

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 956 659**

21 Número de solicitud: 202230425

51 Int. Cl.:

**C07C 229/42** (2006.01)

**C07C 229/76** (2006.01)

**A61K 31/196** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**C01F 17/20** (2010.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN

B2

22 Fecha de presentación:

**18.05.2022**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**26.12.2023**

Fecha de modificación de las reivindicaciones:

**22.03.2024**

Fecha de concesión:

**13.11.2024**

45 Fecha de publicación de la concesión:

**20.11.2024**

73 Titular/es:

**UNIVERSIDAD DE GRANADA (55.0%)**  
**Hospital Real. Avda. Hospicio, s/n**  
**18071 Granada (Granada) ES y**  
**UNIVERSIDAD DEL PAÍS VASCO / EUSKAL**  
**HERRIKO UNIBERTSITATEA (45.0%)**

72 Inventor/es:

**RODRÍGUEZ DIÉGUEZ, Antonio;**  
**REYES ZURITA, Fernando;**  
**LUPIÁÑEZ CARA, Juan Antonio;**  
**FERNÁNDEZ LÓPEZ, María Belén;**  
**ROJAS MACÍAS, Sara;**  
**SECO BOTANA, José Manuel;**  
**CEPEDA RUIZ, Javier;**  
**SAN SEBASTIAN LARZABAL, Eider;**  
**ETXENIKE ERRANDONEA, Estitxu y**  
**OYARZABAL EPELDE, Itziar**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

54 Título: **Compuestos de coordinación para su uso en un tratamiento antiinflamatorio**

57 Resumen:

Compuestos de coordinación para su uso en un tratamiento antiinflamatorio.

La presente invención se refiere a compuestos de coordinación, en concreto a compuestos de coordinación de lantánidos que se demuestran útiles como antiinflamatorios. La presente invención se refiere también a unos nuevos compuestos de coordinación de gadolinio.

ES 2 956 659 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 41 LP 24/2015.  
Dentro de los seis meses siguientes a la publicación de la concesión en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial cualquier persona podrá oponerse a la concesión. La oposición deberá dirigirse a la OEPM en escrito motivado y previo pago de la tasa correspondiente (art. 43 LP 24/2015).

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de coordinación para su uso en un tratamiento antiinflamatorio

5 La presente invención se refiere a compuestos de coordinación, en concreto a compuestos de coordinación de lantánidos que se demuestran útiles como antiinflamatorios.

La presente invención se refiere también a unos nuevos compuestos de coordinación de gadolinio.

10

### Antecedentes de la invención

El diclofenaco es un medicamento inhibidor relativamente no selectivo de la ciclooxigenasa y miembro de la familia de los antiinflamatorios no esteroideos. Es un miorrelajante indicado para reducir inflamaciones y como analgésico, pues reduce dolores causados por heridas menores y dolores intensos como los de la artritis. También se puede usar para reducir los cólicos menstruales. Se usa como analgésico y como antiinflamatorio. El diclofenaco es un derivado fenilacético cuyo nombre químico es ácido 2-{2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil}acético y cuya fórmula molecular es  $C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$ .

20

Se han desarrollado moléculas que mejoran la administración del mismo como, por ejemplo, la descrita en la solicitud de patente EP0647451, donde se define un complejo de inclusión de beta ciclodextrinas con sales de diclofenaco.

25 Por otro lado, los compuestos de coordinación consisten en un ion central rodeado por moléculas denominadas ligandos. La aplicación de los complejos metálicos en medicina ha proporcionado una gran variedad de fármacos. En los últimos tiempos ha tenido gran relevancia tanto en el tratamiento de diversas enfermedades, así como en el diagnóstico clínico.

30

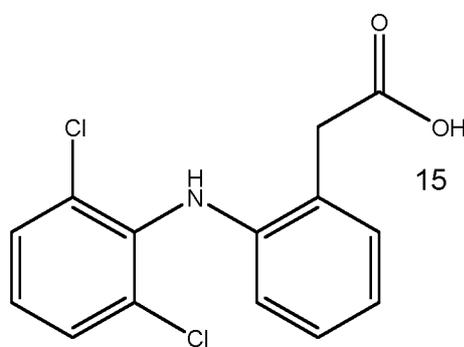
Son conocidos, por ejemplo, por lo descrito en la patente EP2697335, los compuestos de coordinación con lantánidos, europio y terbio y con un ligando de ftalamida. En esta solicitud de patente se definen las propiedades fluorescentes de estos compuestos.

35 Sería conveniente desarrollar nuevos compuestos de coordinación que mejoraran la eficacia del diclofenaco y que pudieran mejorar o ser nuevas opciones a los ya conocidos.

### Descripción de la invención

El diclofenaco es un compuesto orgánico formado por dos anillos de benceno unidos a través de un grupo amino. Uno de los anillos de benceno posee dos átomos de cloro en 5 posiciones orto respecto al grupo amino, mientras que el otro anillo de benceno posee un grupo carboxílico. Es conocido que la molécula de diclofenaco presenta importantes efectos antiinflamatorios sobre una gran variedad de enfermedades.

La estructura química del diclofenaco, que llamaremos Fórmula (I) en la presente invención 10 es la siguiente:



Fórmula (I)

20

A través del grupo carboxilato puede actuar como ligando en compuestos de coordinación. Los compuestos de coordinación son compuestos con un átomo central rodeado de un grupo de moléculas, denominadas ligandos. El enlace entre el átomo central y los ligandos es un enlace covalente coordinado donde el ligando aporta los electrones del enlace y el 25 metal aporta los orbitales donde se alojan los electrones.

Los lantánidos son un grupo de elementos constituido por: lantano, cerio, praseodimio, neodimio, prometio, samario, europio, gadolinio, terbio, disprosio, holmio, erbio, tulio e iterbio. El comportamiento químico de todos los lantánidos es muy similar. El estado de 30 oxidación más relevante es el trivalente. Las pequeñas diferencias entre ellos están relacionadas fundamentalmente con la gradual y continua disminución de tamaño que se produce con el aumento de Z.

En un compuesto de coordinación el lantánido ocuparía la posición central aportando los 35 orbitales para formar el enlace covalente coordinado con los electrones de los ligandos y con los electrones de las moléculas de disolvente que actúen también como ligando.

En la presente invención se han desarrollado compuestos de coordinación basados en lantánidos y ligandos de diclofenaco que mejoran la actividad antiinflamatoria del diclofenaco. Hasta este momento este tipo de compuestos no son conocidos para su uso como medicamento. Por lo tanto, un primer aspecto de la invención se refiere a compuestos de coordinación que comprenden un ion central del grupo de los lantánidos y ligandos de diclofenaco [donde el nombre diclofenaco hace referencia a la molécula tanto en su forma ácida (2-{2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil}acético) como aniónica tras la desprotonación del grupo carboxilato (2-{2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil}acetato) para su uso como medicamento.

10

En la presente invención se han desarrollado unos nuevos compuestos de coordinación basados en gadolinio y diclofenaco, que mejoran la actividad antiinflamatoria del diclofenaco.

Por lo tanto, un segundo aspecto de la invención se refiere a compuestos de coordinación binucleares de gadolinio con ligandos de diclofenaco de fórmula  $[Gd_2(dicl)_6(disolv)_4]$  donde *dicl* se refiere a moléculas de diclofenaco y *disolv* se refiere a moléculas de disolventes.

15

Los compuestos de coordinación de la presente invención pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o solvatos (por ejemplo, hidratos) o como enantiómeros, isómeros, o sales de dichos compuestos estando todas estas formas comprendidas en el ámbito de protección de la presente invención. Los métodos de solvatación son generalmente conocidos en el estado de la técnica.

20

El gadolinio se coordina al diclofenaco a través del grupo carboxilato del diclofenaco. Como resultado, se obtienen compuestos dinucleares en los que los dos átomos de gadolinio se unen a través de los átomos de oxígeno de los grupos carboxilato existentes en el ligando diclofenaco. La carga positiva aportada por estos dos gadolinios se compensa con la coordinación a los mismos de 6 diclofenacos. El resto de las posiciones de coordinación de los átomos de gadolinio están ocupadas por distintas moléculas de disolvente coordinadas en cada uno de los compuestos.

30

El término disolvente se refiere a lo largo de la presente descripción a un disolvente con átomos dadores de electrones con capacidad de coordinarse con el ion central del grupo de los lantánidos.

35

Igualmente, otro aspecto de la invención abarca las composiciones farmacéuticas que

comprenden como ingrediente activo al menos un compuesto de la invención. Dichas composiciones farmacéuticas pueden contener uno o más excipientes y/o sustancias transportadoras.

- 5 Por lo tanto, un nuevo aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y uno o más excipientes y/o sustancias transportadoras.

Los excipientes, sustancias transportadoras y sustancias auxiliares tienen que ser  
10 farmacéutica y farmacológicamente tolerables, de modo que puedan ser combinados con otros componentes de la formulación o preparación y no ejerzan efectos adversos en el organismo tratado. Las composiciones farmacéuticas o formulaciones incluyen aquellas que son adecuadas para la administración oral o parenteral (incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular e intravenosa), aunque la mejor vía de administración depende  
15 del estado del paciente. Las formulaciones pueden ser en forma de dosis sencillas. Las formulaciones se preparan de acuerdo con métodos conocidos en el campo de la farmacología. Las cantidades de sustancias activas para administrarse pueden variar en función de las particularidades de la terapia.

20 Opcionalmente la composición farmacéutica puede comprender otro principio activo. Además del requerimiento de la eficacia terapéutica, que puede necesitar el uso de agentes terapéuticos, pueden existir razones fundamentales adicionales que obligan o recomiendan en gran medida el uso de una combinación de un compuesto de la invención y otro agente terapéutico además de los compuestos de la invención, tal y como en el tratamiento de  
25 enfermedades o afecciones que directa o indirectamente modulan la función de la sustancia.

Otros aspectos de la invención son:

Un procedimiento de la obtención de los compuestos de coordinación binucleares de  
30 gadolinio con ligandos de diclofenaco de fórmula  $[Gd_2(dicl)_6(disolv)_4]$  donde dicl se refiere a moléculas de diclofenaco y disolv se refiere a moléculas de disolventes.

Compuestos de coordinación binucleares de gadolinio con ligandos de diclofenaco de  
fórmula  $[Gd_2(dicl)_6(disolv)_4]$  donde dicl se refiere a moléculas de diclofenaco y disolv se  
35 refiere a moléculas de disolventes para su uso como un medicamento.

**Breve descripción de los dibujos**

La Figura 1 muestra los compuestos de la invención de fórmula 1, 2 y 3.

5 La Figura 2 muestra la inducción de edema en oreja de ratón por efecto del éster de forbol, TPA (12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato) (control). Efecto de los diferentes productos antiinflamatorios (diclofenaco, compuestos de fórmula 1, 2 y 3 de la invención), sobre la inflamación inducida por el TPA en este modelo de oreja de ratón. Se muestran la oreja derecha e izquierda. En la primera fila el control, en la segunda la aplicación de diclofenaco, 10 en la tercera, cuarta y quinta fila el compuesto de fórmula 1, 2, y 3 de la invención respectivamente.

La Figura 3 muestra incrementos en porcentaje de los diferentes parámetros morfológicos tenidos en cuenta en el estudio: incremento de longitud, anchura, superficie (calculada como 15 longitud x anchura), y diámetro del canal auditivo externo. Estos incrementos han sido calculados a partir de las diferencias entre orejas izquierda y derecha en los distintos grupos de ratones (control, diclofenaco, productos 12, 13 y 14 (compuestos de fórmulas 1 a 3 de la invención)). Se muestra la media  $\pm$  desviación cuadrática, para cada uno de estos parámetros (n=4).

20 La Figura 4 muestra incrementos en porcentaje de las medidas estándar realizadas en este tipo de estudios: incremento de grosor, incremento en peso de las orejas completas, e incremento en peso del disco de 6 mm practicado en cada una de las orejas (izquierda y derecha). Estos incrementos han sido calculados a partir de las diferencias entre orejas 25 izquierda y derecha en los distintos grupos de ratones (control, diclofenaco, productos 12, 13 y 14 (que corresponden a los compuestos de fórmulas 1 a 3 de la invención)). Se muestra la media  $\pm$  desviación cuadrática para cada uno de estos parámetros (n=4).

La Figura 5 muestra a la izquierda: concentración de interleuquina-6 (pg/mL) encontrada en 30 las orejas derechas de cada uno de los grupos de animales descritos en el estudio. La Figura 5 muestra a la derecha: porcentaje de inhibición en la expresión de interleuquina-6, calculada a partir de los resultados de concentración en las orejas derechas en cada uno de estos grupos, tomando como referencia la expresión de interleuquina-6 en el grupo control. Se muestra la media  $\pm$  desviación cuadrática para cada uno de estos valores (n=4).

35 La Figura 6 muestra a la izquierda: incrementos en la concentración de interleuquina-6

(pg/mL) calculados a partir de las diferencias entre orejas izquierda y derecha en los distintos grupos de ratones (control, productos 11 (diclofenaco), productos 12, 13 y 14 (que corresponden a los compuestos de fórmulas 1 a 3 de la invención)). La Figura 6 muestra a la derecha: porcentaje de inhibición en la expresión de interleuquina-6, calculada a partir de los incrementos de concentración encontrados entre las orejas izquierda y derecha en cada uno de estos grupos, tomando como referencia el incremento en la expresión de interleuquina-6 entre orejas izquierda y derecha del grupo control. Se muestra la media  $\pm$  desviación cuadrática, para cada uno de estos parámetros (n=4).

La Figura 7 muestra el efecto de los compuestos, productos 11 (diclofenaco), productos 12, 13 y 14 (que corresponden a los compuestos de fórmulas 1 a 3 de la invención), sobre la proliferación celular en macrófagos de ratón, RAW 264. Tras el tratamiento durante 72h en un rango de 0 a 100  $\mu$ g/mL. IC<sub>20</sub>, IC<sub>50</sub>, e IC<sub>80</sub> son las concentraciones requeridas para la inhibición del crecimiento de un 20%, 50% y 80%.

La Figura 8 muestra el efecto de los compuestos, productos 11 (diclofenaco), productos 12, 13 y 14), (que corresponden a los compuestos de fórmulas 1 a 3 de la invención), sobre la liberación de nitritos en macrófagos de ratón, RAW 264. Tras activar el proceso inflamatorio por incubación con LPS durante 24 h, los compuestos fueron incubados durante 48h a las concentraciones de IC<sub>50</sub>,  $\frac{3}{4}$ ·IC<sub>50</sub>,  $\frac{1}{2}$ ·IC<sub>50</sub>,  $\frac{1}{4}$ ·IC<sub>50</sub>,  $\frac{1}{8}$ ·IC<sub>50</sub>. Los datos representan la media  $\pm$  D.S. de al menos dos experimentos independientes por triplicado.

La Figura 9 muestra curvas sigmoidales del efecto de los compuestos sobre la liberación de nitritos en macrófagos de ratón, RAW 264. (a) Curvas correspondientes a los compuestos 11 (diclofenaco) (azul), 12 (compuesto de fórmula 1 de la invención) (rosa), 13 (compuesto de fórmula 2 de la invención) (naranja) y 14 (compuesto de fórmula 3 de la invención) (rojo), puede observarse que las curvas correspondientes a los compuestos de coordinación quedan por debajo que la correspondiente al ligando, compuesto 11 (diclofenaco). (b) Curva correspondiente al compuesto 11 (diclofenaco), donde puede observarse las interpolaciones de las concentraciones de IC<sub>50</sub> de los compuestos ensayados.

La Figura 10 muestra la inhibición de los compuestos sobre el ligando 11, diclofenaco, se produce a la concentración donde este incremento es máximo (Figura 10).

**Descripción de una realización preferida**

En un primer aspecto de la invención se describen compuestos de coordinación que comprenden un ion central del grupo de los lantánidos y ligandos de diclofenaco para su uso como medicamento.

- 5 En una materialización particular del primer aspecto de la invención, los compuestos de coordinación que comprenden un ion central del grupo de los lantánidos con valencia 3 y como ligandos de moléculas de diclofenaco o disolvente, se describen por la fórmula  $[Ln_n(dicl)_m(disolv)_q]$ , donde Ln, es un lantánido, dicl es diclofenaco y disolv un disolvente con átomos dadores de electrones con capacidad de coordinarse con el ion central del grupo de los lantánidos, donde q es un número entero entre 0 y 6 y cuando n es 1 y la valencia del lantánido es 3 y, por lo tanto, m es 3 y cuando n es 2 m es 6.

En una materialización preferente el disolvente se selecciona entre: agua, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, terbutanol, cloroformo, tolueno, acetonitrilo, éter dietílico, acetato de etilo, hexano, ciclohexano, diclorometano, N-N-dimetilformamida y/o dimetilsulfóxido.

En una materialización preferente el compuesto presenta la fórmula  $[Ln_2(dicl)_6(disolv)_4]$ .

- 20 De manera particular el lantánido es gadolinio. En otra materialización particular el compuesto es  $[Gd_2(dicl)_6(disolv)_4]$ .

Finalmente, en una materialización particular el compuesto de coordinación que comprende un ion central del grupo de los lantánidos y ligandos de moléculas de diclofenaco se selecciona entre:  $[Gd_2(dicl)_6(H_2O)_4]$ ,  $[Gd_2(dicl)_6(MeOH)_2(H_2O)_2]$  y  $[Gd_2(dicl)_6(EtOH)_2(H_2O)_2]$ .

De manera particular el medicamento es un antiinflamatorio.

Los compuestos de coordinación de la invención pueden utilizarse en el tratamiento de enfermedades que involucran la activación de procesos inflamatorios como artritis, artritis reumatoide, polimiositis, dermatomiositis, osteoartritis, dolor dental y manejo del dolor en diferentes tipos de enfermedades y situaciones de dolor, como cálculos renales, postoperatorio, dolor traumático, dolor menstrual o en migrañas agudas. El diclofenaco también ha demostrado ser útil para el dolor crónico asociado con el cáncer, si la inflamación también está presente.

Por ello en una materialización de la invención ésta se refiere a los compuestos definidos para su uso en el tratamiento de una enfermedad y/o condición seleccionada entre: artritis, artritis reumatoide, polimiositis, dermatomiositis, osteoartritis, dolor dental, cálculos renales, posoperatorio, dolor traumático, dolor menstrual, migrañas agudas, o dolor crónico asociado con el cáncer.

El término “*tratamiento*” o “*tratar*” en el contexto de este documento se refiere a la administración de un compuesto o una composición según la invención para prevenir, mejorar o eliminar una enfermedad, condición patológica o uno o más síntomas asociados con dicha enfermedad o condición en un mamífero, preferentemente en un ser humano. “*Tratamiento*” también abarca la prevención, mejora o eliminación de las secuelas fisiológicas de la enfermedad. Concretamente, el concepto “*tratar*” se puede interpretar como:

- (i) Evitar que se produzca la enfermedad o la condición patológica en un mamífero;
- (ii) Inhibir la enfermedad o condición patológica, es decir, detener su desarrollo;
- (iii) Aliviar la enfermedad o la condición patológica;
- (iv) Estabilizar la enfermedad o la condición patológica.

Un segundo aspecto de la invención se refiere a compuestos de coordinación binucleares de gadolinio con ligandos de diclofenaco de fórmula  $[Gd_2(dicl)_6(disolv)_4]$  donde *dicl* se refiere a moléculas de diclofenaco y *disolv* se refiere a moléculas de disolventes.

Los compuestos propuestos mejoran la actividad antiinflamatoria del diclofenaco, y además emplean gadolinio como metal rodeado por cuatro moléculas de diclofenaco.

De manera particular los compuestos de fórmula  $[Gd_2(dicl)_6(disolv)_4]$  se seleccionan entre:  $[Gd_2(dicl)_6(H_2O)_4]$ ,  $[Gd_2(dicl)_6(MeOH)_2(H_2O)_2]$  y/o  $[Gd_2(dicl)_6(EtOH)_2(H_2O)_2]$ .

Básicamente los tres compuestos consisten en unidades dinucleares en las que los dos átomos de gadolinio se unen a través de los grupos carboxilato existentes en el ligando diclofenaco. La carga positiva aportada por estos dos gadolinios se compensa con la coordinación a los mismos de 6 diclofenacos. La Figura 1 muestra estos tres compuestos identificados con 1,  $[Gd_2(dicl)_6(H_2O)_4]$ , 2,  $[Gd_2(dicl)_6(MeOH)_2(H_2O)_2]$  y 3,  $[Gd_2(dicl)_6(EtOH)_2(H_2O)_2]$ .

En los siguientes ejemplos se describe la mejora de la actividad antiinflamatoria en los

compuestos de la invención frente al diclofenaco.

## EJEMPLOS

### 5 Ejemplo 1

#### **Estudios “*in vivo*”. Modelo de inflamación en edema de oreja de ratón**

Se determinaron *in vivo* los efectos antiinflamatorios de los compuestos mediante el modelo  
 10 de inflamación aguda en edema inducido sobre oreja de ratón. Este estudio se llevó a cabo  
 en ratones BL/6J macho de 8 semanas de edad, alimentados *ab libitum* con dieta estándar a  
 22 °C y 70% de humedad, en ciclos de 12 h de luz/oscuridad. En este modelo, la inflamación  
 fue inducida por TPA (12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato). Este éster de forbol tiene  
 importantes propiedades biológicas, siendo la más notable la capacidad para actuar como  
 15 promotor tumoral a través de la activación de la proteína quinasa C.

El número de animales por cada grupo puede calcularse a partir del tamaño dado según el  
 método llamado '*resource equation*' el cual propone un valor del grado de libertad (E) en el  
 análisis de la varianza (ANOVA), de entre 10 y 20. Si E es menor de 10 la adición de  
 20 animales aumentará la posibilidad de obtener un resultado significativo, pero si es más de  
 20, aunque se añadan más animales no se aumentará la posibilidad de aumentar la  
 significancia. Para un E=20;  $E = (n \times 6) - 6$ ;  $n = (20 + 6) / 6$ ;  $n = 4 \sim 5$ . Teniendo en cuenta que se  
 realizan ensayos bioquímicos y de microscopía, el número de animales por grupo ha sido  
 $n = 4 \cdot 2$ , siendo el número total de animales  $n = 8$  (animales/grupo)  $\cdot 4$  (grupos) = 32 animales.

25

Este proyecto fue diseñado de acuerdo con la normativa actual de experimentación animal y  
 los principios de Reemplazo, Reducción y Refinamiento del bienestar animal.

#### **Inflamación aguda**

30

Los tratamientos se realizaron en varios grupos de animales, todos ellos recibieron los  
 diferentes tratamientos diluidos en 20 µL de acetona (vehiculizante) sobre ambas superficies  
 de las orejas, en la oreja izquierda (columna izquierda en la Figura 2), solo recibieron el  
 vehículo, mientras que en la oreja derecha (columna derecha en la Figura 2) se realizaron  
 35 los siguientes tratamientos: Todos los animales fueron tratados con TPA 2,5 µg/oreja, sobre  
 la oreja derecha. El grupo control (primera fila en la Figura 2) no recibió ningún otro

tratamiento adicional, el primer grupo (segunda fila en la Figura 2) recibió el tratamiento con el antiinflamatorio comercial diclofenaco a 0,5 mg/oreja que fue utilizado como estándar. Los grupos tratados, uno por compuesto, compuestos 1-3 de la invención (tercera a quinta fila de la Figura 2), recibieron los diferentes inhibidores a la misma concentración, estos 5 tratamientos se realizaron a las 0h, 6h, 18h, e inmediatamente después se realizó el tratamiento con TPA, en cada uno de los tiempos mencionados. 6h tras finalizar el último tratamiento los animales fueron sacrificados por dislocación cervical. A continuación, se tomaron, tanto la oreja izquierda (control negativo, tratado solo con el vehiculizante) como derecha (tratada con TPA y/o con los diferentes inhibidores), de cada animal. Sobre estos 10 tejidos se realizaron una serie de medidas morfológicas (longitud, anchura, grosor, diámetro del canal auditivo externo, y peso), que se detallan a continuación.

Finalmente se practicó un disco de 6 mm de diámetro en ambas orejas, el cual también fue pesado. Las medidas de longitud fueron realizadas con un calibre digital de precisión y los 15 pesos se tomaron de manera individual en balanza digital de precisión.

La formación del edema se determinó por el incremento de peso de la oreja derecha con respecto a la izquierda. Además, se compararon el resto de las medidas morfológicas descritas anteriormente entre ambas orejas. La inhibición de la inflamación se expresó como 20 porcentaje de inhibición del edema. Estos datos fueron comparados con los obtenidos en los ratones control positivo, tratados exclusivamente con TPA, con el objetivo de determinar la efectividad de los productos como antiinflamatorios (Figuras 3 y 4).

Los resultados mostraron la clara inducción de edema en respuesta al tratamiento con TPA, 25 inducción que se observó con gran notoriedad en todas las medidas morfológicas tomadas. Suponiendo aproximadamente un incremento de entre el 20% al 40%, entre las orejas derecha e izquierda, en prácticamente en cada uno de los parámetros medidos. Así se observó un incremento del 25% en la anchura de la oreja ( $23,97 \pm 2,6 \%$ ), mientras que en el caso de la longitud este incremento fue de solo un 5% ( $4,18 \pm 2,6 \%$ ), se observó un 30 incremento del 30% ( $29,15 \pm 4,1 \%$ ) en la superficie de la misma y en el diámetro del canal 30 auditivo externo ( $27,81 \pm 5,8 \%$ ), del 40% ( $39,44 \pm 4,2 \%$ ) en el grosor, de un 120% ( $117,74 \pm 32,28 \%$ ) de incremento en el peso total, y un incremento de un 40% ( $37,42 \pm 5,6 \%$ ) en el peso del disco de 6 mm practicado. Este efecto también pudo observarse de forma visual en el fenotipo que presentó la oreja derecha del animal (Figura 2).

35 Mientras que el tratamiento con diclofenaco redujo notablemente estos incrementos. No

habiendo cambio en la longitud de la oreja derecha con respecto a la izquierda ( $-6,01 \pm 2,53$ ). Siendo de tan solo un 5% en los que se refiere a la anchura de la oreja ( $5,83 \pm 0,71$  %), la superficie de la misma ( $2,51 \pm 3,1$  %), o incremento en el diámetro del canal auditivo externo ( $2,34 \pm 3,5$  %). El incremento en el grosor de la oreja fue de un 10% ( $13,35 \pm 2,9$  %),  
5 siendo el incremento en el peso total de un 40% ( $33,61 \pm 10,10$  %), y del peso del disco de 6 mm de un 20% ( $17,84 \pm 4,9$  %).

Con respecto al compuesto de fórmula 1 de la invención, no se observaron incrementos: cambio en longitud ( $-5,35 \pm 3,53$  %), anchura ( $-1,08 \pm 2,87$  %), superficie ( $-4,90 \pm 2,97$  %),  
10 diámetro ( $0,47 \pm 1,85$  %), e incluso se observaron incrementos negativos, como en el caso del incremento de grosor de la oreja derecha con respecto a la izquierda ( $-14,43 \pm 2,41$  %). Esto quiere decir que la oreja izquierda presentó mayores dimensiones que la oreja derecha, este efecto puede ser debido a la acetona que, aunque es utilizada como vehiculizante, produce vasodilatación local, la cual puede ser inhibida por el compuesto de fórmula 1 de la  
15 invención. Además, aunque el tratamiento con TPA es local y la respuesta pro-inflamatoria inducida así se supone, ciertas moléculas mediadoras en el proceso de inflamación pueden producir efectos más generalizados. La inhibición de la respuesta inflamatoria en la oreja derecha por el compuesto de fórmula 1 de la invención, podría explicar los incrementos negativos observados con respecto a la oreja izquierda en algunos de los parámetros  
20 medidos. En relación al incremento en peso, éste fue de tan solo un 10% ( $11,17 \pm 5,90$  %). Al igual que el peso del disco de 6 mm ( $10,97 \pm 1,62$  %), siendo este valor el menor observado en dicho parámetro.

En respuesta al compuesto de fórmula 2 de la invención, también se observó la inhibición  
25 del edema inducido por el TPA, aunque con valores de inhibición mayores a los producidos por el diclofenaco, aunque menores a los vistos en respuesta al compuesto de fórmula 1 de la invención. No observándose cambios entre orejas derecha e izquierda, en el incremento de anchura ( $-0,01 \pm 1,3$  %) y en el diámetro del canal auditivo externo ( $0,10 \pm 3,07$  %). Ligeros incrementos fueron observados en la longitud ( $2,06 \pm 0,35$  %), superficie ( $3,19 \pm$   
30  $1,90$  %) y grosor ( $4,01 \pm 1,52$  %). En este caso el incremento en peso fue de un 10% ( $12,46 \pm 5,80$  %), y el incremento en el peso del disco de 6 mm ( $17,04 \pm 2,34$  %).

Finalmente, con respecto al compuesto de fórmula 3 de la invención, se obtuvieron valores de inhibición parecidos a los obtenidos por el compuesto de fórmula 2 de la invención,  
35 aunque mayores en el caso de los incrementos de anchura ( $8,71 \pm 4,31$  %) y superficie ( $6,11 \pm 3,74$  %). No observándose cambios entre orejas derecha e izquierda, en los

incrementos de longitud ( $-4,00 \pm 3,14$  %), diámetro ( $-0,59 \pm 3,5$  %), y grosor ( $-3,56 \pm 2,50$  %). El incremento en peso de la oreja derecha completa respecto de la izquierda fue de un 15% ( $14,74 \pm 4,35$  %), mientras que el incremento en el peso del disco de 6 mm fue entorno a un 10% ( $11,69 \pm 6,61$  %).

5

En función de los resultados obtenidos se concluyó que todos los compuestos ensayados presentan un claro efecto antiinflamatorio sobre el edema inducido por TPA en oreja de ratón. Siendo este efecto más acentuado para el compuesto de fórmula 1 de la invención, como muestran los resultados en los parámetros: incremento de superficie, incremento de grosor, e incremento en peso del disco de 6 mm. En el resto de parámetros considerados, los resultados obtenidos son parecidos entre los compuestos de fórmula 1-3 de la invención. Aunque todos ellos presentan un alto grado de inhibición del edema inducido, como puede observarse en los parámetros: incremento de grosor, e incremento en peso de la oreja completa, significativamente mayor al observado en el tratamiento con el diclofenaco.

15

#### **Niveles de citoquinas**

Tras la activación del proceso de inflamación, se inducen proteínas claves mediadoras de este proceso, como son las citoquinas: TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, e IL-12; así como proteínas responsables de la cascada del ácido araquidónico: fosfolipasa A<sub>2</sub>, ciclo-oxigenasa-2 (COX-2) y la 5-lipo-oxigenasa, que finalmente concluyen en la síntesis de prostaglandinas (PGE<sub>2</sub> y leucotrienos).

20

En este caso se analizaron los niveles de concentración de interleuquina-6 como marcador de inflamación, en los diferentes grupos de animales mencionados en el primer apartado. En resumen, todos los grupos fueron tratados con TPA 2,5  $\mu$ g/oreja, sobre la oreja derecha, el grupo control no recibió ningún tratamiento adicional. Los grupos tratados, recibieron los diferentes inhibidores a la concentración de 0,5 mg de compuesto por oreja siendo tratados a continuación con TPA a las 0h, 6h, 18h. 6h tras finalizar el último tratamiento los animales fueron sacrificados por dislocación cervical. A continuación, las muestras fueron almacenadas a -80 °C.

25

30

Tras lavar las muestras de tejido con PBS frío, fueron homogenizadas a una concentración de tejido al 10%, 10 g de tejido por cada 100 mL de tampón de homogenización (PBS, PMSF 0,1 M, BSA 0,5%, EDTA 10 mM, leupeptina 5  $\mu$ g/mL). Siendo congeladas a -20 °C durante una noche, a continuación, se realizaron dos ciclos de congelación-descongelación, para romper las membranas celulares. Los homogenizados fueron centrifugados a 5000 xg,

35

durante 5 minutos. Finalmente, los sobrenadantes fueron retirados y ensayados inmediatamente para determinar la concentración en citoquinas. La concentración de interleukina-6 fue determinada por los servicios técnicos de la Universidad de Granada, mediante la técnica ELISA, utilizando el kit 'ELISA Kit FOR Interleukin-6' (E0079m, EIAab Science Co., Wuhan, China).

Los resultados encontrados en las orejas derechas de cada grupo de animales mostraron la evidente inducción en la expresión de interleukina-6 en respuesta al tratamiento con TPA, alcanzando un valor de concentración de  $430,59 \pm 32,76$  pg/mL, en el grupo de ratones control (Figura 5, izquierda). Esta concentración fue inhibida en un 35% ( $36,07 \pm 1,38$  %) en respuesta al tratamiento con diclofenaco (compuesto 11), inhibiciones similares en la producción de citoquina fueron observadas en respuesta a los tratamientos con los productos 13 (compuesto de fórmula 2 de la invención) ( $31,58 \pm 9,50$  %) y 14 ( $36,67 \pm 3,73$  %) (Figura 5, derecha). Sin embargo, en respuesta al tratamiento con el compuesto 12 (compuesto de fórmula 1 de la invención), la inhibición en la producción de citoquina-6 observada fue de aproximadamente el 50% ( $47,48 \pm 0,85$  %), siendo significativamente mayor a la encontrada en respuesta al tratamiento con diclofenaco (Figura 5, derecha).

Por otro lado, si comparamos las concentraciones de interleukina-6 entre las orejas derecha e izquierda dentro de cada grupo de animales, puede observarse, al igual que en el análisis anterior, la clara inducción de inflamación en el grupo control, con un incremento en la concentración de interleukina-6 de  $91,84 \pm 20,23$  pg/mL en la oreja derecha respecto de la izquierda (Figura 6, izquierda). En el resto de los grupos tratados con los diferentes inhibidores, incluyendo el diclofenaco no se observó incremento entre orejas derechas e izquierdas, si no una clara disminución en la concentración de interleukina-6 entre ambos tejidos (Figura 6, derecha).

Así esta disminución en la concentración de interleukina-6 entre orejas izquierda y derecha, fue de un 200% en el tratamiento con diclofenaco ( $197,68 \pm 13,17$  %). Siendo un 20% superior tras el tratamiento con el producto 12 ( $218,82 \pm 11,72$  %), y de más de un 330% tras el tratamiento con el producto 14 ( $329,40 \pm 48,23$  %). Este efecto de inhibición en la producción de interleukina-6 entre ambas orejas, también fue observado en respuesta al tratamiento con el producto 13 (compuesto de fórmula 2 de la invención), aunque en este caso la inhibición obtenida fue de un 160%, algo menor a la conseguida por el diclofenaco.

Se puede concluir, por tanto, que con respecto a la producción de interleukina-6, que el producto 12 (compuesto de fórmula 1 de la invención) es claramente más efectivo que el diclofenaco, inhibiendo la producción de esta citoquina en un 15% más que la acción del

diclofenaco. Alcanzando un 20% más de inhibición entre orejas izquierda y derecha, con respecto al grupo control. Por otro lado, los productos 13 y 14 (compuestos de fórmula 2 y 3 de la invención) también producen la inhibición en la expresión de interleuquina-6, aunque en este caso esta inhibición es similar a la producida por el diclofenaco. Sin embargo, el producto 14 (compuesto de fórmula 3 de la invención) produce un 230% más de inhibición entre las orejas izquierda y derecha, que el diclofenaco.

### Ejemplo 2. Ensayos mezclas estequiométricas

Para determinar si los compuestos son más efectivos que las mezclas estequiométricas de ligando y metal, se realizó el ensayo de Griess sobre las siguientes mezclas: E1 (diclofenaco, Gd(III); 2:1), E2 (diclofenaco, Gd(III); 1:2), E3 (diclofenaco, Gd(NO<sub>3</sub>); 1:1). Se determinó la concentración de nitritos utilizando concentraciones crecientes de las mezclas, del mismo rango que las utilizadas en los ensayos con los compuestos. Estas concentraciones fueron 83,8, 62,8, 42,0, 20,9, 10,5 µg/mL.

Los resultados encontrados muestran que las mezclas estequiométricas poseen una inhibición del proceso de inducción de óxido en respuesta a LPS, próxima a la encontrada para el diclofenaco, incluso algo menor que éste. Siendo la media en la producción de nitritos de un 25%, 1,5 veces superior a la encontrada para el diclofenaco (16%), y 12,5 veces superior a la media encontrada para los compuestos 12, 13, y 14 (compuestos de fórmula 1 a 3 de la invención) (2%). Estos datos corresponden a la concentración más alta ensayada, 83,8 µg/mL.

Lo que indica que a esta concentración las mezclas estequiométricas solo son capaces de inhibir el proceso inflamatorio desencadenado por el LPS en un 75%, mientras que a esta concentración la inhibición producida por los compuestos es de un 99,8%, siendo por tanto en el caso de las mezclas un 26% menor. Finalmente, los resultados mostraron una mayor producción de nitritos, si las concentraciones de las mezclas consideradas son menores (Tabla 1).

**Tabla 1.** Porcentaje de producción de nitritos con respecto al control positivo, en macrófagos de ratón, RAW 264. Tras ser tratadas con LPS durante 24 h, las mezclas estequiométricas fueron incubadas durante 48h a las concentraciones indicadas. Los datos representan la media ± D.S. de al menos dos experimentos independientes por triplicado.

Mezcla	83,8 µg/mL	62,8 µg/mL	42,0 µg/mL	20,9 µg/mL	10,5 µg/mL
E1	26,99 ± 0,71	36,42 ± 1,38	58,66 ± 0,01	88,31 ± 1,42	114,70 ± 4,62
E2	22,72 ± 0,36	34,28 ± 2,38	49,36 ± 1,07	76,50 ± 1,07	104,40 ± 6,40
E3	24,48 ± 1,42	29,38 ± 0,48	47,85 ± 1,07	66,70 ± 0,71	103,39 ± 0,01

Por lo tanto, podemos concluir que los compuestos de la invención presentan mejor efecto antiinflamatorio que las distintas mezclas estequiométricas analizadas.

### Ejemplo 3

5

Se ensayó el comportamiento como antiinflamatorios de los compuestos diclofenaco y los compuestos, 12, 13 y 14 (compuestos de fórmula 1-3 de la invención), sobre macrófagos de ratón RAW 264, que presentan una elevada respuesta inflamatoria al ser tratados con lipopolisacárido bacteriano (LPS). Siendo el compuesto diclofenaco el ligando y los compuestos 12, 13 y 14 compuestos organometálicos del mismo (compuestos de fórmula 1-3 de la invención). En primer lugar, se determinó la citotoxicidad de estos compuestos, asegurando que el rango de concentraciones utilizadas en el ensayo de actividad antiinflamatoria eran sub-citotóxicas. La citotoxicidad fue determinada mediante el ensayo con MTT (metil tetrazolio), que es transformado en los peroxisomas de células viables a formazán. Las concentraciones de IC<sub>50</sub> fueron calculadas por interpolación no lineal con el programa SigmaPlot®.

Los resultados mostraron que los compuestos 12, 13 y 14 (compuestos de fórmula 1-3 de la invención) son menos citotóxicos que el diclofenaco (Figura 7). Con una concentración de inhibición del crecimiento celular del 50%, IC<sub>50</sub>, de 70,14 ± 1,1 µg/mL para el ligando, diclofenaco, y concentraciones de IC<sub>50</sub> de 84,67 ± 9,1 µg/mL para el compuesto 12 (compuesto de fórmula 1 de la invención), 82,84 ± 8,8 µg/mL para el compuesto 13 (compuesto de fórmula 2 de la invención), y 83,80 ± 9,4 para el compuesto 14 (compuesto de fórmula 3 de la invención). A partir de estos resultados se tomaron las concentraciones de IC<sub>50</sub> como límites del rango de concentraciones ensayados en la respuesta antiinflamatoria. A partir de estos datos, los valores de concentraciones utilizados en la determinación de la respuesta antiinflamatoria fueron: IC<sub>50</sub>, ¾ IC<sub>50</sub>, ½ IC<sub>50</sub>, ¼ IC<sub>50</sub>, ⅛ IC<sub>50</sub>.

Durante la respuesta inflamatoria se produce la liberación de óxido nítrico, NO, como intermediario o segundo mensajero. Este óxido nítrico es sintetizado por la óxido nítrico sintasa inducible, enzima activada durante el proceso inflamatorio. Los macrófagos RAW

30

264 son un modelo especialmente indicado en la determinación de la respuesta inflamatoria por la elevada producción de NO liberado durante la misma.

La respuesta antiinflamatoria se analizó midiendo la concentración de nitritos presentes en el medio de cultivo, tras tratar los macrófagos RAW, con LPS y los diferentes compuestos a las concentraciones anteriormente mencionadas. Esta concentración de nitritos es directamente proporcional a la concentración de óxido nítrico liberado. En primer lugar, se incubaron los macrófagos con LPS durante 24h, con el objetivo de inducir la respuesta inflamatoria, a continuación se adicionaron los compuestos en las concentraciones descritas, siendo incubados durante 48h y 72h. La determinación de nitritos fue realizada mediante el ensayo de Griess, midiendo la absorbancia a 548 nm.

Los resultados mostraron un mayor efecto antiinflamatorio por parte de los compuestos 12, 13 y 14 (compuestos de la invención de fórmula 1-3), que en el caso del ligando diclofenaco (Figura 8). Siendo un 2% la producción de nítrico en respuesta a estos compuestos con respecto al control positivo, a la concentración de  $IC_{50}$ , 7 veces menor que la conseguida por el diclofenaco (16 %). Lo que supone una inhibición del 99,8% en la producción de nítrico, un 15% mayor que la conseguida por el diclofenaco, a esta concentración.

A la concentración de  $\frac{3}{4} IC_{50}$ , la producción de nítrico disminuyó hasta un 7% con respecto al control positivo, 6 veces más baja que la conseguida por el diclofenaco (40%). Lo que supone una inhibición del 95% en la producción de nítrico, siendo un 33% mayor que la conseguida por el diclofenaco. A la concentración de  $\frac{1}{2} IC_{50}$  la producción de nítrico disminuyó hasta un 50% con respecto al control positivo, mientras que el diclofenaco no tuvo efecto alguno a esta concentración, alcanzándose por tanto una inhibición del 50% en la producción de nítrico, en respuesta a los compuestos. A las concentraciones de  $\frac{1}{4} IC_{50}$  y  $\frac{1}{8} IC_{50}$ , ninguno de los compuestos produjo efecto de inhibición sobre la producción de óxido nítrico.

A continuación, se calculó la concentración de cada compuesto que produce el 50% de inhibición en la generación de óxido nítrico,  $IC_{50-NO}$  de inhibición (no confundir con la  $IC_{50}$  de citotoxicidad), mediante regresión no lineal con el programa SigmaPlot®. Los resultados fueron  $52,02 \pm 0,26 \mu\text{g/mL}$  para el diclofenaco,  $42,89 \pm 1,91 \mu\text{g/mL}$  para el compuesto 12 (compuesto de fórmula 1 de la invención),  $41,84 \pm 1,01 \mu\text{g/mL}$  para el compuesto 13 (compuesto de fórmula 2 de la invención), y  $39,23 \pm 1,59 \mu\text{g/mL}$  para el compuesto 14 (compuesto de fórmula 3). Estos resultados muestran un mayor efecto antiinflamatorio para los compuestos 12, 13, y 14 (compuesto de la invención de fórmula 1-3), con respecto al diclofenaco (Figura 9a). De forma que a la concentración de  $IC_{50-NO}$  del compuesto diclofenaco, la inhibición producida por los compuestos 12, 13 y 14 (compuesto de la

invención de fórmula 1-3), es prácticamente del 85%. Mientras que a las concentraciones de  $IC_{50}$  de inhibición de estos compuestos, el diclofenaco no presenta capacidad de inhibición (Figura 9b).

5 Con el objetivo de determinar a qué concentración los compuestos 12, 13, y 14 (productos de fórmula 1-3 de la invención) producen un máximo de inhibición del proceso inflamatorio sobre el ligando 11 (diclofenaco), se determinó el incremento entre las sigmoidales representadas en la gráfica de la Figura 9a. La máxima inhibición de los compuestos sobre el ligando 11 se produce a la concentración donde este incremento es máximo (Figura 10). Los resultados encontrados muestran que a la concentración de 48  $\mu\text{g/mL}$ , la inhibición en la producción de nítrico por parte de los compuestos es de un 73%, mientras que el compuesto 10 11 (diclofenaco), no produce efecto alguno. Por tanto, a esta concentración los compuestos 12, 13, y 14 (compuestos de la invención de fórmula 1-3), son 73 veces más efectivos que el compuesto 11 (diclofenaco).

Se puede concluir, por tanto, que la mayor capacidad de inhibición en la producción de óxido nítrico se consigue, para todos los compuestos a la concentración de  $IC_{50}$ . Pero dado que esta concentración es citotóxica, se utilizará como referencia la concentración sub-citotóxica,  $\frac{3}{4} \cdot IC_{50}$ . A esta concentración la inhibición en la generación de nítrico producida por el compuesto 11, diclofenaco, fue de un 56,4%, la inhibición producida por el compuesto 12, (compuesto de fórmula 1 de la invención) fue de un 94,7%, la inhibición producida por el compuesto 13 (compuesto de fórmula 2 de la invención) fue de un 94,9%, y la inhibición producida por el compuesto 14 (compuesto de fórmula 3 de la invención) fue de un 94,7%. Finalmente, a la concentración de 48  $\mu\text{g/mL}$ , los compuestos 12, 13 y 14, (compuestos de fórmula 1-3 de la invención han demostrado ser un 72,82%, un 72,48% y un 74,29%, más efectivos que el compuesto 11 (diclofenaco), que no produjo efecto, a esta concentración.

25

## REIVINDICACIONES

1. Compuestos de coordinación que comprenden un ion central del grupo de los lantánidos y ligandos de diclofenaco para su uso como medicamento caracterizado porque los
- 5 compuestos de coordinación que comprenden un ion central del grupo de los lantánidos de valencia 3 y ligandos de moléculas de diclofenaco se describen por la fórmula  $[Ln_n(dicl)_m(disolv)_q]$ , donde  $Ln$ , es un lantánido,  $dicl$  es diclofenaco y  $disolv$  es un disolvente con átomos dadores de electrones con capacidad de coordinarse con el ion central del grupo de los lantánidos, donde  $q$  es un número entero entre 0 y 6  $n$  es 2 y  $m$  es 6.
- 10
2. Compuestos de coordinación según la reivindicación 1 caracterizado porque el disolvente se selecciona entre: agua, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, terbutanol, cloroformo, tolueno, acetonitrilo, éter dietílico, acetato de etilo, hexano, ciclohexano, diclorometano, N-N-dimetilformamida y/o dimetilsulfóxido .
- 15
3. Compuesto según alguna de las reivindicaciones 1 a 2 caracterizada porque el lantánido es gadolinio.
4. Compuesto según alguna de las reivindicaciones 1 a 3 caracterizado porque el
- 20 compuesto es  $[Gd_2(dicl)_6(disolv)_4]$ .
5. Compuesto de coordinación según la reivindicación 4 caracterizado porque se selecciona entre:  $[Gd_2(dicl)_6(H_2O)_4]$ ,  $[Gd_2(dicl)_6(MeOH)_2(H_2O)_2]$  y  $[Gd_2(dicl)_6(EtOH)_2(H_2O)_2]$ .
- 25
6. Compuesto de coordinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 caracterizado porque el medicamento es un antiinflamatorio.
7. Compuestos de coordinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento de una enfermedad y/o condición seleccionada entre: artritis, artritis
- 30 reumatoide, polimiositis, dermatomiositis, osteoartritis, dolor dental, cálculos renales, posoperatorio, dolor traumático, dolor menstrual, migrañas agudas, o dolor crónico asociado con el cáncer.
8. Compuestos de coordinación binucleares de gadolinio con ligandos de diclofenaco de
- 35 fórmula  $[Gd_2(dicl)_6(disolv)_4]$  donde  $dicl$  se refiere a moléculas de diclofenaco y  $disolv$  se refiere a moléculas de disolventes con átomos dadores de electrones con capacidad de

coordinarse Gd.

9. Compuesto según reivindicación 8 seleccionada entre:  $[\text{Gd}_2(\text{dicl})_6(\text{H}_2\text{O})_4]$ ,  $[\text{Gd}_2(\text{dicl})_6(\text{MeOH})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$  y  $[\text{Gd}_2(\text{dicl})_6(\text{EtOH})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ .

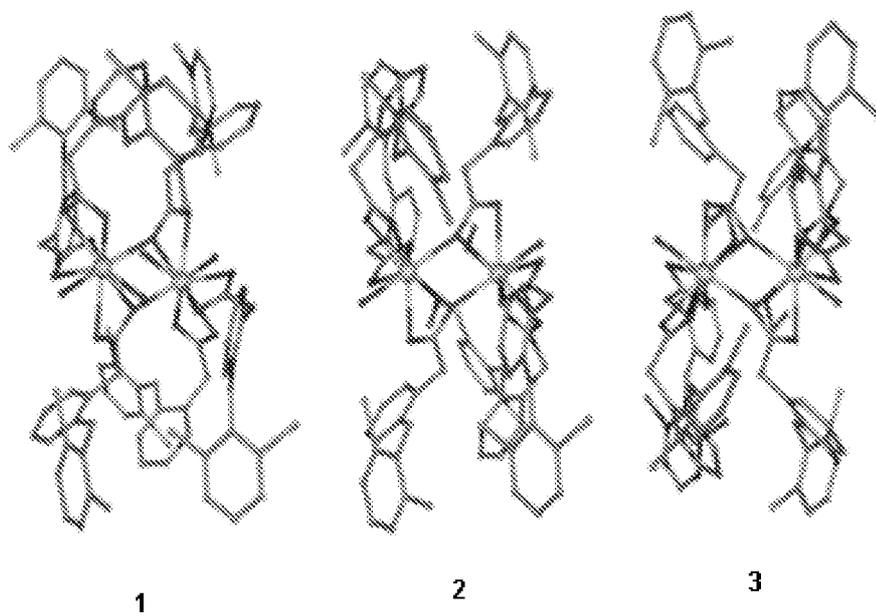
5

10. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según las reivindicaciones 8 o 9 y uno o más excipientes y/o sustancias transportadoras.

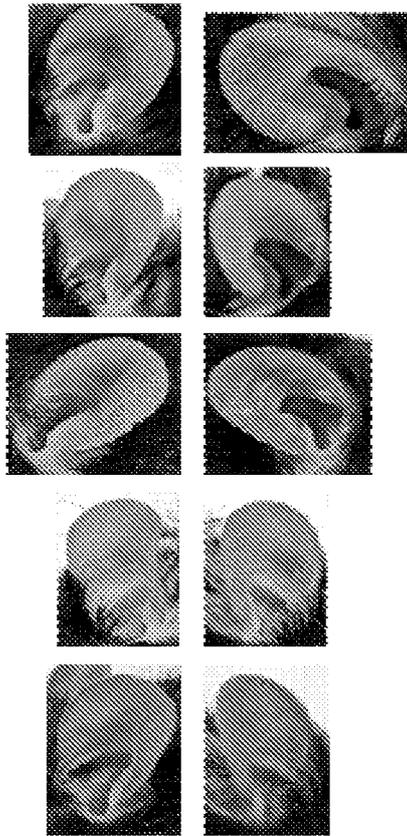
10 11. Compuesto seleccionado entre:  $[\text{Gd}_2(\text{dicl})_6(\text{H}_2\text{O})_4]$ ,  $[\text{Gd}_2(\text{dicl})_6(\text{MeOH})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$  y  $[\text{Gd}_2(\text{dicl})_6(\text{EtOH})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$  para su uso como medicamento.

12. Compuesto seleccionado entre:  $[\text{Gd}_2(\text{dicl})_6(\text{H}_2\text{O})_4]$ ,  $[\text{Gd}_2(\text{dicl})_6(\text{MeOH})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$  y  $[\text{Gd}_2(\text{dicl})_6(\text{EtOH})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$  para su uso como tratamiento terapéutico.

15 13. Compuesto seleccionado entre:  $[\text{Gd}_2(\text{dicl})_6(\text{H}_2\text{O})_4]$ ,  $[\text{Gd}_2(\text{dicl})_6(\text{MeOH})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$  y  $[\text{Gd}_2(\text{dicl})_6(\text{EtOH})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$  según reivindicación 12 caracterizado porque tratamiento terapéutico es un tratamiento: antiinflamatorio.



**FIG. 1**



**FIG. 2**

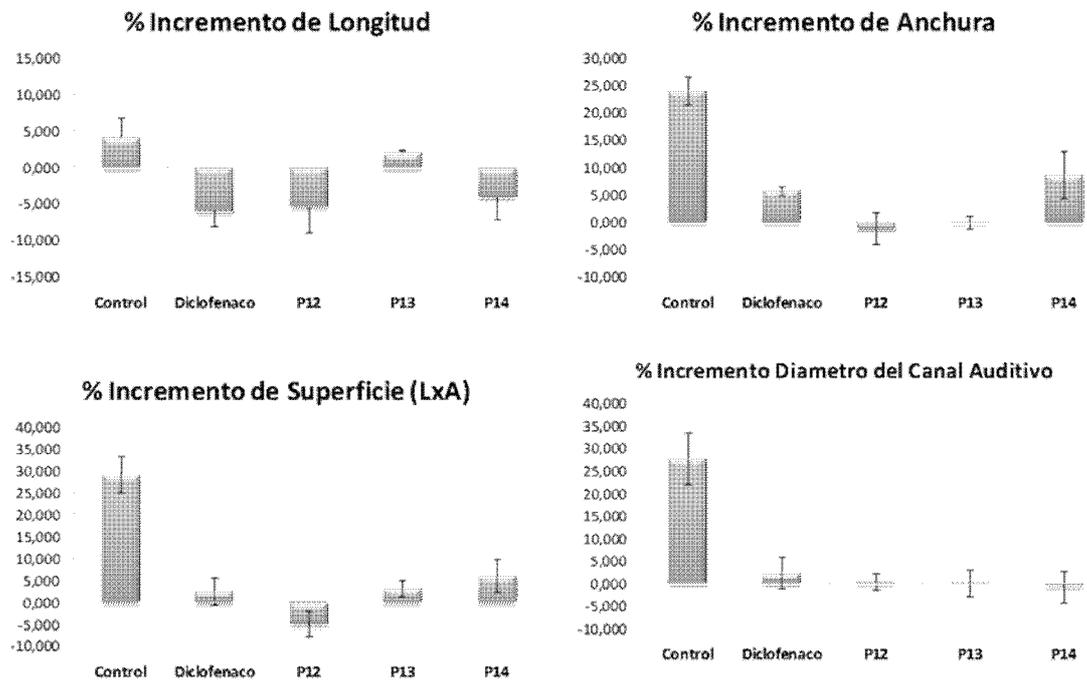


FIG. 3

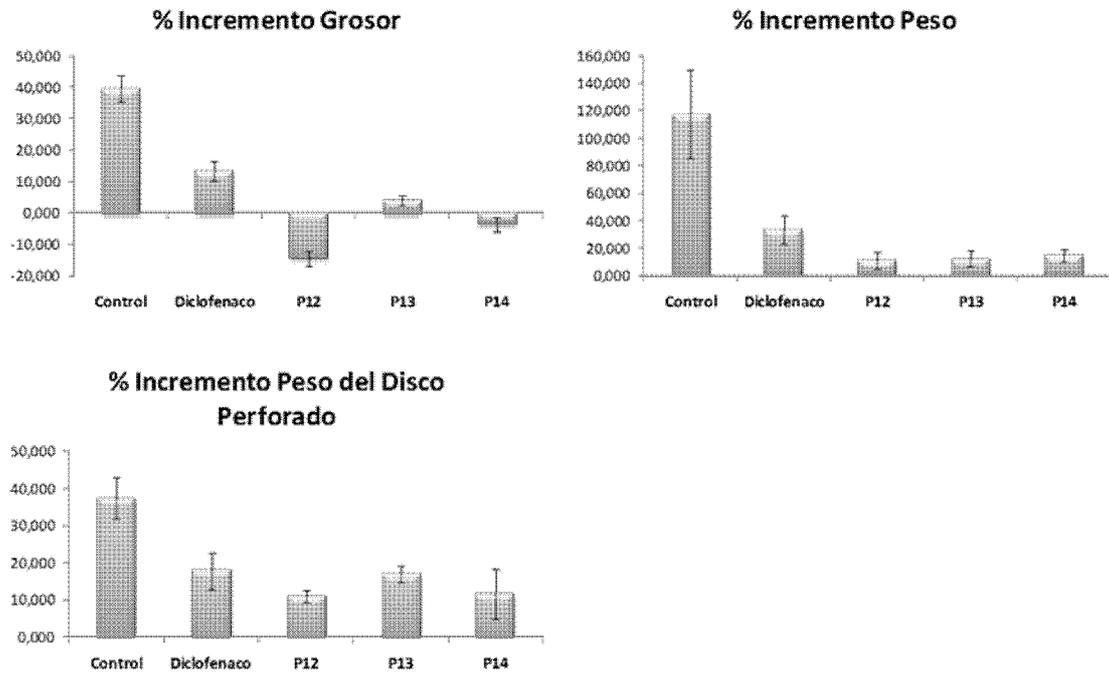


FIG. 4

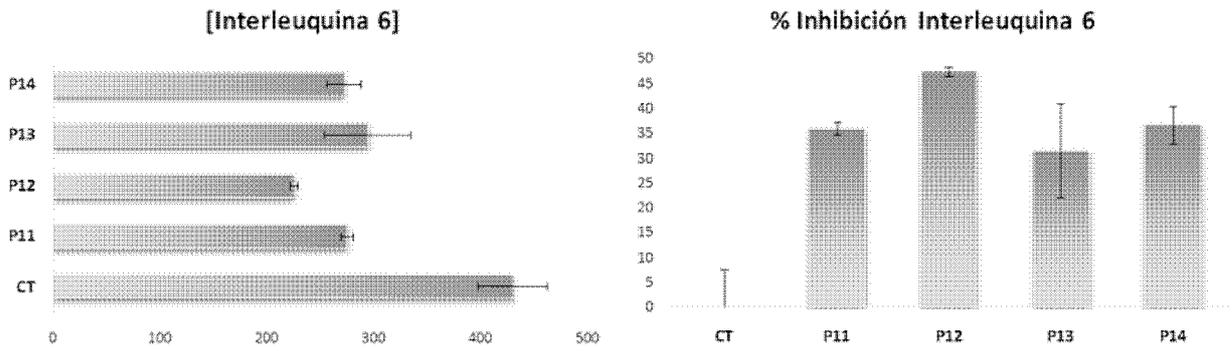


FIG. 5

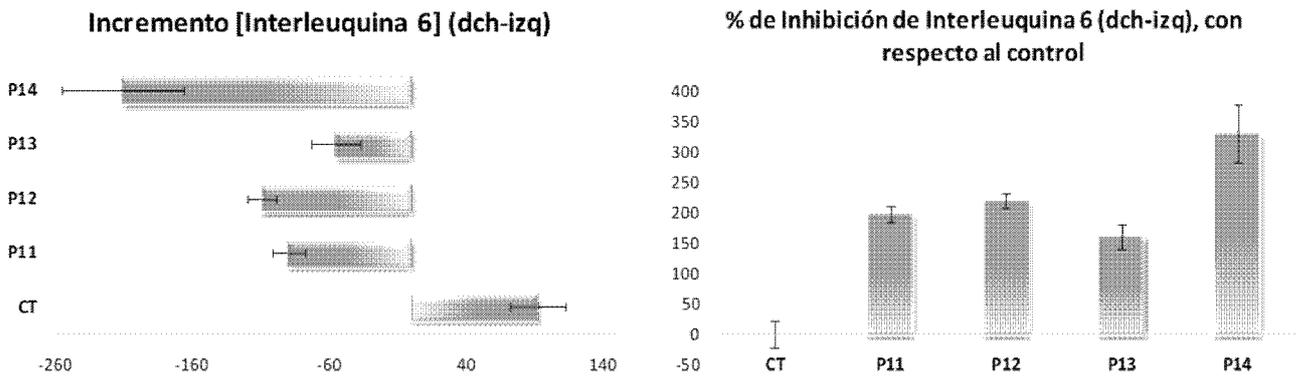


FIG. 6

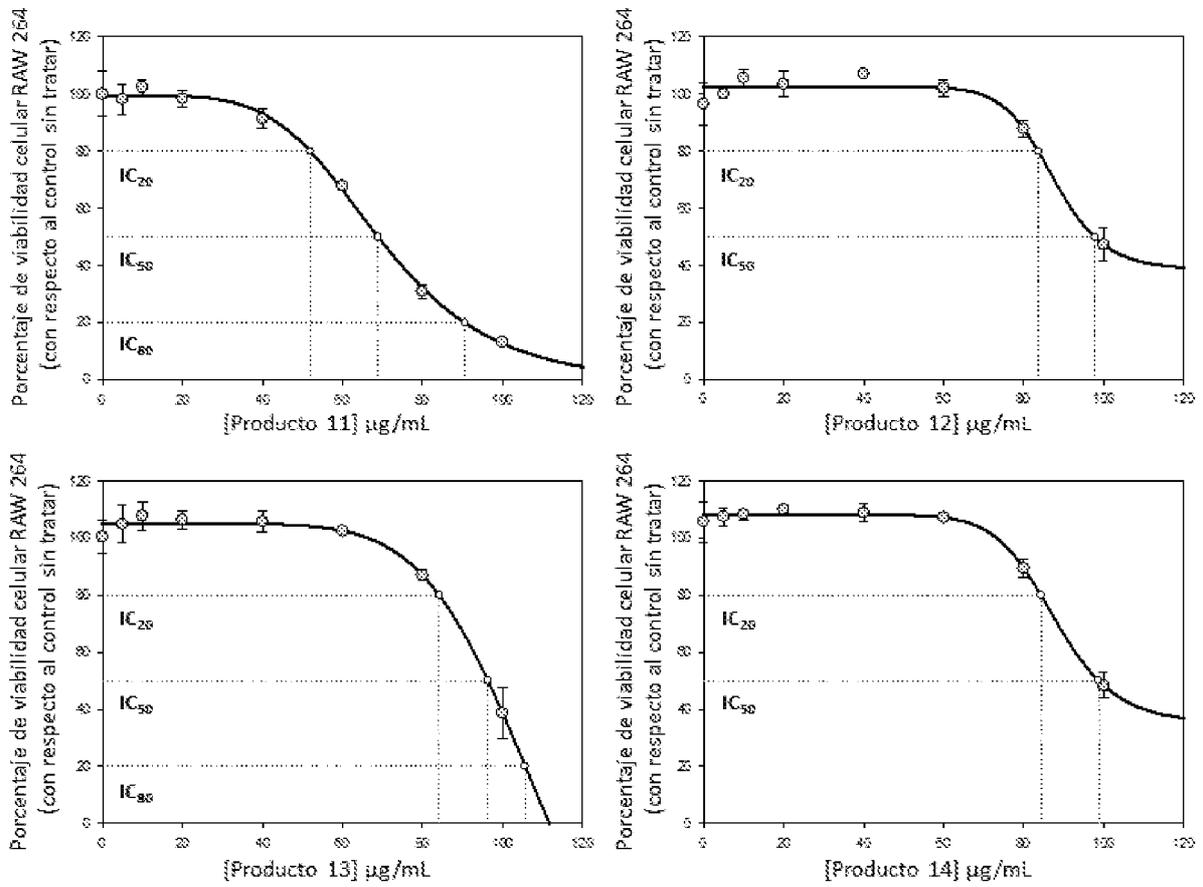


FIG. 7

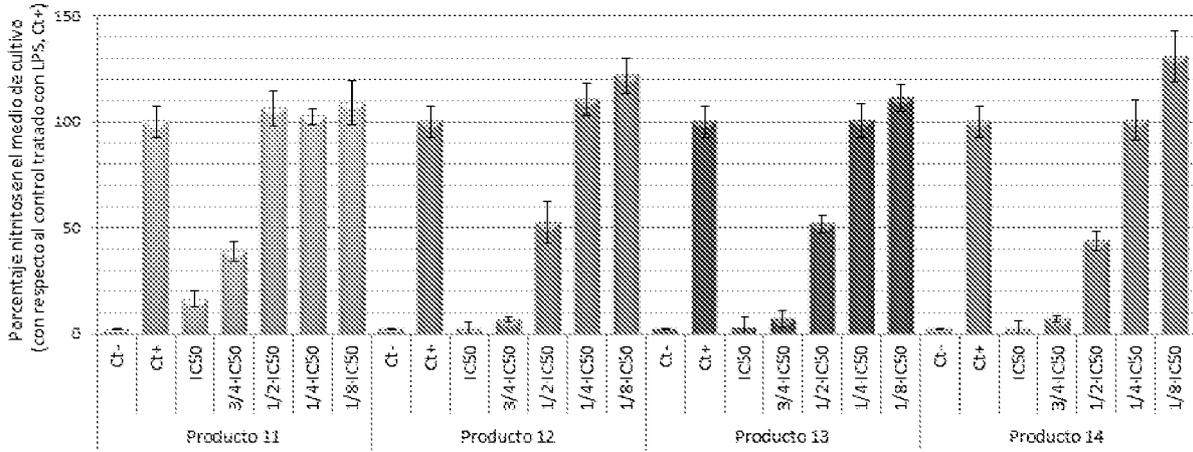


FIG. 8

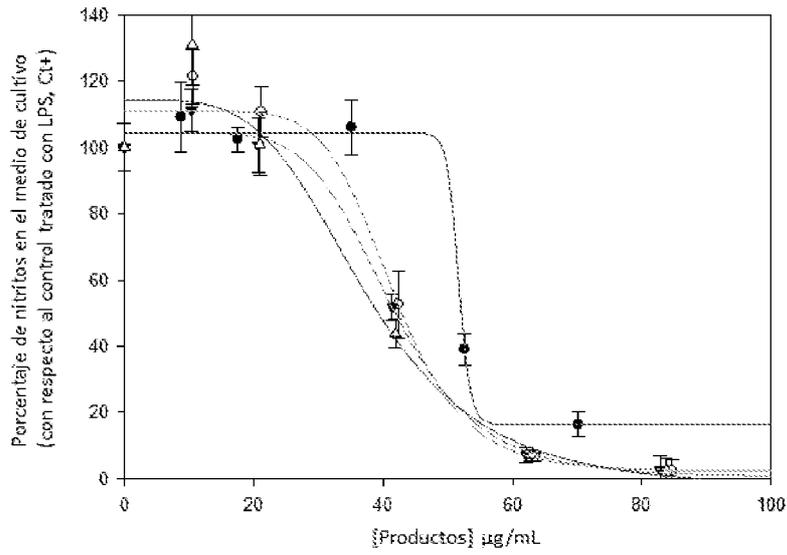


FIG. 9A

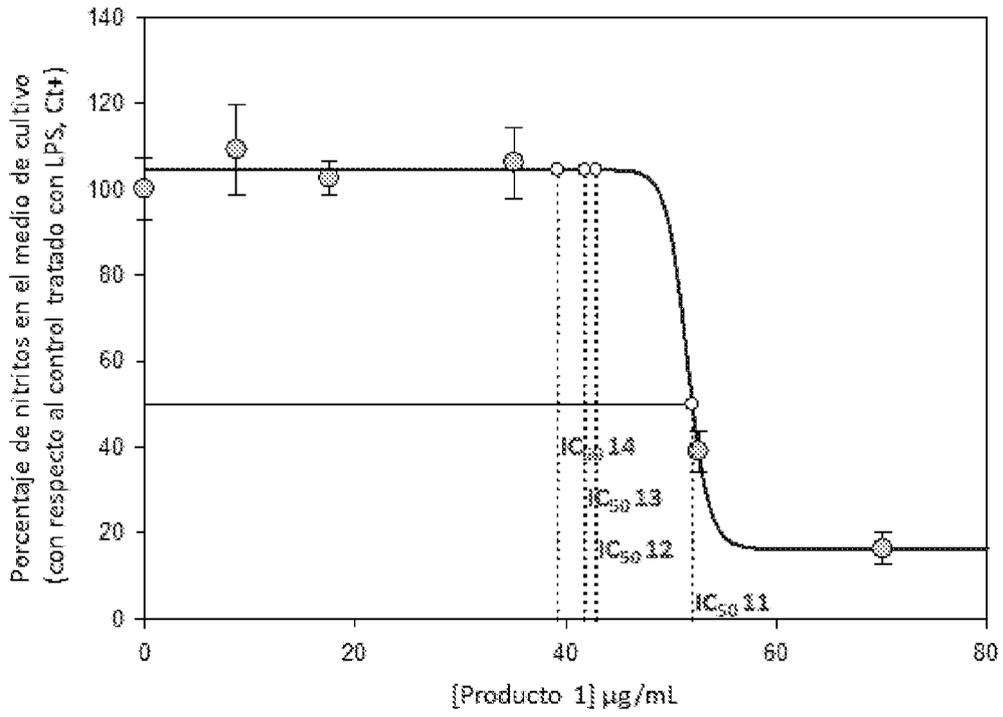


FIG. 9B

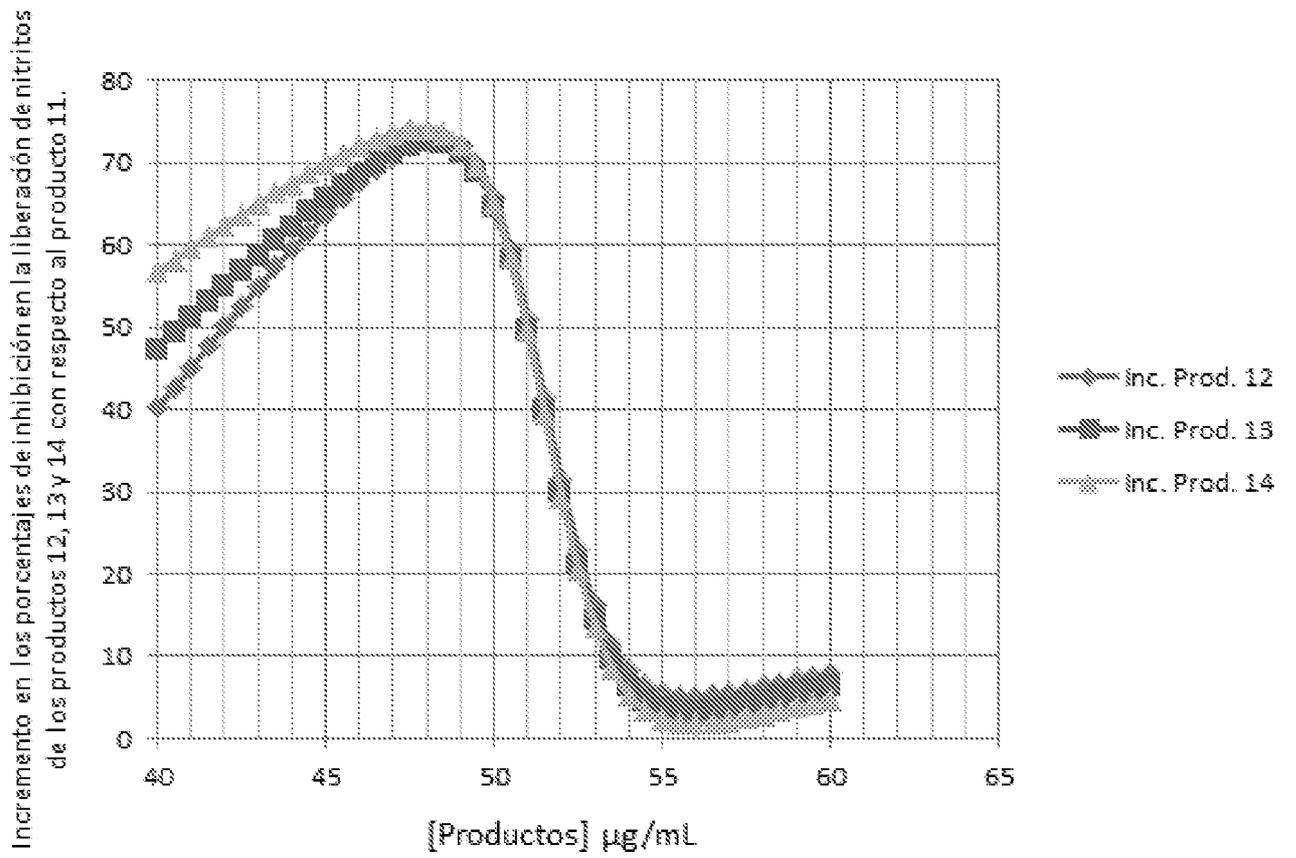


FIG. 10