), suponen un gran riesgo y una gran carga para los pacientes afectados debido a su enfermedad debilitante a largo plazo, que se traduce en un aumento de la mortalidad y en elevados costes sanitarios. Las EIC suelen implicar un estado inflamatorio sistémico de baja intensidad, controlado y crónico, que se genera por la activación del factor de transcripción proinflamatorio NF-κB y del inflamósoma (una plataforma supramolecular citosólica responsable de la producción de interleucina (IL) 1β y 18 (IL-1β, IL-18)). Sin embargo, frente a las inflamaciones o infecciones agudas de corta duración, que provocan una respuesta curativa inmediata para superar una enfermedad, la lenta progresión sistémica de las EIC suele impedir una respuesta curativa adaptativa, lo que provoca secuelas de enfermedades crónicas. En la actualidad, los AINE clásicos que proporcionan efectos analgésicos (para calmar el dolor) y antipiréticos (para bajar la fiebre) y, a mayores dosis, efectos antiinflamatorios, no se recomiendan para el tratamiento de estas enfermedades. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 27, n.º 2, 17, n.º de expediente del mandatorio IPDM6PCT-421137.000 noviembre de 2016 (17-11-2016), páginas 309-313, XP029862576 describe constituyentes químicos bioactivos de la corteza de la raíz de *Morus australis*.

Por tanto, el alcance de la presente invención incluye compuestos AINE nitroalquenilado y dichos compuestos para usar en métodos de tratamiento de afecciones relacionadas con la inflamación, tal como la inflamación crónica de baja intensidad que subyace a la mayoría de las EIC no transmisibles.

Sumario

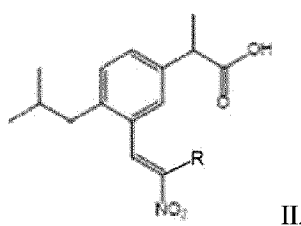
La invención se expone en el conjunto de reivindicaciones adjunto.

Una realización dentro del alcance de la invención es un compuesto de fórmula I:



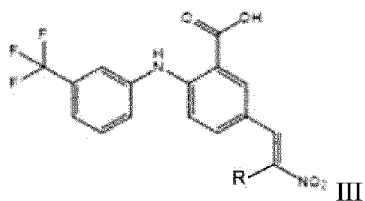
en donde R es hidrógeno o un alquilo C₁₋₁₁, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la invención es un compuesto de fórmula II:



en donde R es hidrógeno o un alquilo C₁₋₁₁, o una sal farmacéuticamente aceptable.

Una realización dentro del alcance de la invención es un compuesto de fórmula III:

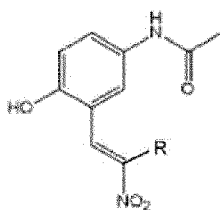


donde R es hidrógeno o un alquilo C₁₋₁₁, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

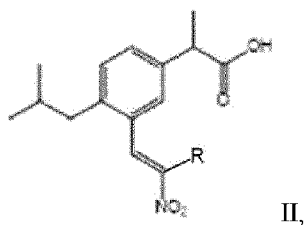
En otra realización, la invención es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo nitroalquenilado (AINE-NA) para usar en un método de tratamiento de afecciones relacionadas con la inflamación, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco antiinflamatorio no esteroideo nitroalquenilado (AINE-NA),

en donde el fármaco antiinflamatorio no esteroideo nitroalquenilado se selecciona del grupo que consiste en:

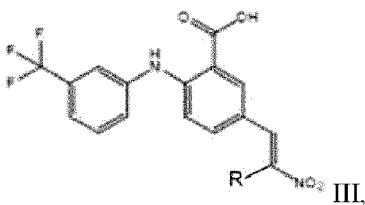
un compuesto de fórmula I:



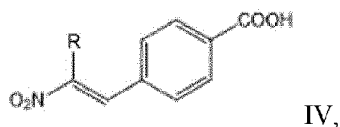
en donde R es hidrógeno o un alquilo C₁₋₁₁, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
un compuesto de fórmula II:



en donde R es hidrógeno o un alquilo C₁₋₁₁, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
un compuesto de fórmula III:



en donde R es hidrógeno o un alquilo C₁₋₁₁, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
un compuesto de fórmula IV:



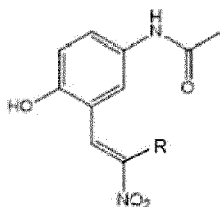
en donde R es hidrógeno o un alquilo C₁₋₁₁, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y cualquier combinación de los mismos.

En otra realización, la invención es una composición farmacéutica para usar en un método de tratamiento de

afecciones relacionadas con la inflamación, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite la composición farmacéutica, en donde la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo nitroalquenilado (AINE-NA) y un portador,

5 en donde el fármaco antiinflamatorio no esteroideo nitroalquenilado se selecciona del grupo que consiste en:

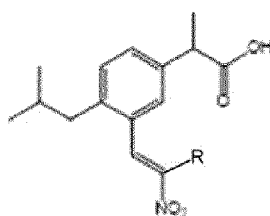
un compuesto de fórmula I:



I,

10

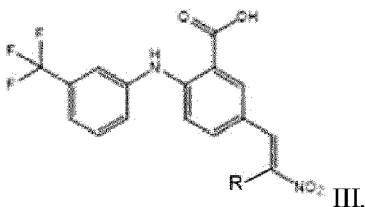
en donde R es hidrógeno o un alquilo C₁₋₁₁, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
un compuesto de fórmula II:



II,

15

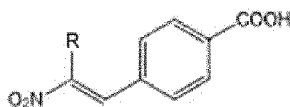
en donde R es hidrógeno o un alquilo C₁₋₁₁, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
un compuesto de fórmula III:



III,

20

en donde R es hidrógeno o un alquilo C₁₋₁₁, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
un compuesto de fórmula IV:



IV,

25

en donde R es hidrógeno o un alquilo C₁₋₁₁, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y cualquier combinación de los mismos.

Descripción de los dibujos

30

La figura 1 representa el espectrograma de una reacción de PARANA (30 µM) con beta-mercaptoetanol (30 µM) en tampón fosfato 100 mM a pH 7,4 seguida espectrofotométricamente (cada espectro cada 60 s).

La figura 2 representa el espectrograma de una reacción de IBUNA (50 µM) con beta-mercaptoetanol (250 µM) en tampón fosfato 100 mM a pH 7,4 seguida espectrofotométricamente (cada espectro cada 60 s).

35

La figura 3 muestra el espectrograma de una reacción de FluFENA (12,5 µM) con beta-mercaptoetanol (125 µM) en tampón fosfato 100 mM a pH 7,4 seguida espectrofotométricamente (cada espectro cada 60 s).

La figura 4 representa el espectrograma de una reacción de BANA (10 µM) con beta-mercaptoetanol (30 µM) en tampón fosfato 100 mM a pH 7,4 seguida espectrofotométricamente (cada espectro cada 60 s).

40

La figura 5 representa el espectrograma de una reacción de PheNA (50 µM) con beta-mercaptoetanol (500 µM) en tampón fosfato 100 mM a pH 7,4 seguida espectrofotométricamente (cada espectro cada 60 s).

La figura 6 ilustra la modulación del inflamosoma por BANA tras la estimulación por LPS (1.^a señal).

La figura 7 ilustra la modulación del inflamosoma por BANA tras la estimulación por ATP (2.^a señal).
 La figura 8 ilustra la modulación del inflamosoma por FluFENA tras la estimulación por LPS (1.^a señal).
 La figura 9 ilustra la modulación del inflamosoma por FluFENA tras la estimulación por ATP (2.^a señal).
 La figura 10 ilustra la modulación del inflamosoma por IBUNA tras la estimulación por LPS (1.^a señal).
 La figura 11 ilustra la modulación del inflamosoma por IBUNA tras la estimulación por ATP (2.^a señal).
 La figura 12 demuestra la inhibición *in vivo* de la liberación de IL-1 β en la respuesta inflamatoria inducida por LPS mediante BANA.

Descripción

Antes de describir las presentes composiciones y métodos, debe entenderse que esta invención no se limita a los procesos, composiciones o metodologías particulares descritos, ya que estos pueden variar. También ha de comprenderse que la terminología utilizada en la descripción tiene por objeto describir las versiones o realizaciones particulares únicamente, y no tiene por objeto limitar el alcance de la presente invención, que estará limitada únicamente por las reivindicaciones adjuntas. A menos que se definan de otra manera, todos los términos y expresiones técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende normalmente un experto habitual en la técnica. Aunque en la práctica o el ensayo de realizaciones de la invención puede utilizarse cualquier método y material similar o equivalente a los que se describen en el presente documento, los métodos preferidos, dispositivos y materiales ilustrativos. Nada de lo expuesto en el presente documento se ha de interpretar como un reconocimiento de que la invención no tiene derecho a preceder a tal divulgación en virtud de la invención anterior.

También cabe destacar que, como se utilizan en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un/uno", "una", y "el/la" incluyen la referencia en plural a menos que el contexto estipule claramente otra cosa. Por tanto, por ejemplo, la referencia a una "célula" es una referencia a una o más células y equivalentes de las mismas conocidas por los expertos en la materia, etc.

Como se utiliza en el presente documento, el término "aproximadamente" significa más o menos un 5 % del valor numérico del número que se está usando. Por lo tanto, aproximadamente el 50 % significa en el intervalo de 45 %-55 %.

"Administrar", cuando se usa junto con un producto terapéutico, significa administrar un producto terapéutico directamente a un sujeto, mediante el cual el agente repercute positivamente en la diana. La "administración" de una composición puede realizarse mediante, por ejemplo, inyección, administración oral, administración tópica, o mediante estos métodos en combinación con otras técnicas conocidas. Dichas técnicas de combinación incluyen calor, radiación, ultrasonidos y el uso de agentes de entrega. Cuando un compuesto se proporciona en combinación con uno o más de otros agentes activos (p. ej., otros agentes antiateroescleróticos tales como la clase de las estatinas), se entiende que "administración" y sus variantes incluyen cada uno el suministro simultáneo y secuencial del compuesto o sal y otros agentes.

Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el portador, diluyente, adyuvante o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor de la misma.

"Composición", como se utiliza en el presente documento, tiene por objeto abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Dicho término, con respecto a "composición farmacéutica", tiene por objeto abarcar un producto que comprende el principio o principios activos y el ingrediente o ingredientes inertes que componen el vehículo, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejos o agregación de dos o más ingredientes cualesquiera o de la disociación de uno o más de los ingredientes o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición preparada mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Como se utiliza en el presente documento, el término "agente" "agente activo", "agente terapéutico", o "terapéutico" significa compuesto o composición utilizado para tratar, combatir, mejorar, prevenir o mejorar una afección o enfermedad no deseada de un paciente. Asimismo, el término "agente" "agente activo", "agente terapéutico", o "terapéutico" abarca una combinación de uno o más de los compuestos de la presente invención.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" de una composición es una cantidad predeterminada calculada para conseguir el efecto deseado, es decir, para inhibir, bloquear o invertir la activación, la migración, proliferación, alteración de la función celular y preservar la función normal de las células. La actividad contemplada por los métodos que se describen en el presente documento incluye el tratamiento médico terapéutico y/o profiláctico, según corresponda, y las composiciones de la invención pueden usarse para proporcionar una mejoría en cualquiera de las afecciones descritas. También se contempla que las composiciones que se describen en el presente documento puedan administrarse a sujetos sanos o a individuos que no presenten síntomas pero que puedan estar en riesgo de

desarrollar un trastorno particular. La dosis específica de un compuesto administrado de acuerdo con la presente invención para obtener efectos terapéuticos y/o profilácticos se determinará, por supuesto, en función de las circunstancias particulares del caso, incluyendo, por ejemplo, el compuesto administrado, la vía de administración y la afección que se está tratando. Sin embargo, se entenderá que los intervalos de dosificación elegidos no pretenden

5 limitar en modo alguno el alcance de la invención. Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención es normalmente una cantidad de manera que cuando se administra en una composición excipiente fisiológicamente tolerable, es suficiente para conseguir una concentración sistémica eficaz o una concentración local en el tejido.

10 Los términos "tratar", "tratado", o "tratando", como se utilizan en el presente documento, se refieren tanto al tratamiento terapéutico como a las medidas profilácticas o preventivas, en donde el objetivo es prevenir o ralentizar (disminuir) una afección fisiológica, trastorno o enfermedad no deseados, o para obtener resultados clínicos beneficiosos o deseados. Para los fines de esta invención, los resultados beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación, el

15 alivio de los síntomas; la disminución del alcance de la afección, trastorno o enfermedad; la estabilización (es decir, no empeoramiento) del estado de la afección, trastorno o enfermedad; el retraso en la aparición o ralentización de la progresión de la afección, trastorno o enfermedad; mejora de la afección, trastorno o patología; y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable, o el mejoramiento o mejora de la afección, trastorno o enfermedad.

20 El término "sujeto", como se utiliza en el presente documento, describe un organismo, incluyendo mamíferos, a los que puede administrarse el tratamiento con las composiciones y compuestos de acuerdo con la divulgación en cuestión. Las especies de mamíferos que pueden beneficiarse de los métodos desvelados incluyen, pero sin limitación, simios, chimpancés, orangutanes, seres humanos, monos; y otros animales tales como perros, gatos, caballos, ganado vacuno, cerdos, ovejas, cabras, pollos, ratones, ratas, cobayas y hámsteres. Normalmente, el sujeto es un ser humano.

25 Los isómeros ópticos con el alcance de la presente invención pueden obtenerse mediante la resolución de las mezclas racémicas según procesos convencionales, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoisoméricas mediante el tratamiento con una base ópticamente activa y posterior separación de la mezcla de diastereoisómeros por cristalización, seguido de la liberación de las bases ópticamente activas a partir de estas sales. Otro método requiere la separación quiral de los enantiómeros con el uso de una columna de cromatografía quiral optimizada para maximizar la separación de los enantiómeros. La optimización del método cromatográfico de resolución quiral es rutinaria para un experto en la materia. Otro método para aislar isómeros ópticos es la destilación, cristalización o sublimación si una propiedad física de los enantiómeros es diferente. Los compuestos ópticamente activos pertenecientes al ámbito de la presente invención también pueden obtenerse utilizando materiales de partida ópticamente activos. Los isómeros

30 pueden estar en forma de un ácido libre, una base libre, un éster o una sal.

También se incluyen en los compuestos pertenecientes al ámbito de la presente invención y los estereoisómeros las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" abarca las sales utilizadas habitualmente para formar sales de metales alcalinos y para formar sales adicionales de ácidos libres o bases libres. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre que sea farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos incluidos en el ámbito de la presente invención pueden prepararse a partir de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico. Algunos ejemplos de tales ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados pueden ser alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y clases

40 sulfónicas de ácidos orgánicos. Algunos ejemplos de tales ácidos orgánicos incluyen ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, salicílico, 4-hidrobenczoico, filacético, mandélico, embónico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, 2-hidroxietanosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, esteárico, algénico, β -hidrobutírico, galactárico y galactumoico. Entre las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluidos en el ámbito de la presente invención se incluyen las sales metálicas, tales como las sales de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc, o sales de bases orgánicas, incluidas aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluidas aminas cíclicas, tales como cafeína, arginina, dietilamina, N-etilpiperidina, histidina, glucamina, isopropilamina, lisina, morfolina, N-etil morfolina, piperazina, trietilamina, trimetilamina. Todas las sales enumeradas

50 del compuesto correspondiente de la invención pueden prepararse por medios convencionales conocidos por un experto en la materia. Un ejemplo de método convencional de formación de sales consiste en hacer reaccionar el ácido o la base adecuados con un compuesto incluido en el ámbito de la presente invención en diferentes proporciones molares. Otro método consiste en utilizar diferentes proporciones molares del ácido o la base apropiados en diversos sistemas de disolventes para controlar la concentración de las especies disociadas de un compuesto pertenecientes al ámbito de la presente invención para aumentar al máximo la formación de sales. La presente invención también contempla formas cristalinas de las sales descritas en el presente documento.

Las formas cristalinas de compuestos pertenecientes al ámbito de la presente invención también pueden incluir, pero sin limitación, hidratos, solvatos y cocristales. Los disolventes cristalinos incluyen, aunque no de forma limitativa, los siguientes: MeOH, EtOH, AcOH, EtOEt, AcOEt, acetona, DMSO, DMF, MeCN, CH_2Cl_2 , CHCl_3 , CCl_4 , dioxano, THF, benceno, tolueno, p-xileno y hexano.

Los hidratos y solvatos cristalinos pueden ser estequiométricos en función de la proporción molar entre la molécula de agua o de disolvente orgánico y el compuesto o la sal del mismo. El hidrato cristalino también puede ser no estequiométrico en función de las condiciones de la celda unitaria que dan lugar a un cristal termodinámica o cinéticamente estable. Las sales cristalinas y los cocristales también pueden ser estequiométricos o no estequiométricos por las razones expuestas anteriormente. Un experto en cristalografía entiende que los componentes de la celda unitaria de un cristal pueden ser estequiométricos o no, dependiendo de las condiciones que estabilizan el cristal.

10 *Administración y composiciones*

Los compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse por medios que produzcan el contacto del agente activo con el sitio de acción del agente. Pueden administrarse por medios convencionales disponibles para usar junto con productos farmacéuticos en un intervalo de dosificación de 0,001 a 1000 mg/kg de peso corporal de mamífero (p. ej., ser humano) por día en una única dosis o en dosis divididas. Un intervalo de dosificación es de 0,01 a 500 mg/kg de peso corporal al día por vía oral, en una única dosis o en dosis divididas. La administración puede entregarse como agentes terapéuticos individuales o en una combinación de agentes terapéuticos. Se pueden administrar solos, pero normalmente se administran con un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado basándose en la vía de administración elegida y en la práctica farmacéutica convencional.

Los compuestos pueden administrarse por una o más vías. Por ejemplo, pueden utilizarse las siguientes vías: oral, parenteral (incluyendo inyecciones subcutáneas, intravenosa, intramuscular, inyección intraesternal o técnicas de infusión), inhalación, bucal, sublingual o rectal, en forma de una dosis unitaria de una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz del compuesto y, opcionalmente, en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como estabilizantes, antioxidantes, lubricantes, agentes formadores de masa, cargas, vehículos, adyuvantes, vehículos, diluyentes y otros excipientes fácilmente conocidos en la práctica farmacéutica convencional.

Los preparados líquidos adecuados para la administración oral (p. ej., suspensiones, jarabes, elixires y otros líquidos similares) pueden emplear medios tales como agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares. Los preparados sólidos adecuados para la administración oral (p. ej., polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos) pueden emplear excipientes sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes, antioxidantes y similares.

Las composiciones parenterales normalmente emplean agua estéril como vehículo y, opcionalmente, otros ingredientes, tales como adyuvantes de la solubilidad. Pueden prepararse soluciones inyectables, por ejemplo, usando un vehículo que comprende una solución salina, una solución de glucosa o una solución que contiene una mezcla de solución salina y glucosa. Se proporcionan directrices adicionales para métodos adecuados para usar en la preparación de composiciones farmacéuticas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21.^a edición (Lippincott Williams & Wilkins, 2006).

Pueden administrarse compuestos terapéuticos por vía oral en un intervalo de dosificación de aproximadamente 0,001 a 1000 mg/kg de peso corporal de mamífero (p. ej., ser humano) por día en una única dosis o en dosis divididas. Un intervalo de dosificación es de aproximadamente 0,01 a 500 mg/kg de peso corporal por día por vía oral, en una única dosis o en dosis divididas. Para la administración oral, las composiciones pueden suministrarse en forma de comprimidos o cápsulas que contienen aproximadamente de 1,0 a 500 mg del principio activo, particularmente aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500 y 750 mg del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que ha de tratarse. El nivel específico de dosis y la frecuencia de dosificación para un paciente particular puede variar y dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el modo y el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y el hospedador que se somete a la terapia. En vista de los factores que afectan al nivel de dosis y a la frecuencia específica, se contempla que la frecuencia de la dosis puede variar desde múltiples dosis diarias hasta dosificaciones mensuales. La frecuencia de dosis preferida varía de dos veces al día a cada dos semanas. Una frecuencia de dosis más preferida varía de dos veces al día a semanalmente. Una frecuencia de dosis mucho más preferida varía de dos veces al día y dos veces a la semana.

En los métodos de diversas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que incluyen el agente activo pueden administrarse a un sujeto en una "cantidad eficaz". Una cantidad eficaz puede ser cualquier cantidad que proporcione un efecto beneficioso al paciente y, en realizaciones particulares, la cantidad eficaz es una cantidad que puede tratar afecciones relacionadas con la inflamación, tales como, aunque no de forma limitativa, EIC.

Las formulaciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención y un vehículo adecuado pueden estar en diversas formas, incluyendo, aunque no de forma limitativa, sólidos, soluciones, polvos, emulsiones fluidas,

suspensiones fluidas, semisólidos y polvos secos que incluyen una cantidad eficaz de un agente activo de la invención. También se sabe en la técnica que los principios activos pueden estar contenidos en dichas formulaciones con diluyentes farmacéuticamente aceptables, cargas, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, tensioactivos, vehículos hidrófobos, vehículos hidrosolubles, emulsionantes, tampones, humectantes, hidratantes, solubilizantes, antioxidantes, conservantes y similares. Los medios y métodos de administración se conocen en la técnica y un artesano puede consultar diversas referencias farmacológicas para orientarse. Por ejemplo, *Modern Pharmaceutics*, Banker y Rhodes, Marcel Dekker, Inc. (1979); y *The Pharmaceutical Basis of Therapeutics* de Goodman y Gilman, 6ª edición, MacMillan Publishing Co., Nueva York (1980).

Otras realizaciones de la invención incluyen el agente activo preparado como se ha descrito anteriormente que se formula como una forma farmacéutica sólida para la administración oral incluyendo cápsulas, comprimidos, pastillas, polvos y gránulos. En dichas realizaciones, el compuesto activo puede mezclarse con uno o más diluyentes inertes, tales como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas farmacéuticas también pueden comprender, como en la práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, p. ej., agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas pueden comprender también agentes tamponantes y pueden prepararse adicionalmente con recubrimientos entéricos.

En otra realización de ejemplo, una preparación oleosa de un agente activo preparada como se ha descrito anteriormente puede liofilizarse para formar un sólido que puede mezclarse con uno o más excipientes, portador o diluyente farmacéuticamente aceptables para formar un comprimido, y en otra realización más, el agente activo puede cristalizarse a partir de un sólido que puede combinarse con un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable para formar un comprimido.

Los medios y métodos de formación de comprimidos se conocen en la técnica y un experto habitual en la materia puede consultar diversas referencias para orientarse. Se puede consultar, por ejemplo, *Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes*, Shayne Cox Gad, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, Nueva Jersey (2008).

Las realizaciones adicionales que pueden ser útiles para la administración oral del agente activo incluyen formas farmacéuticas líquidas. En dichas realizaciones, una dosis líquida puede incluir una emulsión, solución, suspensión, jarabe y elixir farmacéuticamente aceptables que contengan diluyentes inertes de uso común en la técnica, tal como agua. Dichas composiciones también pueden contener adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y suspensores y edulcorantes, aromatizantes y perfumantes. Por tanto, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, una sal muy poco soluble. Otros diluyentes adecuados incluyen, pero sin limitación, los que se describen a continuación:

Aceite vegetal: Como se utiliza en el presente documento, la expresión "aceite vegetal" se refiere a un compuesto, o mezcla de compuestos, formado a partir de etoxilación de aceite vegetal, en donde al menos una cadena de polietilenglicol se une covalentemente al aceite vegetal. En algunas realizaciones, los ácidos grasos pueden tener entre aproximadamente doce carbonos y aproximadamente dieciocho carbonos. En algunas realizaciones, la cantidad de etoxilación puede variar de aproximadamente 2 a aproximadamente 200, aproximadamente de 5 a 100, de aproximadamente 10 a aproximadamente 80, de aproximadamente 20 a aproximadamente 60, o de aproximadamente 12 a aproximadamente 18 unidades de repetición de etilenglicol. El aceite vegetal puede ser hidrogenado o no hidrogenado. Los aceites vegetales adecuados incluyen, pero sin limitación, aceite de ricino, aceite de ricino hidrogenado, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceite de soja, benzoato de bencilo, aceite de sésamo, aceite de semillas de algodón y aceite de palma. Otros aceites vegetales adecuados son los aceites sintéticos disponibles en el mercado, tales como, aunque no de forma limitativa, Miglyol™ 810 y 812 (disponibles en Dynamit Nobel Chemicals, Sweden) Neobee™ M5 (disponible en Drew Chemical Corp.), Alofine™ (disponible en Jarchem Industries), la serie Lubritab™ (disponible en JRS Pharma), Sterotex™ (disponible en Abitec Corp.), Softisan™ 154 (disponible en Sasol), Croduret™ (disponible en Croda), Fanco™ (disponible en Fanning Corp.), Cutina™ HR (disponible en Cognis), Simulsol™ (disponible en CJ Petrow), EmCon™ CO (disponible en Amisol Co.), Lipvol™ CO, SES y HS-K (disponible en Lipo) y Sterotex™ HM (disponible en Abitec Corp.). Otros aceites vegetales adecuados, incluidos los aceites de sésamo, ricino, maíz y semilla de algodón, incluyen los enumerados en R. C. Rowe y P. J. Shesky, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, (2006), 5.ª ed. Los aceites vegetales polietoxilados adecuados, incluyen, pero sin limitación, las series Cremaphor™ EL o RH (disponibles en BASF), Emulphor™ EL-719 (disponible en Stepan products) y Emulphor™ EL-620P (disponible en GAF).

Aceites minerales: Como se utiliza en el presente documento, la expresión "aceite mineral" se refiere al aceite mineral tanto sin refinar como refinado (ligero). Los aceites minerales adecuados incluyen, pero sin limitación, las calidades Avatech™ (disponibles en Avatar Corp.), calidades Drakeol™ (disponibles en Penreco), calidades Sirius™ (disponibles en Shell) y las calidades Citation™ (disponibles en Avatar Corp.).

Aceites de ricino: Como se utiliza en el presente documento, la expresión "aceite de ricino", se refiere a un compuesto formado a partir de la etoxilación de aceite de ricino, en donde al menos una cadena de polietilenglicol se une covalentemente al aceite de ricino. El aceite de ricino puede ser hidrogenado o no hidrogenado. Los sinónimos de aceite de ricino polietoxilado incluyen, pero sin limitación, aceite de ricino polioxilo, aceite de ricino polioxilo

hidrogenado, ricinoleato de macrogolglicerol, hidroxistearato de macrogolglicerol, aceite de ricino polioxilo 35 y aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40. Los aceites de ricino polietoxilados adecuados incluyen, pero sin limitación, la serie Nikkol™ HCO (disponible en Nikko Chemicals Co. Ltd.), tal como Nikkol HCO-30, HC-40, HC-50 y HC-60 (aceite de ricino hidrogenado polietilenglicol-30, aceite de ricino hidrogenado polietilenglicol-40, aceite de ricino hidrogenado polietilenglicol-50 y aceite de ricino hidrogenado polietilenglicol-60, Emulphor™ EL-719 (aceite de ricino 40 moles etoxilado, disponible en Stepan Products), la serie Cremophore™ (disponible en BASF), que incluye Cremophore RH40, RH60 y EL35 (aceite de ricino hidrogenado polietilenglicol-40, aceite de ricino hidrogenado polietilenglicol-60 y aceite de ricino hidrogenado polietilenglicol-35, respectivamente), y las series Emulgin® RO y HRE (disponibles en Cognis PharmaLine). Otros derivados adecuados de aceite de ricino polioxietilenado incluyen los enumerados en R. C. Rowe y P. J. Shesky, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, (2006), 5.ª ed.

Esterol: Como se utiliza en el presente documento, el término "esterol" se refiere a un compuesto, o mezcla de compuestos, derivado de la etoxilación de la molécula de estero. Los esteroides polietoxilados adecuados incluyen, pero sin limitación, PEG-24 colesterol éter, Solulan™ C-24 (disponible en Amerchol); PEG-30 colesterol, Nikkol™ DHC (disponible en Nikko); Fitoesterol, GENEROL™ series (disponible en Henkel); PEG-25 fitoesterol, Nikkol™ BPSH-25 (disponible en Nikko); PEG-5 estero de soja, Nikkol™ BPS-5 (disponible en Nikko); PEG-10 estero de soja, Nikkol™ BPS-10 (disponible en Nikko); PEG-20 estero de soja, Nikkol™ BPS-20 (disponible en Nikko); y PEG-30 estero de soja, Nikkol™ BPS-30 (disponible en Nikko).

Polietilenglicol: Como se utiliza en el presente documento, el término "polietilenglicol" o "PEG" se refiere a un polímero que contiene unidades monoméricas de etilenglicol de fórmula $-O-CH_2-CH_2-$. Los polietilenglicoles adecuados pueden tener un grupo hidroxilo libre en cada extremo de la molécula polimérica, o pueden tener uno o más grupos hidroxilo eterificados con un alquilo inferior, p. ej., un grupo metilo. También son adecuados los derivados de polietilenglicoles que tienen grupos carboxi esterificables. Los polietilenglicoles útiles en la presente invención pueden ser polímeros de cualquier longitud de cadena o peso molecular, y pueden incluir ramificaciones. En algunas realizaciones, el peso molecular promedio del polietilenglicol es de aproximadamente 200 a aproximadamente 9000. En algunas realizaciones, el peso molecular promedio del polietilenglicol es de aproximadamente 200 a aproximadamente 5000. En algunas realizaciones, el peso molecular promedio del polietilenglicol es de aproximadamente 200 a aproximadamente 900. En algunas realizaciones, el peso molecular promedio del polietilenglicol es de aproximadamente 400. Los polietilenglicoles adecuados incluyen, pero sin limitación, polietilenglicol-200, polietilenglicol-300, polietilenglicol-400, polietilenglicol-600 y polietilenglicol-900. El número que sigue al guion en el nombre se refiere al peso molecular promedio del polímero. En algunas realizaciones, el polietilenglicol es polietilenglicol-400. Los polietilenglicoles adecuados incluyen, pero sin limitación, las series Carbowax™ y Carbowax™ Sentry (disponibles en Dow), la serie Lipoxol™ (disponible en Brenntag), la serie Lutrol™ (disponible en BASF) y la serie Pluriol™ (disponible en BASF).

Ester de ácido graso de propilenglicol: Como se utiliza en el presente documento, la expresión "éster de ácido graso de propilenglicol" se refiere a un monoéter o un diéster, o mezclas de los mismos, formados entre propilenglicol o polipropilenglicol y un ácido graso. Los ácidos grasos que son útiles para derivar éteres de alcohol graso de propilenglicol incluyen, pero sin limitación, los definidos en el presente documento. En algunas realizaciones, el monoéter o diéster deriva de propilenglicol. En algunas realizaciones, el monoéter o diéster tiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 unidades de oxipropileno. En algunas realizaciones, la porción de polipropilenglicol de la molécula tiene de aproximadamente 2 a aproximadamente 100 unidades de oxipropileno. En algunas realizaciones, el monoéter o diéster tiene de aproximadamente 4 a aproximadamente 50 unidades de oxipropileno. En algunas realizaciones, el monoéter o diéster tiene de aproximadamente 4 a aproximadamente 30 unidades de oxipropileno. Los ésteres de ácidos grasos de propilenglicol adecuados incluyen, pero sin limitación, lauratos de propilenglicol: Lauroglycol™ FCC y 90 (disponible en Gattefosse); caprilatos de propilenglicol: Capryol™ PGM y 90 (disponible en Gattefosse); y dicaprilocapratos de propilenglicol: Labrafac™ PG (disponible en Gattefosse).

Glicérido de estearoil macrogol: Glicérido de estearoil macrogol se refiere a un glicérido poliglicolizado sintetizado predominantemente a partir de ácido esteárico o a partir de compuestos derivados predominantemente de ácido esteárico, aunque también pueden usarse en la síntesis otros ácidos grasos o compuestos derivados de otros ácidos grasos. Los glicéridos de estearoil macrogol adecuados incluyen, pero sin limitación, Gelucire® 50/13 (disponible en Gattefosse).

En algunas realizaciones, el componente diluyente comprende uno o más de entre manitol, lactosa, sacarosa, maltodextrina, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa, carboxietilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, almidón, glicolato sódico de almidón, almidón pregelatinizado, un fosfato de calcio, un carbonato de metal, un óxido metálico o un aluminosilicato metálico.

Los excipientes o portadores de ejemplo para usar en formas farmacéuticas sólidas y/o líquidas incluyen, pero sin limitación:

Sorbitol: Los sorbitoles adecuados incluyen, pero sin limitación, PharmSorbidex E420 (disponible en Cargill), Liponic 70-NC y 76-NC (disponibles en Lipo Chemical), Neosorb (disponible en Roquette), Partech SI (disponible en Merck) y Sorbogem (disponible en SPI Polyols).

El almidón, el glicolato sódico de almidón y el almidón pregelatinizado incluyen, pero sin limitación, los descritos en R. C. Rowe y P. J. Shesky, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, (2006), 5.^a ed.

Disgregante: El disgregante puede incluir uno o más de entre croscarmelosa de sodio, carmelosa cálcica, crospovidona, ácido algínico, alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de calcio, una resina de intercambio iónico, un sistema efervescente a base de ácidos alimentarios y un componente de carbonato alcalino, arcilla, talco, almidón, almidón pregelatinizado, glicolato sódico de almidón, floculado de celulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, silicato de calcio, un carbonato de metal, bicarbonato de sodio, citrato de calcio o fosfato de calcio.

Otras realizaciones adicionales de la invención incluyen el agente activo administrado en combinación con otros agentes activos tales como, por ejemplo, adyuvantes, inhibidores de proteasa, AINE, fármacos antiinflamatorios esteroideos (AIE) u otros fármacos o compuestos compatibles cuando dicha combinación se considere deseable o ventajosa para conseguir los efectos deseados de los métodos que se describen en el presente documento.

Otras realizaciones de la presente invención incluyen una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del agente activo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Otras realizaciones incluyen una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de sales farmacéuticamente aceptables del agente activo. Otras realizaciones incluyen una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de sales farmacéuticamente aceptables de agente activo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otras realizaciones más, el agente activo puede combinarse con uno o más agentes terapéuticos secundarios. Los agentes terapéuticos secundarios pueden incluir, pero sin limitación: un agente antiplaquetario, un inhibidor de la angiotensina II, un inhibidor de la ECA, un bloqueante de los canales de Ca^{++} , un sensibilizador a la insulina, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un betabloqueante, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, un fármaco antiinflamatorio esteroideo, moduladores de los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR) y combinaciones de los mismos.

Las composiciones de AINE nitroalquenilados descritas en el presente documento pueden administrarse a sujetos para tratar diversas afecciones inflamatorias y metabólicas agudas y crónicas. En algunas realizaciones, los compuestos pertenecientes al ámbito de la invención descrita y las composiciones farmacéuticas de los mismos tal y como se describen en el presente documento pueden utilizarse para tratar afecciones relacionadas con la inflamación, que incluyen, aunque no de forma limitativa, enfermedad autoinmunitaria, enfermedades autoinflamatorias, estenosis arterial, rechazo de trasplantes de órganos y quemaduras, y afecciones crónicas tales como, lesión pulmonar crónica y dificultad respiratoria, diabetes, hipertensión, obesidad, artritis, aterosclerosis, asma, artritis gotosa, enfermedades renales, lupus, enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central (SNC), trastornos neurodegenerativos y diferentes trastornos cutáneos.

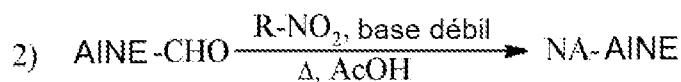
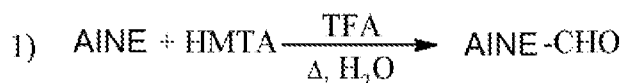
Sin embargo, en otras realizaciones, los compuestos AINE nitroalquenilados y las composiciones farmacéuticas de los mismos, como se describen en el presente documento, pueden usarse para tratar cualquier afección que tenga síntomas que incluyan la inflamación crónica o aguda, tal como, por ejemplo, artritis, lupus, enfermedad de Lyme, gota, sepsis, hipertermia, úlceras, enterocolitis, osteoporosis, infecciones víricas o bacterianas, citomegalovirus, enfermedad periodontal, glomerulonefritis, sarcoidosis, enfermedad pulmonar, inflamación pulmonar, fibrosis del pulmón, asma, síndrome de dificultad respiratoria adquirida, enfermedad pulmonar inducida por tabaco, formación de granulomas, fibrosis del hígado, enfermedad del injerto contra el hospedador, inflamación postquirúrgica, reestenosis de vasos coronarios y periféricos después de angioplastia, colocación de *stent* o injerto de derivación, injerto de derivación de la arteria coronaria (IDAC), leucemia aguda y crónica, leucemia de linfocitos B, enfermedades neoplásicas, arterioesclerosis, aterosclerosis, inflamación del miocardio, soriasis, inmunodeficiencia, coagulación intravascular diseminada, esclerosis sistémica, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, encefalomiелitis, edema, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de hiper IgE, metástasis o crecimiento del cáncer, terapia inmunitaria adoptiva, síndrome de reperfusión, quemaduras por radiación, alopecia y similares.

Los compuestos dentro del alcance de la invención descrita y las composiciones farmacéuticas de los mismos como se describen en el presente documento pueden administrarse a sujetos para tratar afecciones relacionadas con la inflamación, tales como, aunque no de forma limitativa, EIC.

Procedimientos de síntesis generales

En general, la vía de síntesis mediante la que se obtienen los AINE nitroalquenilados comienza con la formulación de un anillo aromático de AINE seguida de una reacción de condensación del aldehído preparado con un nitroalcano.

Una de estas vías de síntesis sigue las siguientes etapas:



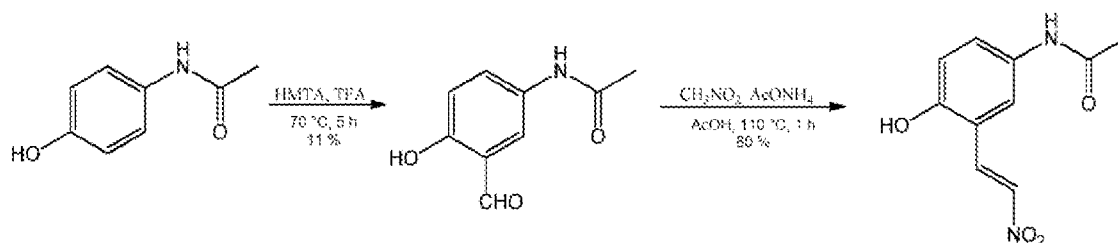
- 5 El esquema anterior muestra un proceso de formilación de compuestos aromáticos con hexametilentetramina ("HMTA") y ácido trifluoroacético ("TFA"), seguido de una reacción de condensación catalizada por bases del aldehído ("AINE-CHO") con un nitroalcano ("R-NO₂") en ácido acético glacial ("AcOH") para producir el AINE nitroalquenilado deseado ("NA-AINE"). Aunque pueden utilizarse diferentes bases débiles y nitroalcanos de distintas longitudes de carbono, el nitroalcano y la base débil preferidos son el nitrometano y el acetato de amonio, respectivamente, como se muestra *infra*. Cuando el aldehído correspondiente esté disponible en el mercado, no es necesario realizar la etapa 1. Otro procedimiento para la síntesis del AINE nitroalquenilados se ilustra a continuación en el Ejemplo 2. La preparación del aldehído y la posterior reacción de condensación para sintetizar los AINE nitroalquenilados está dentro de los conocimientos y las habilidades del experto habitual en la materia.

15 Ejemplos

Los siguientes ejemplos contienen métodos detallados de preparación de compuestos pertenecientes al ámbito de la presente invención. Estas descripciones detalladas sirven para ilustrar los esquemas de síntesis generales anteriores que forman parte de la invención. Estas descripciones detalladas se presentan únicamente con fines ilustrativos y no pretenden restringir el alcance de la invención. Todas las partes están en peso y las temperaturas están en grados centígrados, a menos que se indique lo contrario. Todos los compuestos mostraron espectros de RMN coherentes con sus estructuras asignadas.

25 Ejemplo 1

(E)-N-(4-Hidroxi-3-(2-nitrovinil)fenil)acetamida (PARANA)

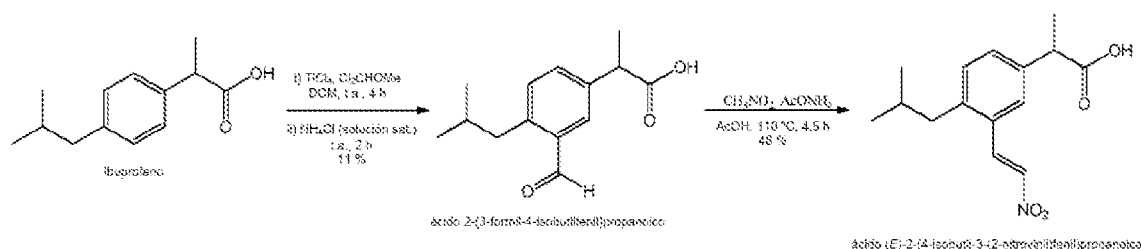


- 30 **N-(3-Formil-4-hidroxifenil)acetamida.** A una solución de *N*-(4-hidroxifenil)acetamida (6,6 mmol) en TFA (4 ml), en baño de hielo, se añadió HMTA (26 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 5 h, se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente (t.a.) y se vertió en agua (20 ml). A continuación, se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de sílice (hexano:acetato de etilo, 1:1) obteniéndose el producto deseado (133 mg, 11 %). RMN de ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ 10,73 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 2,09 (s, 3H).

- 35 **(E)-N-(4-Hidroxi-3-(2-nitrovinil)fenil)acetamida.** A una solución de *N*-(3-formil-4-hidroxifenil)acetamida (0,18 mmol) en nitrometano (0,1 ml), se añade ácido acético glacial (0,1 ml) y acetato de amonio (0,11 mmol). La solución se calentó a 110 °C durante 1 hora. Se añade agua helada a la mezcla de reacción y, a continuación, se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato sódico y se concentra a presión reducida, dando el producto deseado con gran pureza (32 mg, 80 %). RMN de ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ 9,66 (s, 1H); 9,14 (s, 1H); 8,16 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H); 8,01 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H); 7,88 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H); 7,62 (dd, *J* = 2,3, 8,8 Hz, 1H); 7,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 2,06 (s, 3H). RMN de ¹³C (100 MHz, acetona-d₆) δ 167,84, 153,93, 138,03, 135,20, 132,55, 125,17, 122,22, 117,03, 116,37, 23,11.

45 Ejemplo 2

Ácido(E)-2-(4-isobutil-3-(2-nitrovinil)fenil)propanoico (IBUNA)

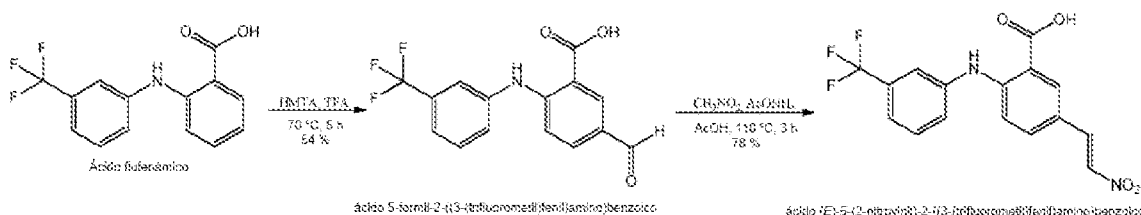


Ácido 2-(3-formil-4-isobutilfenil)propanoico. Se disolvió ibuprofeno (4,8 mmol) en DCM seco (13 ml), se purgó con N₂ y se enfrió con un baño de hielo hasta 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de TiCl₄ 1,0 M en DCM (21,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. A continuación, se añadió diclorometilmetiléter (1 ml), y la mezcla se dejó reaccionar durante 4 h. Seguidamente, se añadieron 40 ml de una solución saturada de NH₄Cl y se dejó en agitación durante 2 h. Se separó la capa orgánica y se lavó con solución de HCl 0,1 N (15 ml) y salmuera (15 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se filtró, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de sílice (acetato de etilo: gradiente de hexano), dando el producto deseado (123 mg, 11 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,30 (s, 1H), 7,82 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,82 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 2,89 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,56 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,94 (s, 3H). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 191,97, 179,21, 143,80, 138,18, 134,12, 132,73, 132,31, 129,88, 44,66, 40,86, 31,17, 22,36, 18,03.

Ácido(E)-2-(4-isobutil-3-(2-nitrovinil)fenil)propanoico. A una solución de ácido 2-(3-formil-4-isobutilfenil)propanoico (0,7 mmol) en nitrometano (1 ml), se añade ácido acético glacial (3 ml) y acetato de amonio (2,1 mmol). La solución se calentó a 110 °C durante 4,5 horas. Se añade agua helada a la mezcla de reacción y, a continuación, se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato sódico y se concentra a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de sílice (gradiente acetato de etilo:hexano), dando el producto deseado (97 mg, 48 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,77 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 2,64 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,86-1,76 (m, 1H), 1,56 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,94 (s, 3H). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 179,65, 142,31, 138,32, 137,84, 136,59, 131,93, 130,85, 129,00, 126,33, 44,75, 42,18, 30,78, 22,36, 18,08. MS (EI, 70 eV): m/z (%) 277 (M⁺, 6).

Ejemplo 3

Ácido(E)-5-(2-nitrovinil)-2-((3-(trifluorometil)fenil)amino)benzoico (FluFENA)



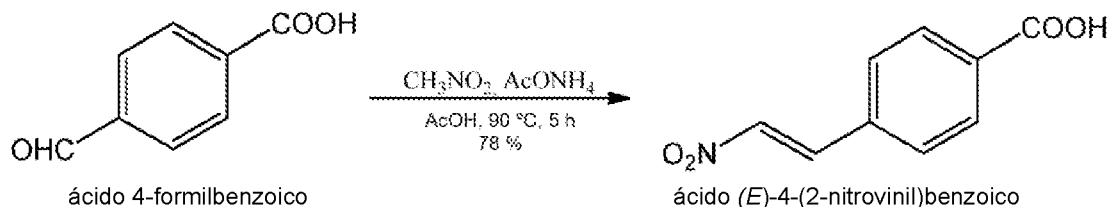
Ácido 5-formil-2-((3-(trifluorometil)fenil)amino)benzoico. A una solución de ácido flufenámico (18 mmol) en TFA (0,5 ml), en baño de hielo, se añadió HMTA (7 mmol) por porciones. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 5 h, se dejó enfriar hasta la t.a. y se vertió en agua (15 ml). A continuación, se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de sílice (hexano:acetato de etilo, 8:2), obteniéndose el producto deseado (298 mg, 54 %). RMN de ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ 10,41 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,59 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,57 (m, 1H), 7,37 (dd, J = 8,8 Hz, 1H). RMN de ¹³C (100 MHz, acetona-d₆) δ 189,36, 169,08, 151,90, 140,26, 135,86, 134,12, 130,69, 127,29, 127,01, 121,41, 121,37, 119,99, 119,95, 113,61.

Ácido(E)-5-(2-nitrovinil)-2-((3-(trifluorometil)fenil)amino)benzoico. A una solución de ácido 5-formil-2-((3-(trifluorometil)fenil)amino)benzoico (1 mmol) en nitrometano (1 ml), se añaden ácido acético glacial (4 ml) y acetato de amonio (2,9 mmol). La solución se calienta a 110 °C durante 3,5 horas y se deja enfriar hasta la t.a. Al enfriarse apareció un precipitado anaranjado, que se separó por filtración, se lavó con agua y se secó, dando el producto deseado con gran pureza (264 mg, 78 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,57 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,36 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,50 (m, 1H), 7,23 (d, J = 8,9 Hz, 1H). RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 169,62, 149,54, 140,71, 139,55, 136,23, 135,72, 134,86, 131,19, 131,00, 130,69, 126,62, 125,75, 123,04, 121,09, 120,43, 119,37, 114,83, 114,00. MS (EI, 70 eV): m/z

(%) 352 (M⁺, 100).

Ejemplo 4

5 **Ácido(*E*)-4-(2-nitrovinil)benzoico (BANA)**



10 A una solución agitada de acetato de amonio (32 mmol), nitrometano (20 ml) y ácido acético glacial (39 ml) a 90 °C, se añadió ácido 4-formilbenzoico (26 mmol) en porciones y se mantuvo a 90 °C durante 5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la t.a. Al enfriarse apareció un precipitado amarillo, que se filtró, se lavó con agua y se secó, dando el producto deseado con gran pureza (3,93 g, 78 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,30 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,97 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 167,07, 140,12, 138,30, 134,88, 133,80, 130,30 (2C), 130,26 (2C).

Ejemplo 5

(E)-4-(2-Nitrovinil)fenol (PheNA)

Se realiza un procedimiento análogo al mostrado en el Ejemplo 4 con 4-hidroxi-benzaldehído para producir (E)-4-(2-nitrovinil)fenol en forma de un sólido amarillo (rendimiento del 68 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,26 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H).

25 *Actividad biológica*

Los siguientes métodos descritos se utilizan para demostrar la actividad biológica y el uso terapéutico, y no deben interpretarse en modo alguno como limitativos del alcance de la invención. Sin desear no quedar ligado a teoría alguna, la generación del estado inflamatorio crónico, estéril, de baja intensidad subyacente a las EIC es la activación del factor de transcripción proinflamatorio NF- κ B y del inflamósoma (una plataforma supramolecular citosólica responsable de la producción de interleucina (IL) 1 β y 18 (IL1 β , IL18)). Los siguientes estudios demuestran el papel de los AINE nitroalquilados en la reducción de la actividad proinflamatoria regulada por NF- κ B y el inflamósoma.

Actividad *in vitro*

35 Sin desear quedar ligado a teoría alguna, durante la inflamación, se ha demostrado que las reacciones reversibles con moléculas nucleófilas tales como NF- κ B y los inflamomas modifican la respuesta inflamatoria. Un método para identificar reacciones con dianas nucleófilas a pH fisiológico es el cribado con beta-mercaptoetanol ("BME"). Como se muestra en las figuras 1-4, los AINE nitroalquenilados forman aductos con el beta-mercaptoetanol ("BME"). Las reacciones que demuestran la formación de aductos del AINE nitroalquenilados con BME representadas en las figuras 40 1-5 incluyeron la reacción de 30 μ M de PARANA con 30 μ M de BME en tampón fosfato 100 mM a pH 7,4, 50 μ M de IBUNA con 250 μ M de BME en tampón fosfato 100 mM a pH 7,4, 12,5 μ M de FluFENA con 125 μ M de BME en tampón fosfato 100 mM a pH 7,4, 10 μ M de BANA con 30 μ M de BME en tampón fosfato 100 mM a pH 7,4, y 50 μ M de PheNA con 500 μ M de BME en tampón fosfato 100 mM a pH 7,4. Todas las reacciones mostraron un aumento de la 45 absorbancia que denotaba la formación del aducto de AINE nitroalquenilados con BME. Por tanto, los AINE nitroalquenilados pertenecientes al ámbito de la presente invención reaccionan con moléculas nucleófilas tales como NF- κ B y los inflamomas para modificar la respuesta inflamatoria.

Otros estudios *in vitro* demostraron la inesperada ventaja de los AINE nitroalquenilados frente a los no nitroalquenilados para reducir la secreción de citocinas proinflamatorias. Con el fin de comparar el ácido benzoico (BA) y el ácido nitroalqueno benzoico (BANA) sobre la función de NF- κ B y del inflamosoma en los macrófagos, las células TUP-1 se diferenciaron en macrófagos con PMA (200 nM, 48 h). A continuación, se estimularon las células con LPS (250 ng/ml) y con ATP (5 mM, 45 minutos). Junto con LPS (1.^a señal, figura 6) o ATP (2.^a señal, figura 7), las células se trataron con ácido benzoico (30 μ M) o BANA (30 μ M). Se recogieron los sobrenadantes y se midió la secreción de IL-1 β mediante ELISA. Según los resultados, la inhibición de la secreción de IL-1 β en células estimuladas por LPS demostró la capacidad de BANA para impedir la translocación nuclear de NF- κ B, que es una etapa crucial en la generación del inflamosoma. La inhibición de la secreción de IL-1 β en células estimuladas por ATP demostró la inhibición directa del inflamosoma. Por tanto, BANA inhibe tanto la generación del inflamosoma como el propio inflamosoma.

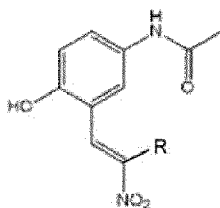
- Se realizaron otros estudios ilustrativos con flufenamato (FluFE) y flufenamato nitroalquenilado (FluFENA). Con el fin de estudiar el efecto del Flufenamato (FluFE) y FluFENA sobre la función de NF- κ B y del inflamosoma en macrófagos, las células THP-1 se diferenciaron en macrófagos con PMA (200 nM, 48 h). Las células se estimularon con LPS (250 ng/ml) y después con ATP (5 mM, 45 minutos). Junto con LPS (1.^a señal, figura 8) o ATP (2.^a señal, figura 9), las células se trataron con FluFE (5 μ M) o FluFENA (5 μ M). Se recogieron los sobrenadantes y se midió la secreción de IL-1 β mediante ELISA. La viabilidad de las células se evaluó mediante el ensayo MTT. De nuevo, los datos resultantes demuestran la inesperada ventaja proporcionada por el AINE nitroalquenilado.
- 10 Las figura 10 y figura 11 demuestran además la inesperada superioridad de los AINE nitroalquenilados frente a los AINE no alquenilados. Con el fin de estudiar el efecto del ibuprofeno y el IBUNA sobre la función de NF- κ B y del inflamosoma en los macrófagos, las células TUP-1 se diferenciaron en macrófagos con PMA (200 nM, 48 h). Las células se estimularon con LPS (250 ng/ml) y después con ATP (5 mM, 45 minutos). Junto con LPS (1.^a señal, figura 10) o ATP (2.^a señal, figura 11), las células se trataron con ibuprofeno (20 μ M) o IBUNA (20 μ M). Se recogieron los sobrenadantes y se midió la secreción de IL-1 β mediante ELISA.

Actividad *in vivo*

- Los inesperados efectos antiinflamatorios superiores de los AINE nitroalquenilados se demostraron además en modelos *in vivo*. Por ejemplo, la figura 12 muestra los efectos antiinflamatorios de BA o BANA en un modelo *in vivo* de peritonitis. Los ratones fueron tratados con BANA, ácido benzoico (50 mg/kg, i.p.) o el vehículo (tampón fosfato 100 mM con 10 % de DMSO) durante 1 hora. A continuación, se les inyectó LPS (10 mg/kg, i.p.) o PBS durante 2 horas. Se recogieron ratones para realizar un lavado peritoneal y se extrajeron muestras de sangre. El lavado peritoneal y el plasma se almacenaron para medir la IL-1 β mediante ELISA. Los valores se muestran como la *media* $\pm$ *DT* de tres ratones por condición y hemos utilizado la prueba estadística ANOVA unidireccional con Bonferroni. La figura 11 ilustra una notable disminución del nivel de secreción de la citocina proinflamatoria IL-1 β en ratones tratados con BANA frente a BA, tanto en el plasma sanguíneo como en el lavado peritoneal.

REIVINDICACIONES

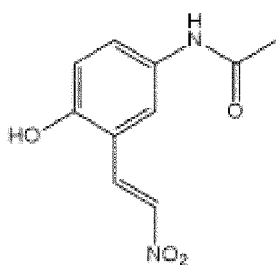
1. Un compuesto de fórmula I:



I,

en donde R es hidrógeno o un alquilo C₁₋₁₁, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

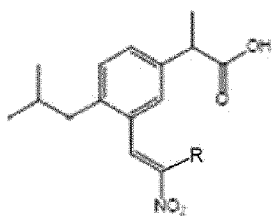
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula I es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un portador.

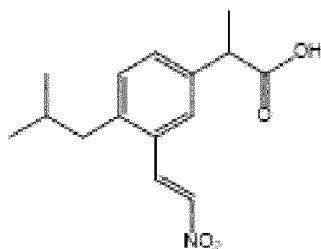
4. Un compuesto de fórmula II:



II,

en donde R es hidrógeno o un alquilo C₁₋₁₁, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

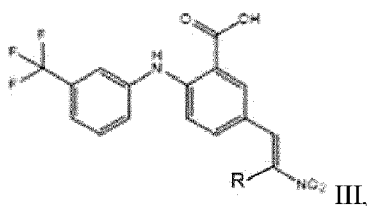
5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde el compuesto de fórmula II es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

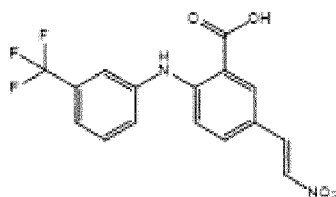
6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 4 y un portador.

7. Un compuesto de fórmula III:



en donde R es hidrógeno o un alquilo C₁₋₁₁, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde el compuesto de fórmula III es



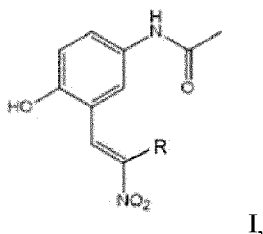
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 7 y un portador.

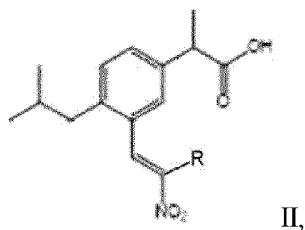
10. Un fármaco antiinflamatorio no esteroideo nitroalquenilado (AINE-NA) para usar en un método de tratamiento de afecciones relacionadas con la inflamación, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco antiinflamatorio no esteroideo nitroalquenilado (AINE-NA),
 15 en donde el fármaco antiinflamatorio no esteroideo nitroalquenilado se selecciona del grupo que consiste en:

un compuesto de fórmula I:



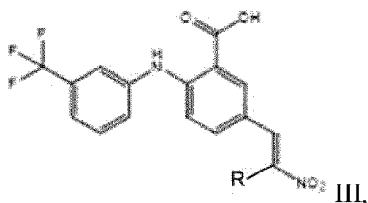
20

en donde R es hidrógeno o un alquilo C₁₋₁₁, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 un compuesto de fórmula II:



25

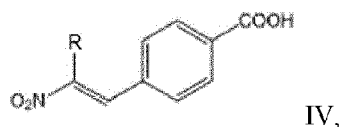
en donde R es hidrógeno o un alquilo C₁₋₁₁, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 un compuesto de fórmula III:



30

en donde R es hidrógeno o un alquilo C₁₋₁₁, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

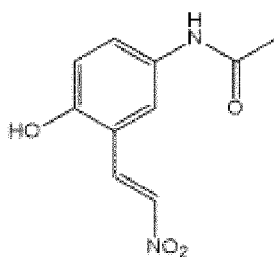
un compuesto de fórmula IV:



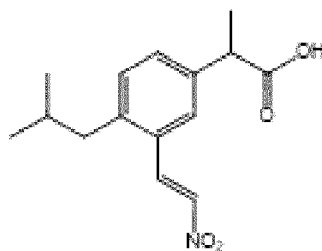
5 en donde R es hidrógeno o un alquilo C₁₋₁₁, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y cualquier combinación de los mismos.

11. El fármaco antiinflamatorio no esteroideo nitroalquenilado para el uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el fármaco antiinflamatorio no esteroideo nitroalquenilado se selecciona del grupo que consiste en:

10

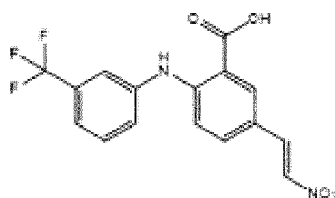


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;



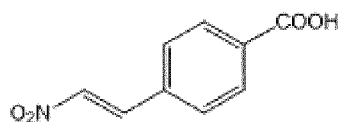
15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;



20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;



25

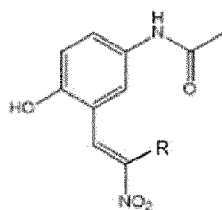
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y cualquier combinación de los mismos.

12. Una composición farmacéutica para usar en un método de tratamiento de afecciones relacionadas con la inflamación, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite la composición farmacéutica, en donde la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo nitroalquenilado (AINE-NA) y un portador,

30

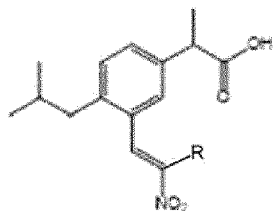
en donde el fármaco antiinflamatorio no esteroideo nitroalquenilado se selecciona del grupo que consiste en:

un compuesto de fórmula I:



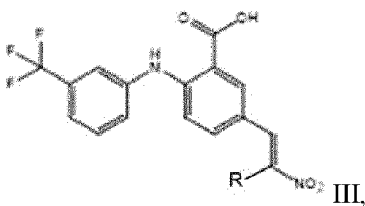
I,

en donde R es hidrógeno o un alquilo C₁₋₁₁, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
un compuesto de fórmula II:



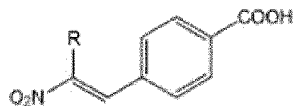
II,

en donde R es hidrógeno o un alquilo C₁₋₁₁, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
un compuesto de fórmula III:



III,

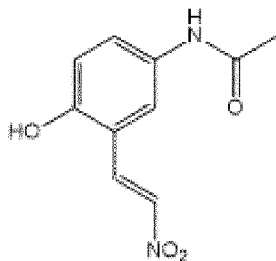
en donde R es hidrógeno o un alquilo C₁₋₁₁, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
un compuesto de fórmula IV:



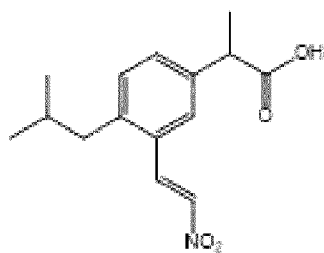
IV,

en donde R es hidrógeno o un alquilo C₁₋₁₁, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
cualquier combinación de los mismos.

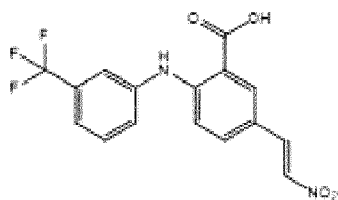
13. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el fármaco antiinflamatorio no esteroideo nitroalquenilado se selecciona del grupo que consiste en:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

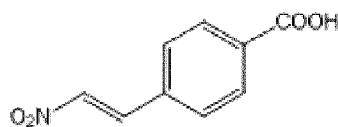


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y cualquier combinación de los mismos.

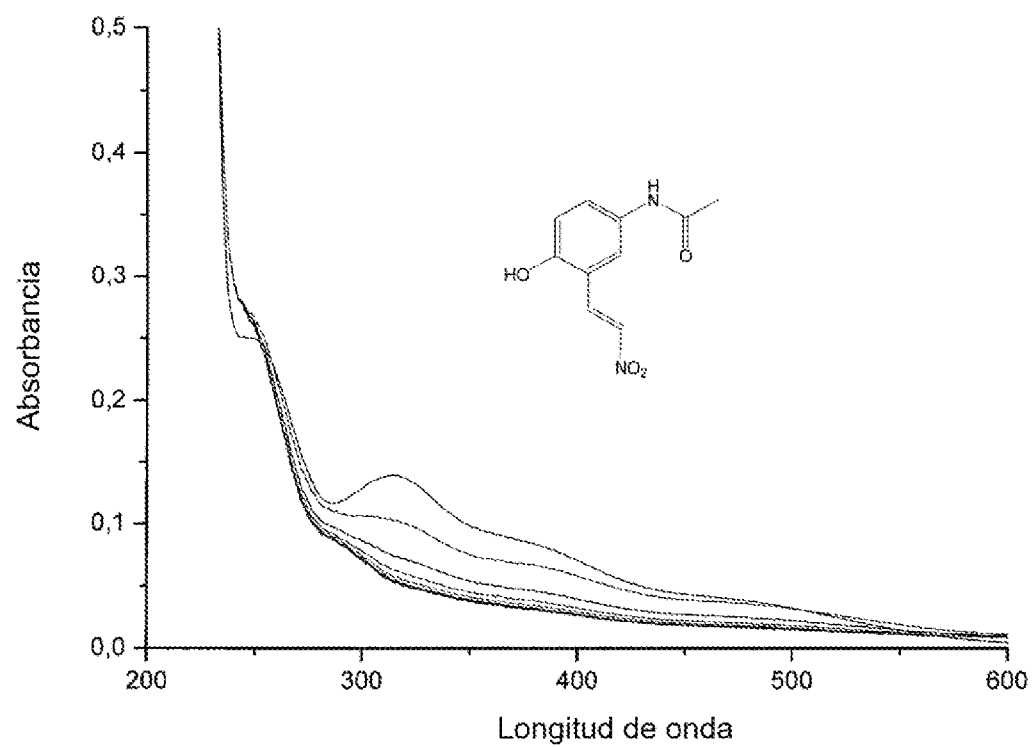


FIG. 1

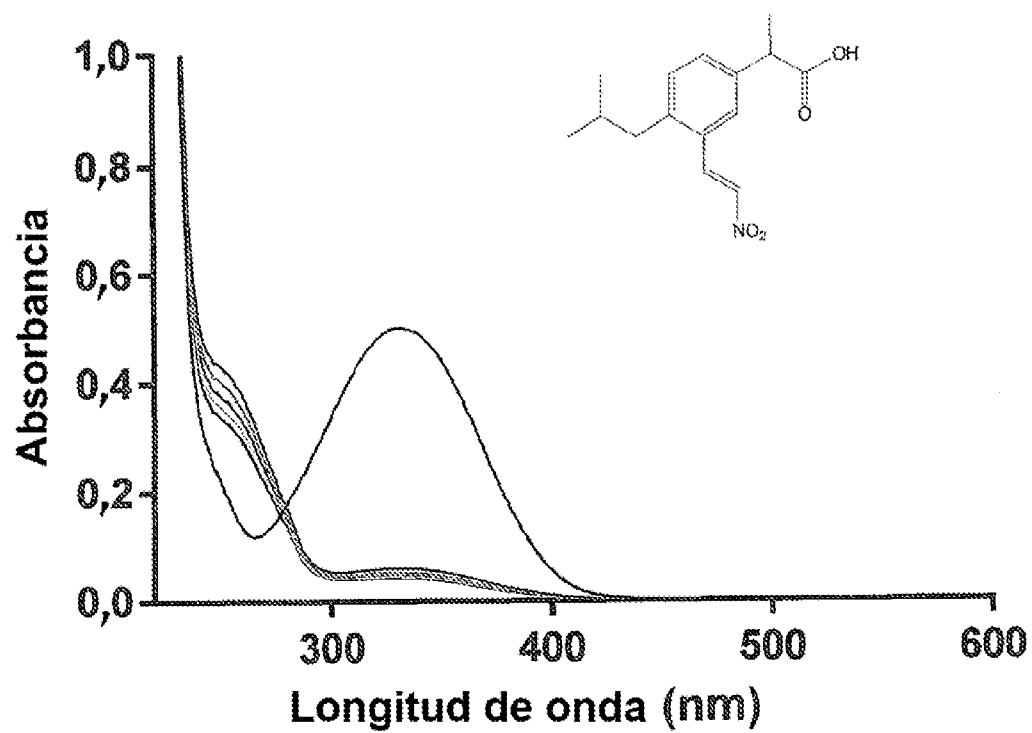


FIG. 2

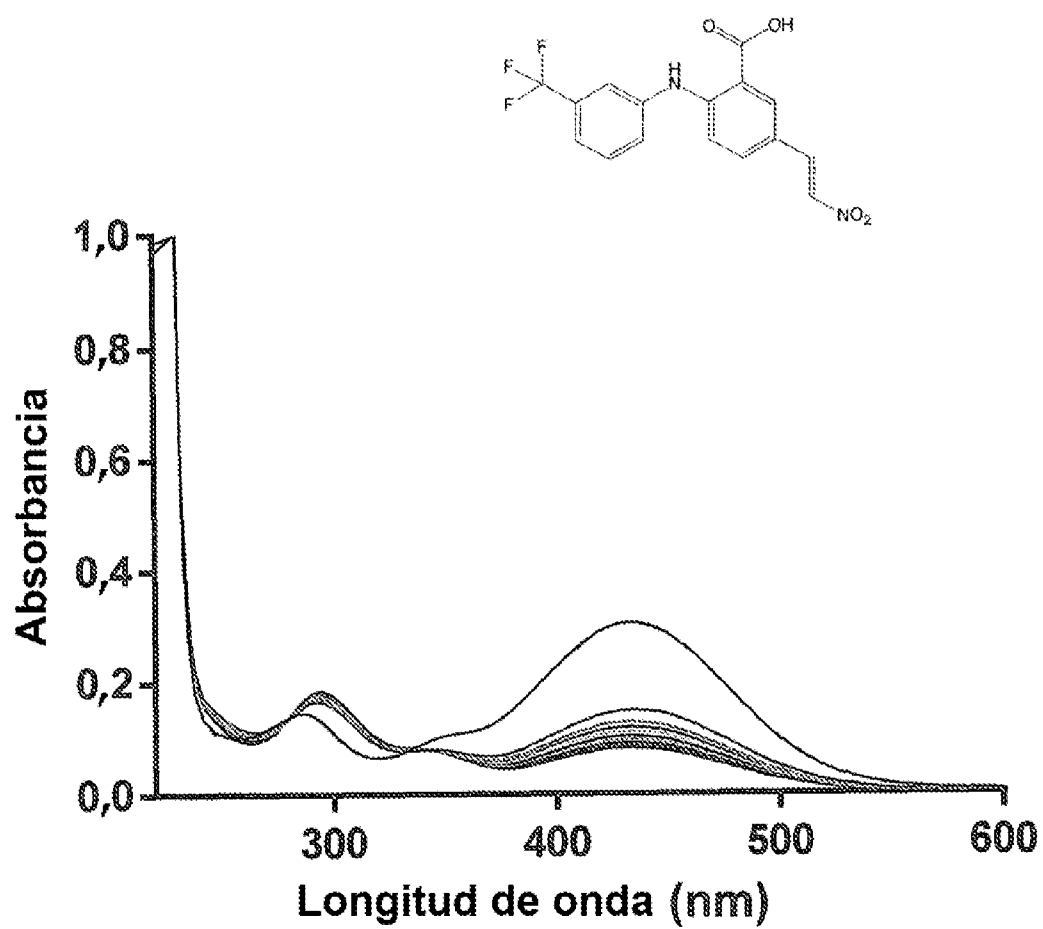


FIG. 3

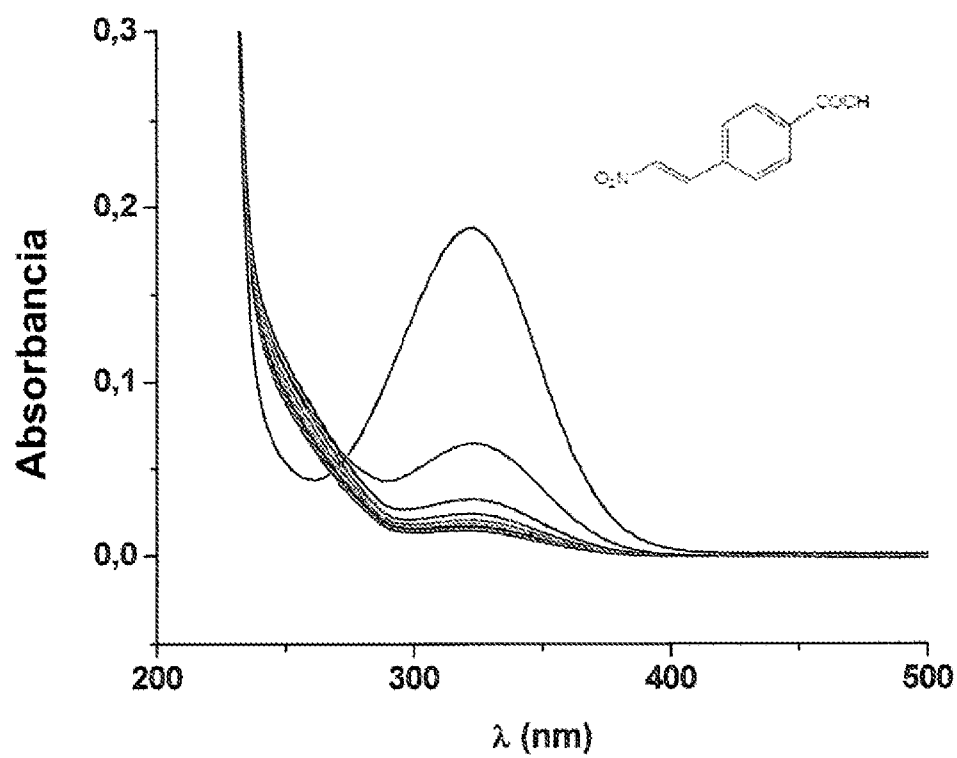


FIG. 4

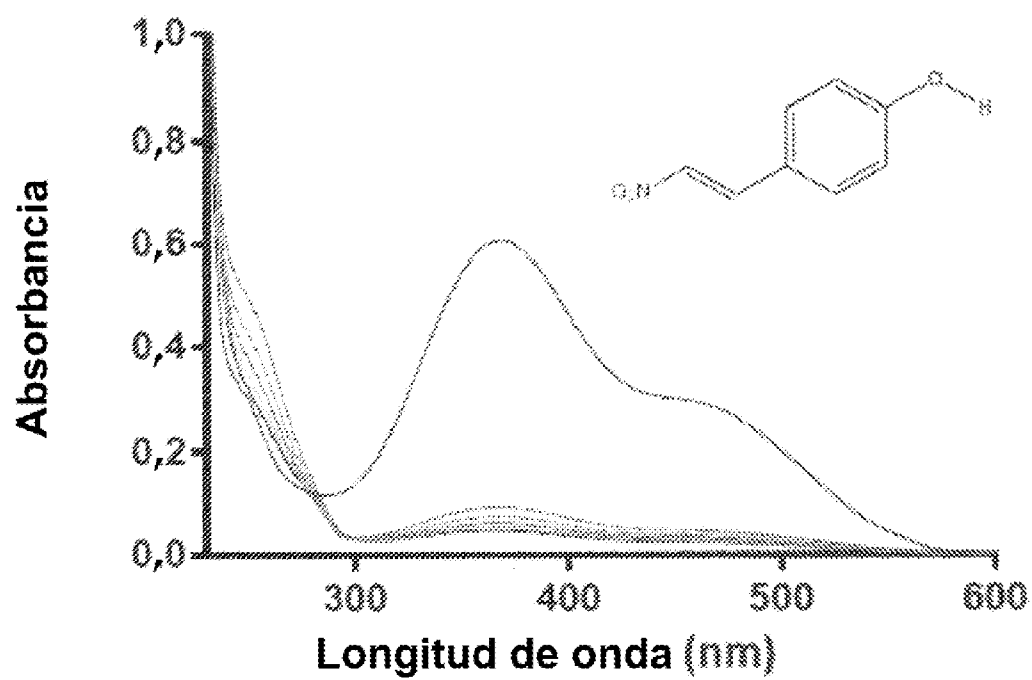


FIG. 5

Liberación de IL-1 β determinada mediante ELISA

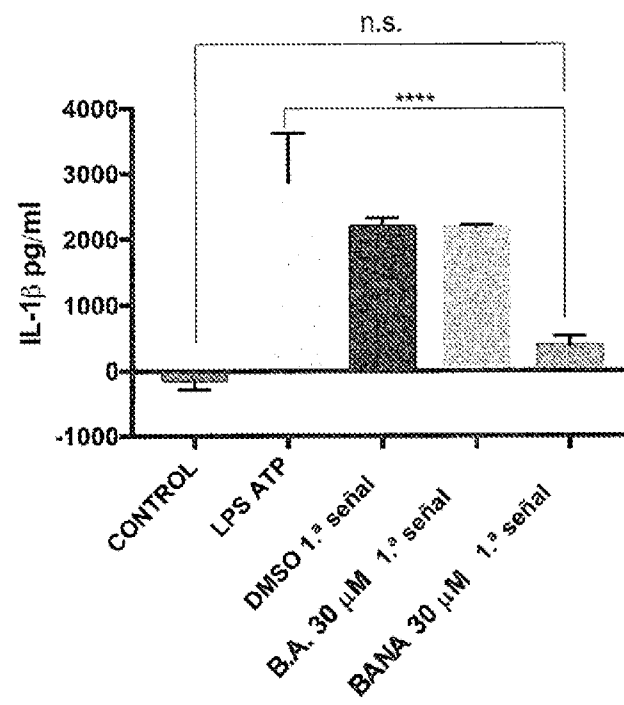


FIG. 6

Liberación de IL-1 β determinada mediante ELISA

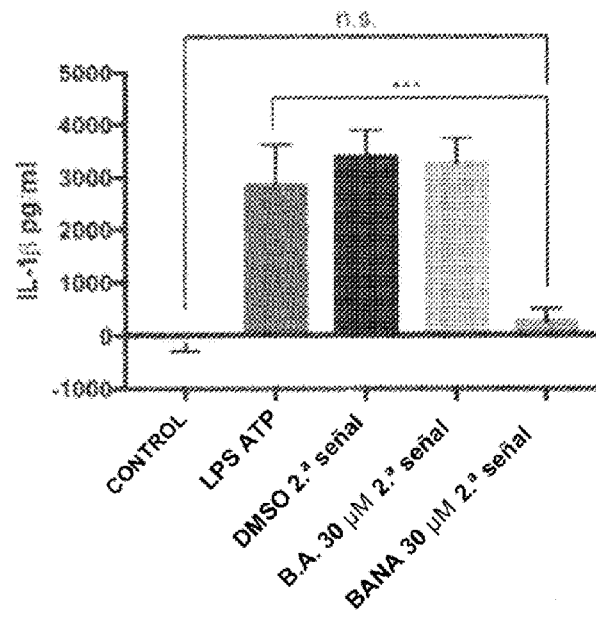


FIG. 7

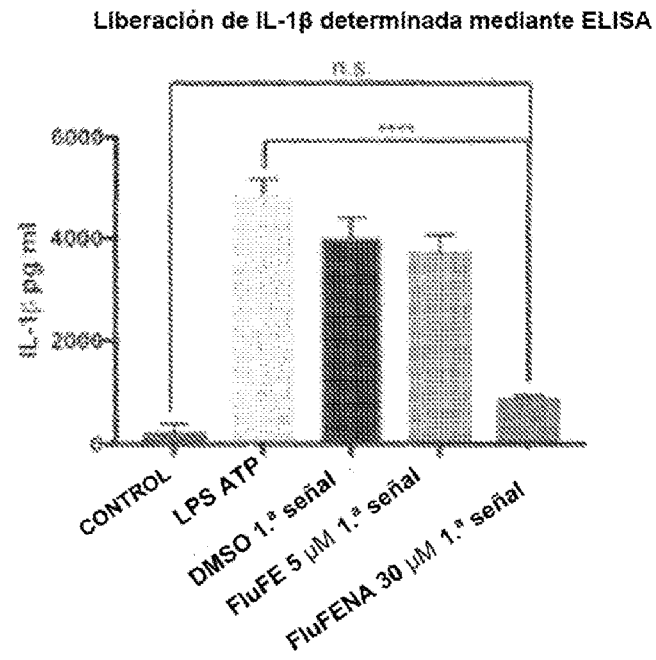


FIG. 8

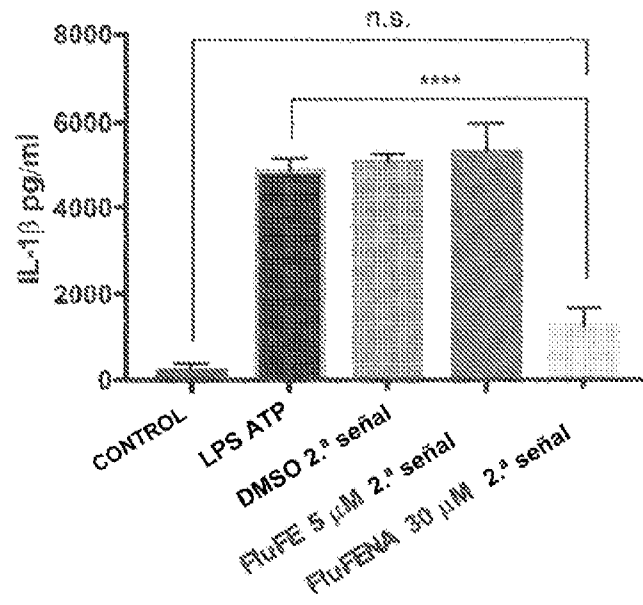


FIG. 9

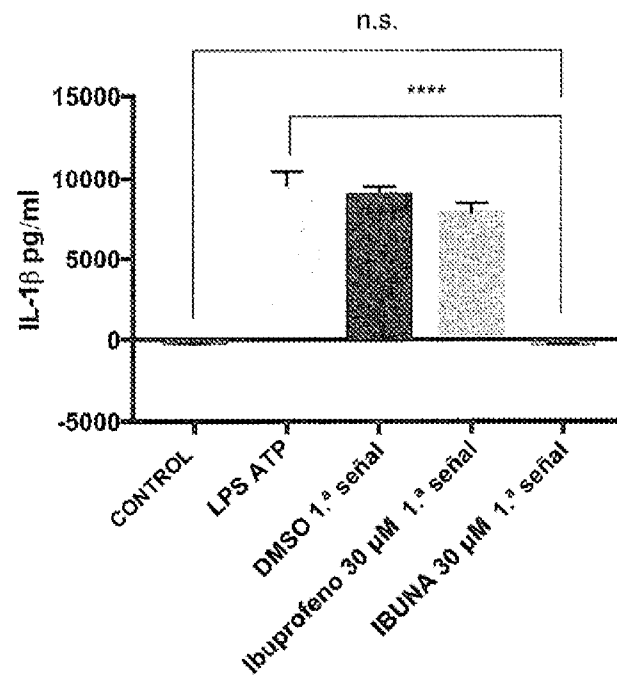


FIG. 10

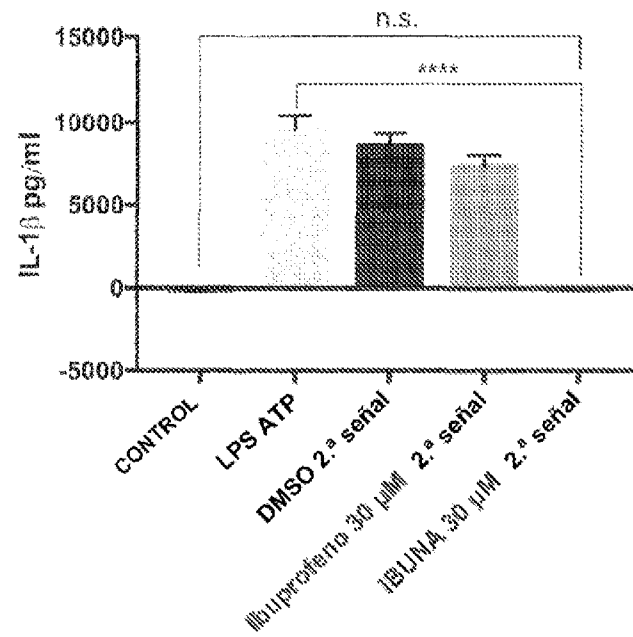


FIG. 11

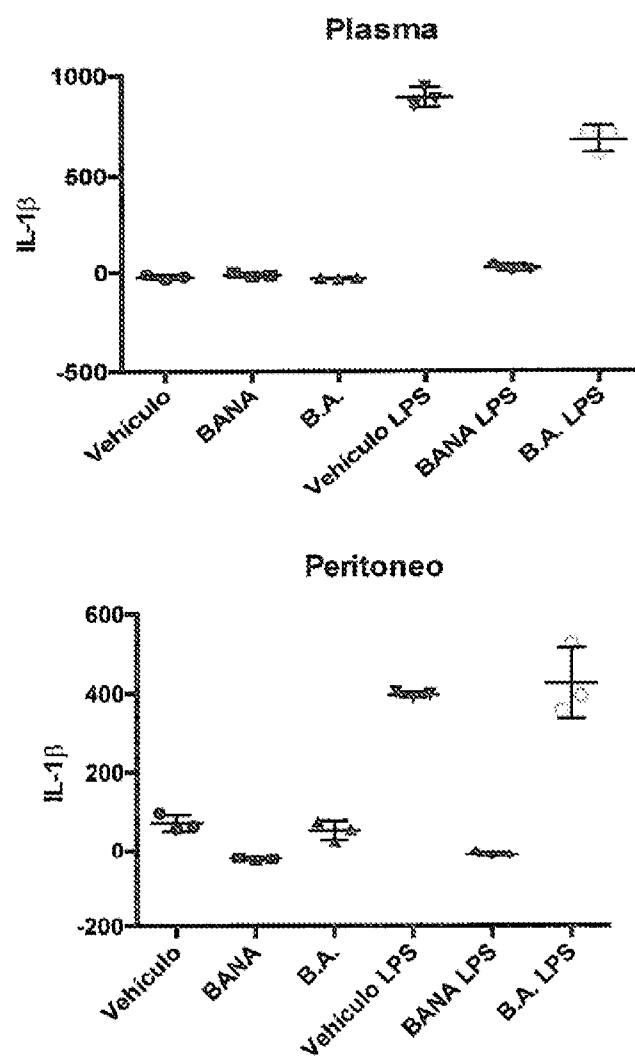


FIG. 12