(19) INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* **PT 731796 E**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
C07D231/12 A C07D405/04 B
C07D409/04 B A61K031/415 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1994.11.14

(30) *Prioridade:* 1993.11.30 US 160517

(43) *Data de publicação do pedido:* 1996.09.18

(45) *Data e BPI da concessão:* 2000.08.02

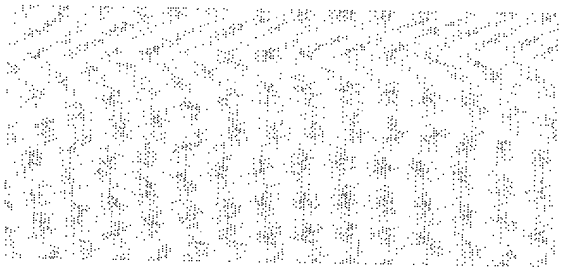
(73) *Titular(es):*
G.D. SEARLE & CO.
P.O. BOX 5110 CHICAGO, ILLINOIS 60680-5110 US

(72) *Inventor(es):*
THOMAS D. PENNING US
STELLA S. YU US
TALLEY, JOHN, J. US
DONALD J. ROGIER, JR. US

(74) *Mandatário(s):*
LUÍS MANUEL DE ALMADA DA SILVA CARVALHO
RUA VITOR CORDON, Nº 14 - 3º 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* COMPOSTOS DE PIRAZOLE 1,3,5-TRISUBSTITUÍDOS PARA TRATAMENTO DA INFLAMAÇÃO

(57) *Resumo:*



DESCRIÇÃO

"COMPOSTOS DE PIRAZOLE 1,3,5-TRISUBSTITUÍDOS PARA TRATAMENTO DA INFLAMAÇÃO"

CAMPO DO INVENTO

Este invento está no campo de agentes farmacêuticos anti-inflamatórios e relaciona-se especificamente com compostos, composições e com a utilização desses compostos para a preparação de um medicamento para tratar a inflamação ou afecções associadas a inflamação, tais como a artrite.

FUNDAMENTOS DO INVENTO

As prostaglandinas desempenham um papel major no processo inflamatório e a inibição da produção de prostaglandinas, especialmente na produção de PGG_2, PGH_2 e PGE_2, tem sido um alvo comum da investigação sobre drogas anti-inflamatórias. Contudo, drogas anti-inflamatórias não esteróides (NSAIDs) comuns que são activas na redução da dor induzida pelas prostaglandinas e na redução da tumefacção associada ao processo inflamatório são também activas ao afectarem outros processos regulados pelas prostaglandinas não associados ao processo inflamatório. Assim, a utilização de doses elevadas de NSAIDs mais comuns pode produzir efeitos secundários graves, incluindo úlceras que ponham a vida em perigo, o que limita o seu potencial terapêutico. Uma alternativa aos NSAIDs é a utilização de corticosteroides, que provocam efeitos secundários ainda mais drásticos, especialmente quando se trata de uma terapêutica a longo prazo.

Verificou-se que os NSAIDs anteriores evitavam a produção de prostaglandinas ao inibirem enzimas na via humana ácido araquidónico/prostaglandina, incluindo o enzima ciclooxigenase (COX). A recente descoberta de um enzima induzível associado a inflamação (chamado "ciclooxigenase II (COX II)" ou "prostaglandina G/H sintase II"), proporciona um alvo viável de inibição que reduz com maior eficácia a inflamação e produz efeitos secundários menos frequentes e menos drásticos.

Compostos de pirazole foram usados no tratamento da inflamação. A Patente dos E.U.A. No. 5.134.142 por Matsuo et al decreve 1,5-diarilpirazoles, e mais particularmente 1-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-(5-tetrazolil)pirazole, como apresentando actividade anti-inflamatória.

A Patente dos E.U.A. No. 4.146.721 por Rainer descreve 1,3,5-trifenilpirazoles como analgésicos úteis, agentes anti-inflamatórios e antipiréticos, e especificamente descreve 1,3,5-trifenil-pirazol-4-acetamida.

A Patente dos E.U.A. No. 3.254.093 por Huisgen et al descreve um processo para a preparação de pirazoles, incluindo [1,3,5-trifenil-1*H*-pirazole-4-carboxilato de etilo.

A síntese de uma série de [3-fenil-5-(2-feniltriazol-4-il)]-1*H*-pirazol-1-il]benzenossulfonamidas é descrita [H. Faidallah et al, *Pak. J. Sci. Ind. Res.*, 35, 213 (1992)], e especificamente 4-[4-bromo-3-(4-metilfenil)-5-(2-fenil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1*H*-pirazol-1-il]benzenossulfonamida. A síntese de um série de pirazolil benzenossulfonamidas substituídas com triazoles afins foi descrita [H. Mokhtar et al., *Pak. J. Sci. Ind. Res.*, 35, 428 (1992)}.

A utilização de 4-[3-(4-aminofenil)-5-fenil-1*H*-pirazol-1-il]benzenossulfonamida como um intermediário na síntese das benzenossulfonilureias correspondentes foi descrita [H. Faid-Allah et al, *Ind. J. Chem.*, **27B**, 245 (1988)]. Um intermediário para agentes antidiabéticos, 4-[3-fenil-5-bromofenil-1*H*-pirazol-1-il]benzenossulfonamida, foi descrito [R. Soliman et al, *J. Pharm. Sci.*, 76, 626 (1987)]. Foi referida a condensação de sulfamilfenil-hidrazinas com chalconas para produzir 4-[3,5-difenil-pirazol-1-il]benzenossulfonamidas, que são potenciais agentes hipoglicémicos [H. Faidallah et al, *Pak. J. Sci. Ind. Res.*, 35, 8 (1992)]. De um modo específico, é descrito 4-[3,5-bis(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-1-il]benzenossulfonamidas. 4-[3,5-Difenil-1*H*-pirazol-1-il]benzenossulfonamidas foi produzido e avaliado quanto a actividade antidiabética [R. Soliman et al, *J. Pharm. Sci.*, 70, 606 (1981)].

A EPA 0 418 845 descreve derivados de pirazole N-substituídos, entre outros derivados do pirazole substituídos com 5-sulfonilmetilfenilo que são úteis como agentes anti-inflamatórios.

C.A., Vol. 119 (1993), 271065y apresenta compostos de triazole-pirazole substituídos com N-sulfamil-fenilo com uma possível actividade biológica.

C.A., Vol. 107 (1987), 228455r descreve a actividade antidiabética de derivados de 3,5-diaril-pirazole-sulfonil-ureia substituídos.

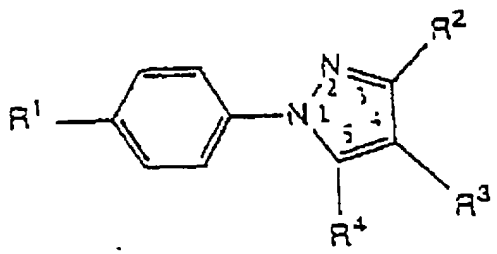
C.A., Vol. 111 (1989), 115095n apresenta 3,5-difenil-1N-sulfamil-fenil-pirazoles com possível actividade hipoglicémica.

C.A., Vol. 119 (1993), 203346r refere-se a derivados de pirazole substituídos com triazole-sulfamilfenilo possivelmente apresentando uma actividade biológica.

US-A 4 146 721 relaciona-se com compostos de ácido pirazol-4-acético que são compostos analgésicos e anti-inflamatórios úteis.

DESCRIÇÃO DO INVENTO

Uma classe de compostos úteis no tratamento de afecções relacionadas com inflamação é definida pela Fórmula I:



I

em que R^1 é sulfamilo;

em que R^2 é fenilo, naftilo, tetra-hidronaftilo, indano, bifenilo ou heteroarilo com 5 ou 6 membros onde os heteroátomos podem ser seleccionados de entre azoto, enxofre e oxigénio; em que R^2 é substituído facultativamente numa posição substituivel com um ou mais radicais seleccionados de entre halo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquilo, nitro, C_1-C_6 alquiltio, amino, C_1-C_6 haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, N-mono-C_1-C_{20} alquilamino, N,N-di-C_1-C_{20} alquilamino, ciano, C_1-C_{10} alcoxicarbonilo e acetilamino;

em que R^3 é seleccionado de entre hidrogénio, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, ciano, carboxilo, C_1-C_{10} alcoxicarbonilo, amino, acetilo, acetilamino, halo e C_1-C_{20} alquilsulfonilamino; e

em que R^4 é fenilo, naftilo, tetra-hidronaftilo, indano, bifenilo ou heteroarilo com 5 ou 6 membros onde os heteroátomos podem ser seleccionados de entre azoto, enxofre e oxigénio; em que R^4 é substituído facultativamente

numa posição substituível com um ou mais radicais seleccionados de entre halo, C_1-C_6 alcoxi, nitro, C_1-C_6 alquiltio, amino, C_1-C_6 haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, N-mono-C_1-C_{20}-alquilamino, N,N-di-C_1-C_{20} alquilamino, ciano, C_1-C_{10} alcoxicarbonilo e acetilamino;

contanto que pelo menos um de entre R^2 e R^4 não possa ser fenilo ou triazole substituído;

contanto ainda que R^2 não possa ser fenilo quando R^4 é fenilo substituído com metilo, cloro, bromo ou metoxi ou R^4 não possa ser fenilo quando R^2 é fenilo substituído com amino, metoxi, metilo, cloro ou bromo;

contanto ainda que R^4 não possa ser 2-tienilo ou triazole substituído, quando R^3 é hidrido ou bromo; contanto ainda que R^2 não possa ser 2-tienilo, quando R^3 é hidrido; contanto ainda que R^2 não possa ser 4-metoxifenilo ou 4-metilfenilo quando R^4 é 4-metoxifenilo ou 4-metilfenilo;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

A frase "contanto ainda", tal como é usada na descrição acima feita, pretende significar que a condição indicada não deverá ser considerada conjuntiva com quaiquer outras condições.

Os compostos acima excluidos pelas condições podem contudo ser usados para preparar medicamentos para o tratamento de doenças inflamatórias.

Compostos da Fórmula I serão úteis para, mas não se limitando a, o tratamento de inflamação num indivíduo, e para tratamento de outras afecções associadas a inflamação, sob a forma de um analgésico no tratamento da dor ou da dor de cabeça, ou como um agente antipirético para o tratamento da febre. Por exemplo, compostos da Fórmula I serão úteis para o tratamento da artrite, incluindo mas não se limitando a artrite reumatoide, espondiloartropatias, artrite gotosa, osteoartrite, lupus sistémico eritematoso e artrite juvenil. Esses

compostos da Fórmula I serão úteis no tratamento da asma, bronquite, dores menstruais, tendinite, bursite, e condições relacionadas com a pele tais como a psoríase, eczema, queimaduras e dermatites. Compostos da Fórmula I serão também úteis para o tratamento de condições gastrointestinais tais como doença inflamatória do intestino, doença de Crohn, gastrite, sindroma de intestino irritável e colite ulcerativa e para a prevenção do cancro colorectal. Compostos da Fòrmula I serão úteis no tratamento da inflamação em doenças tais como doenças vasculares, enxaqueca, periarterite nodosa, tiroidite, anemia aplásica, doença de Hodgkin, esclerodoma., febre reumática, diabetes do tipo I, miastenia grave, sarcoidose, sindroma nefrótico, sindroma de Behcet, polimiosite, gengivite, hipersensibilidade, conjuntivite, tumefacção ocorrendo após lesão, isquémia do miocárdio, etc. Os compostos são úteis como agentes anti-inflamatórios, tal como para o tratamento da artrite, com o benefício adicional de apresentarem efeitos secundários menos prejudiciais.

O presente invento inclui de preferência compostos que inibam de um modo selectivo ciclooxigenase II em relação a ciclooxigenase I e não inibam de um modo significativo um ou mais outros passos da via araquidónica.

De preferência, os compostos apresentam uma CI_{50} de ciclooxigenase II inferior a cerca de 0,1 μM, e apresentam também um racio de selectividade de inibição da ciclooxigenase II superior à inibição de ciclooxigenase I de pelo menos 50, e com maior preferência de pelo menos 100. Ainda com maior preferência, os compostos apresentam uma CI_{50} da ciclooxigenase I superior a cerca de 0,5 μM, e com maior preferência superior a 5 μM. Essa selectividade preferida pode indicar uma capacidade para reduzir a incidencia de efeitos secundários induzidos por NSAID.

Uma classe preferida de compostos abrangidos pela Fórmula I

consiste nos compostos em que R^2 é seleccionado de entre fenilo, pirrilo, furilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiazilo, piranilo e tienilo; em que R^2 é substituído facultativamente numa posição substituível com um ou mais radicais seleccionados de entre fluor, cloro, bromo, iodo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isobutoxi, isopropoxi, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *tert*-butilo, nitro, metiltio, etiltio, amino, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo, dicloropropilo, hidroxilo, carboxilo, N-metilamino, N-etilamino, N-isopropilamino, N-propilamino, N-butilamino, N-isobutilamino, N-*tert*-butilamino, N-pentilamino, N,N-dimetilamino, N-metil-N-etilamino, ciano, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, pentoxicarbonilo e acetamido; em que R^3 é seleccionado de entre hidrido, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *tert*-butilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo, dicloropropilo, ciano, carboxilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, amino, acetilo, formilo, acetamido, fluor, cloro, iodo, bromo e CH_3SO_2NH-; em que R^4 é seleccionado de entre fenilo, pirrilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiazilo, piranilo e tienilo; em que R^4 é substituído facultativamente numa posição substituível com um ou mais radicais seleccionados de entre fluor, cloro, bromo, iodo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isobutoxi, isopropoxi, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *tert*-butilo, nitro, metiltio, etiltio, amino, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo, dicloropropilo, hidro-

xilo, carboxilo, N-metilamino, N-etilamino, N-isopropilamino, N-propilamino, N-butilamino, N-isobutilamino, N-*tert*-butilamino, N-pentilamino, N,N-dimetilamino, N-metil-N-etilamino, ciano, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, pentoxicarbonilo e acetamido; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Uma segunda família de compostos específicos de particular interesse da Fórmula I consiste em compostos, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, como se segue:

4-[3,5-bis(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[5-(4-clorofenil)-3-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[5-(4-clorofenil)-3-(2,-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[5-(4-clorofenil)-3-(3,4difluorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-5-(4-lorofenil)-3-[3-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[5-(4-clorofenil)-3-(2,4,6-trifluorofenilo)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[5-(4-clorofenil)-3-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[5-(4-clorofenil)-3-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[5-(4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[5-(4-clorofenil)-3-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[5-(4-clorofenil)-3-(2,4-dimetoxifenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[5-(4-clorofenil)-3-(2,5-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[5-(4-clorofenil)-3-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[5-(4-clorofenil)-3-(3-metilfenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[5-(4-clorofenil)-3-(2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[5-(4-clorofenil)-3-(2,4-dimetilfenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[5-(4-clorofenil)-3-(2,4,6-trimetilfenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[5-(4-clorofenil)-3-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[5-(4-clorofenil)-3-(3,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[5-(4-clorofenil)-3-(2,6-dimetilfenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[5-(4-clorofenil)-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[5-(4-clorofenil)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[5-(4-clorofenil)-3-(2-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[5-(4-clorofenil)-3-(4-metiltiofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[5-(4-clorofenil)-3-(3-metiltiofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[5-(4-clorofenil)-3-(2-metiltiofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[5-(4-clorofenil)-3-(4-metoxi-2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[5-(4-clorofenil)-3-(2-metoxi-4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-aminofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(3-aminofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(2-aminofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[5-(4-clorofenil)-3-(4-piridil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[5-(4-clorofenil)-3-(3-piridil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[5-(4-clorofenil)-3-(2-piridil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[5-(4-clorofenil)-3-(2-tienil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[5-(4-clorofenil)-3-(5-cloro-2-tienil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[5-(4-clorofenil)-3-(3-tienil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[5-(4-clorofenil)-3-(2-furanil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[5-(4-clorofenil)-3-(3-furanil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[5-(4-clorofenil)-3-(4-trifluorometilfenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[5-(4-clorofenil)-3-(3-trifluorometilfenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[5-(4-clorofenil)-3-(2-trifluorometilfenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[5-(4-clorofenil)-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[5-(4-clorofenil)-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[5-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

ácido 4-[1-(4-aminossulfonilfenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il]benzóico;

ácido 2-[1-(4-aminossulfonilfenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il]benzóico;

ácido 3-[1-(4-aminossulfonilfenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il]benzóico;

4-[5-(4-clorofenil)-3-(4-[N,N-dimetilamino]fenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[5-(4-clorofenil)-3-(3-[N,N-dimetilamino]fenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[5-(4-clorofenil)-3-(2-[N,N-dimetilamino]fenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[5-(4-clorofenil)-3-(4-[N-metilamino]fenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[5-(4-clorofenil)-3-(3-[N-metilamino]fenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[5-(4-clorofenil)-3-(2-[N-metilamino]fenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

N-[4-[1-(4-aminossulfonilfenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il]fenil]acetamida;

N-[3-[1-(4-aminossulfonilfenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il]fenil]acetamida;

N-[2-[1-(4-aminossulfonilfenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il]fenil]acetamida;

4-[5-(4-clorofenil)-3-(4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[5-(4-clorofenil)-3-(3-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[5-(4-clorofenil)-3-(2-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[3-(2-bromofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[3-(3-bromofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[3-(4-bromofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[5-(4-clorofenil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[5-(4-clorofenil)-3-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[5-(4-clorofenil)-3-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[5-(4-clorofenil)-3-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(2,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(2-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(3-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(2,5-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(2,4,6-triclorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(3-metilfenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(2,4-dimetilfenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(4-[N-metilamino]fenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(2-[N-metilamino]fenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(3-[N-metilamino]fenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[3-(4-clorofenil)-5-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(2,6-dimetilfenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(3,4-dimetilfenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(2,4,6-trimetilfenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(2,4-dimetoxifenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(2,5-dimetoxifenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(2-trifluorometilfenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(3-trifluorometilfenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(4-trifluorometilfenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[5-(2-aminofenil)-3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[5-(3-aminofenil)-3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[5-(4-aminofenil)-3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(2-[N,N-dimetilamino]fenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(3-[N,N-dimetilamino]fenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(4-[N,N-dimetilamino]fenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[1-(4-aminossulfonilfenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il]benzoato de metilo;
2-[1-(4-aminossulfonilfenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il]benzoato de metilo;

3-[1-(4-aminossulfonilfenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il]benzoato de metilo;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(2-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(2-metiltiofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(3-metiltiofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(4-metiltiofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(2-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(3-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(2-tienil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(5-cloro-2-tienil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(3-tienil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(2-piridil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(3-piridil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(4-piridil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(2-furanil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(3-furanil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(2-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(3-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
ácido 2-[1-(4-aminossulfonilfenil)-3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il]benzóico;
ácido 3-[1-(4-aminossulfonilfenil)-3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il]benzóico;
ácido 4-[1-(4-aminossulfonilfenil)-3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il]benzóico;
[3-[1-(4-aminossulfonilfenil)-3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il]]benzoato de etilo;
[4-[1-(4-aminossulfonilfenil)-3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il]]benzoato de etilo;
N-[4-[1-(4-aminossulfonilfenil)-3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il]fenil]acetamida;
N-[3-[1-(4-aminossulfonilfenil)-3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il]fenil]acetamida;
N-[2-[1-(4-aminossulfonilfenil)-3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il]fenil]acetamida;

4-[5-(2-bromofenil)-3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[5-(3-bromofenil)-3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[5-(4-bromofenil)-3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[3,5-bis(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[3,5-bis(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[3,5-bis(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[3,5-bis(4-metiltiofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[3,5-bis(4-aminofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[3,5-bis(4-trifluorometilfenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[3,5-bis(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

ácido 4,4'-[1-(4-aminossulfonilfenil)-1H-pirazol-3,5-di-il]bisbenzóico;

4-[3,5-bis(4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[3,5-bis(4-bromofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[3,5-bis(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[3,5-bis(4-clorofenil)-4-metil-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[3,5-bis(4-clorofenil)-4-etil-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[3,5-bis(4-clorofenil)-4-propil-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[3,5-bis(4-clorofenil)-4-butil-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[3,5-bis(4-clorofenil)-4-isopropil-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[3,5-bis(4-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[3,5-bis(4-clorofenil)-4-ciano-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[3,5-bis(4-clorofenil)-4-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

ácido 1-(4-aminossulfonilfenil)-3,5-bis(4-clorofenil)-1H-1-pirazole-4-carboxílico;

1-(4-aminossulfonilfenil)-3,5-bis(4-clorofenil)-1H-1-pirazole-4-carboxilato de metilo;

1-(4-aminossulfonilfenil)-3,5-bis(4-clorofenil)-1H-1-pirazole-4-carboxilato de etilo;

4-[4-acetil-3,5-bis(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[3,5-bis(4-clorofenil)-4-formil-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[4-amino-3,5-bis(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
N-[1-(4-aminossulfonilfenil)-3,5-bis(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il]benzenossulfonamida;
4-[3,5-bis(4-clorofenil)-4-(N-[metilsulfonil)amino-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3,5-bis(4-clorofenil)-4-fluoro-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3,5-bis(fenil)-4-cloro-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida; e
4-[3,5-bis(4-clorofenil)-4-cloro-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida; e
4-[4-bromo-3,5-bis(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida.

Quando o termo "alquilo" é usado, quer isoladamente quer com outros termos tais como "haloalquilo" e "alquilsulfonilo", ele abrange radicais lineares ou ramificados tendo de um a cerca de vinte átomos de carbono ou, de preferência, um a cerca de doze átomos de carbono. Com maior preferência radicais alquilo são radicais "alquilo inferior" tendo de um a cerca de dez átomos de carbono. Mais preferidos são radicais alquilo inferior tendo de um a cerca de seis átomos de carbono. Exemplos desses radicias incluem metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *tert*-butilo, pentilo, iso-amilo, hexilo, etc. O termo "arilo", isoladamente ou em combinação, significa um sistema aromático carbocíclico contendo um, dois ou três aneis em que esses aneis podem estar ligados entre sí de um modo suspenso ou podem estar reunidos. O termo "arilo" abrange radicais aromáticos tais como fenilo, naftilo, tetra-hidronaftilo, indano e bifenilo. O termo "heterocíclico" abrange radicias com formato de anel contendo heteroátomo insaturados, onde os heteroátomos podem ser seleccionados de entre azoto, enxofre e oxigénio. Exemplos de radicais heterocíclicos insaturados, também denominados radicais "heteroarilo" incluem um grupo heteromonocíclico com 3 a 6 membros insaturado contendo 1 a 4 átomos de azoto, por exemplo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo [por exemplo, 4H-1,2,4-

triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etc.] tetrazolilo [por exemplo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc], etc.; grupo condensado insaturado contendo 1 a 5 átomos de azoto, por exemplo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, benzimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrasolopiridazinilo [por exemplo, tetrazolo [1,5-b]piridazinilo, etc.], etc.; grupo heteromonocíclico com 3 a 6 membros contendo um átomo de oxigénio, por exemplo, piranilo, furilo, etc.; grupo heteromonocíclico com 3 a 6 membros insaturado contendo um átomo de enxofre, por exemplo, tienilo, etc.; grupo heteromonocíclico com 3 a 6 membros insaturado contendo a 1 2 átomos de oxigénio e 1 a 3 átomos de azoto, por exemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo [por exemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc.], etc.; grupo heterocíclico condensado insaturado contendo 1 a 2 átomos de oxigénio e 1 a 3 átomos de azoto [por exemplo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, etc.]; grupo heteromonocíclico com 3 a 6 membros insaturado contendo 1 a 2 átomos de enxofre e 1 a 3 átomos de azoto, por exemplo, tiazolilo, tiadiazolilo [por exemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, etc.], etc.; grupo heterocíclico condensado insaturado contendo 1 a 2 átomos de enxofre e 1 a 3 átomos de azoto [por exemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, etc.], etc. O termo também abrange radicais onde radicais heterocíclicos são reunidos com radicais arilo. Exemplos desses radicais bicíclicos reunidos incluem benzofurano, benzotiofeno, etc. O referido "grupo heterocíclico" pode ter 1 a 3 substituintes tais como alquilo inferior, hiodroxi, oxo, amino e alquilamino inferior. Exemplos de radicias "heteroarilo" preferidos incluem cinco ou seis membros heteroarilo, onde os heteroátomos podem ser seleccionados de entre azoto, enxofre e oxigénio, incluindo tienilo, pirrilo, furilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, piranilo e tetrazolilo. O termo "alcoxi" abrange radicais contendo oxi lineares ou ramificados tendo cada um deles porções alquilo com um a cerca de dez átomos de carbono. Radicais alcoxi mais preferidos são radicias "alcoxi inferior" tendo um a seis átomos de carbono. Exemplos desses radicias incluem metoxi, etoxi, propoxi, butoxi e *tert*-butoxi. Os

radicais "alcoxi" podem ainda ser substituídos com um ou mais átomos halo, tais como fluor, cloro ou bromo, para proporcionar radicais haloalcoxi. Radicias haloalcoxi mais preferidos são radicais "haloalcoxi inferior" tendo um a seis átomos de carbono e um ou mais radicais halo. Exemplos desses radicais incluem fluorometoxi, clorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, fluoroetoxi e fluoropropoxi. O termo "halo" significa halogénios tais como átomos de fluor, cloro, bromo ou iodo. O termo "hidrido" indica um átomo de hidrogénio simples (H). Este radical hidrido pode ser ligado, por exemplo, a um átomo de oxigénio para formar um grupo hidroxilo ou dois radicais hidrido podem ser ligados a um átomo de carbono para formar um radical metileno ($-CH_2$). O termo "haloalquilo" abrange radicais em que qualquer um ou mais dos átomos de carbono de alquilo é (são) substituído(s) com halo tal como foi acima definido. Especificamente abrangidos são radicais mono-haloalquilo, di-haloalquilo e poli-haloalquilo. Um radical monoalquilo, para um exemplo, pode ter um átomo de bromo, cloro ou fluor no radical. Radicais di-halo podem ter dois dos mesmos átomos de halo ou uma combinação de diferentes radicais halo e radicais poli-haloalquilo podem ter mais do que dois dos mesmos átomos halo ou uma combinação de diferentes radicais halo. "Haloalquilo inferior" abrange radicais tendo 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos de radicais haloalquilo incluem fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo e dicloropropilo. O termo "sulfonilo", quer usado isoladamente quer ligado a outros termos tais como "alquilsulfonilo", indica respectivamente radicais divalentes $-SO_2-$. "Alquilsulfonilo", abrange radicais alquilo ligados a um radical sulfonilo, onde alquilo é tal como foi acima definido. Os termos "aminossulfonilo", "sulfamilo" e "sulfonamidilo" indicam um radical sulfonilo substituído com um radical amina, formando uma sulfonamida ($-SO_2NH_2$). Os termos "carboxi" ou "carboxilo" indica $-CO_2H$. O termo "carbonilo", quer usado isoladamente quer com outros termos, tais como "alquilcarbonilo", indica -(C=O)-. O termo "alcoxicarbonilo" significa um radical

contendo um radical alcoxi, tal como foi acima definido, ligado por meio de um átomo de oxigénio a um radical carbonilo. Exemplos desses radicais éster "alcoxicarbonilo" incluem radicais metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo e hexiloxicarbonilo substituídos ou não substituídos. O termo "alquiltio" abrange radicais contendo um radical alquilo ramificado, com um a cerca de dez átomos de carbono ligados a um átomo de enxofre divalente. Radicais alquiltio mais preferidos são radicais "alquiltio inferior" tendo radicais alquilo com um a seis átomos de carbono. Exemplos desses radicais alquiltio inferior são metiltio, etiltio, propiltio, butiltio e hexiltio. Os termos "N-alquilamino" e "N,N-dialquilamino" indicam radicais amino que foram substituídos com um radical alquilo e com dois radicais alquilo, respectivamente. O termo "acilo", quando usado isoladamente, ou com um termo tal como "acilamino", indica um radical proporcionado por um resíduo após remoção de hidroxilo a partir de um ácido orgânico. O termo "acilamino" abrange um radical amino substituído com um radical acilo. Um exemplo de um radical "acilamino" é o radical acetilamino ou acetamido ($CH_3C(=O)$-NH-). O termo "alquilsulfonilamino" indica um radical amino substituído com um radical alquilsulfonilo tal como foi acima definido. Um exemplo de um radical "alquilsulfonilamino" é metilsulfonilamino (CH_3SO_2NH-).

O presente invento compreende uma composição farmacêutica para o tratamento de inflamação e de afecções associadas a inflamação, tais como artrite, compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da Fórmula I em associação com pelo menos um veículo, adjuvante ou diluente farmaceuticamente aceitável.

O presente invento também compreende um método terapêutico para o tratamento de inflamação ou de afecções associadas a inflamação num indivíduo, compreendendo o método a administração a um indivíduo tendo tal

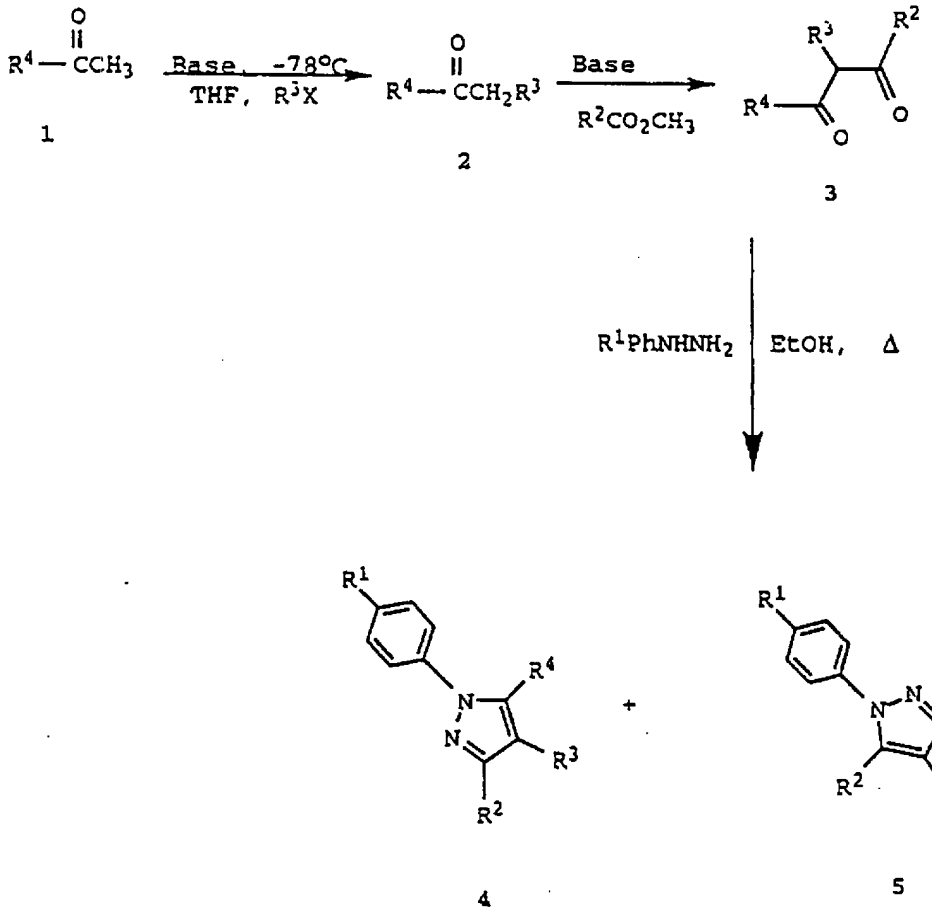
inflamação ou afecção de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da Fórmula I.

Também incluidos na família de compostos da Fórmula I são os seus sais farmaceuticamente aceitáveis. A expressão "sais farmaceuticamente aceitáveis" abrange sais habitualmente usados para formar sais de metal alcalino e para formar sais de adição de ácidos livres ou de bases livres. A natureza do sal não é de importancia crítica, contanto que seja farmaceuticamente aceitável.Sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis apropriados de compostos da Fórmula I podem ser preparados a partir de um ácido inorgânico ou a partir de um ácido orgânico. Exemplos desses ácidos inorgânicos são ácido clorídrico, bromídrico, iodídrico, azótico, carbónico, sulfúrico e fosfórico. Ácidos orgânicos apropriados podem ser seleccionados a partir de classes alifática, cicloalifática, aromática, aralifática, heterocíclica, carboxílica e sulfónica de ácidos orgânicos, cujo exemplo são ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutâmico, benzóico, antranílico, mesílico, 4-hidroxibenzóico, fenilacético, mandélico, embónico (pamóico), metanossulfónico, etanossulfónico, benzenossulfónico, pentoténico, 2-hidroxietanossulfónico, toluenossulfónico, sulfanílico, ciclo-hexilaminossulfónico, esteárico, algénico, β-hidroxibutírico, salicílico, galactárico e galacturónico. Sais de adição de base farmaceuticamente aceitável apropriada de compostos da Fórmula I incluem sais metálicos produzidos a partir de alumínio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio e zinco ou sais orgânicos produzidos a partir de N,N'-dibenziletilenodiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (N-metil-glucamina) e procaina. Todos estes sais podem ser preparados por meios convencionais a partir do composto correspondente da Fórmula I fazendo reagir, por exemplo, o ácido ou base apropriado com o composto da Fórmula I.

MÉTODO GERAL DE SÍNTESE

Os compostos do invento podem ser sintetizados de acordo com os processos que se seguem dos Esquemas I-IV, em que os substituintes R^1-R^4 são tal como foram acima definidos para a Fórmula I, excepto quando indicado posteriormente.

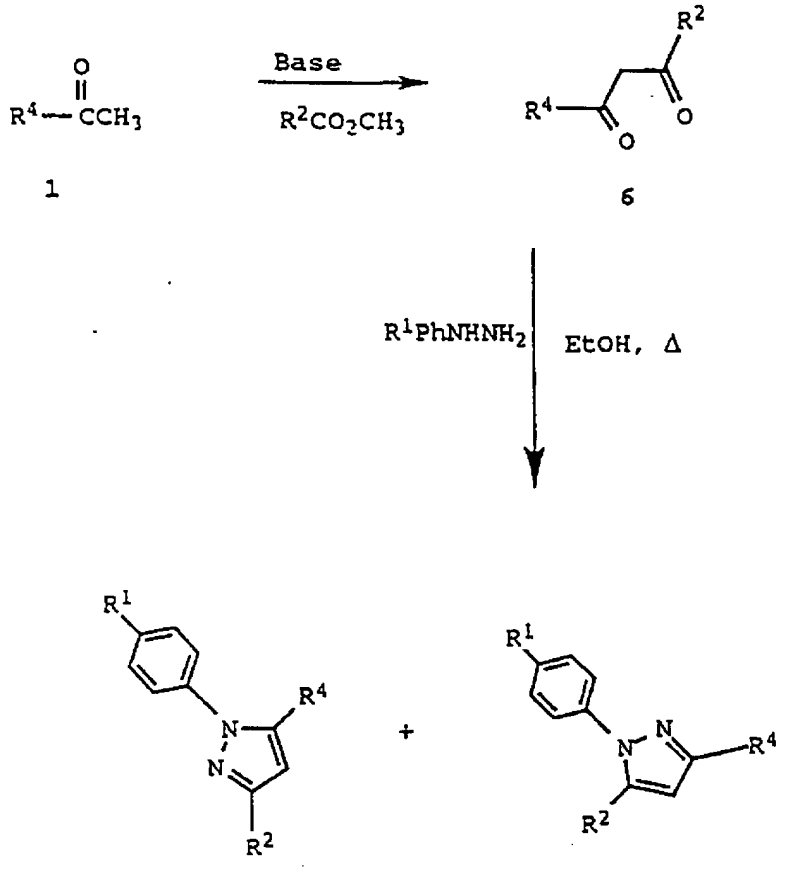
ESQUEMA I



O Esquema Sintético I apresenta a preparação de pirazoles tetrasubstituídos a partir de material de partida 1. No passo 1 do Esquema Sintético I, a fenil-metil cetona 1 é tratada com uma base (tal como di-isopropilameto

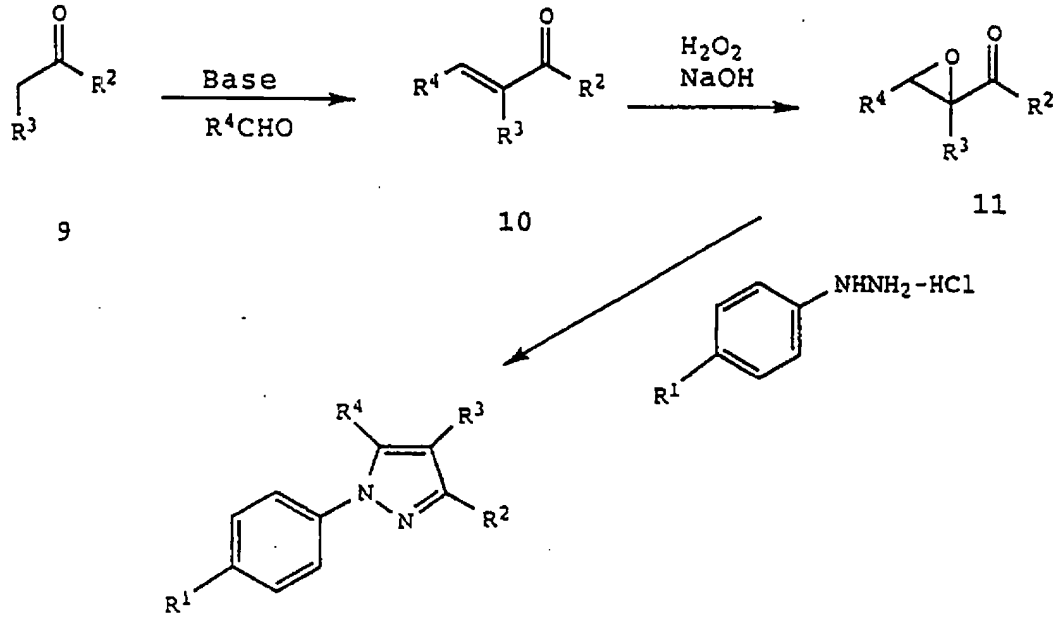
de lítio ou LiHMDS) e um reagente de alquilação (R^3X, onde X representa um grupo separável tal como tosilo) para dar origem à cetona 2 substituída. No passo 2, a cetona 2 substituída é tratada com base, tal como metóxido de sódio, e um éster para dar origem à dicetona 3 intermediária num processo semelhante ao desenvolvido por Reid and Clavin, *J. Amer. Chem. Soc.*, 72, 2948-2952 (1950). Quando R^3 é alquilo, pode ser usada uma base forte, tal como LiHMDS, e um éster equivalente (um éster ou anidrido activado). No passo 3, a dicetona 3 é feita reagir com uma fenil-hidrazina em ácido acético ou um solvente alcoólico para dar origem a uma mistura de pirazoles 4 e 5. A purificação do pirazole 4 pode ser conseguida por cromatografia ou recristalização.

ESQUEMA II



O Esquema Sintético II apresenta a preparação de compostos abrangidos pela Fórmula I, onde R^3 é um átomo de hidrogénio. No passo 1, cetona 1 é tratada com uma base, de preferência NaOMe ou NaH, e um éster, ou equivalente de éster, para formar a dicetona 6 intermediária que é usada sem posterior purificação. No passo 2, dicetona 6 num solvente aprótico anidro, tal como etanol absoluto ou ácido acético, é tratada com a base livre ou o sal hidrocloreto de uma fenil-hidrazina sob refluxo durante 24 horas a fim de proporcionar uma mistura de pirazoles 7 e 8. Recristalização a partir de éter dietílico/hexano ou cromatografia proporciona 7, usualmente sob a forma de um sólido amarelo claro ou escuro.

ESQUEMA III



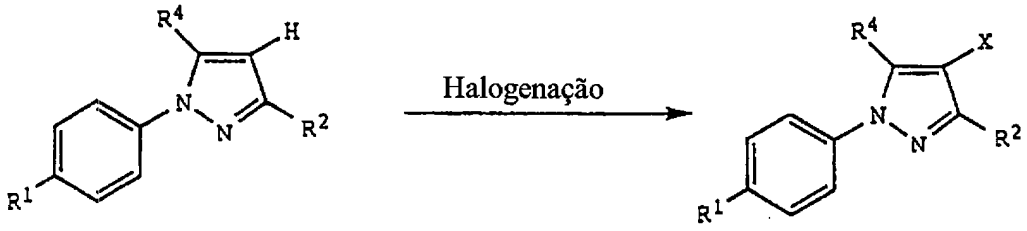
9 10 11

4

O Esquema Sintético III apresenta uma preparação regioselectiva de pirazoles substituídos 4 do presente invento a partir de cetonas 9. Chalconas

10 comercialmente disponíveis ou seus análogos heterocíclicos são epoxidadas, de preferência com peróxido de hidrogénio básico para dar origem a epoxicetonas 11, as quais são tratadas com hidrocloreto de 4-sulfonamidofenil-hidrazina a fim de proporcionar um pirazole simples 4. Nos casos em que as chalconas de partida 10 não se encontrem disponíveis, elas poderão ser sintetizadas a partir de uma cetona 9 e um aldeído na presença de base.

ESQUEMA IV

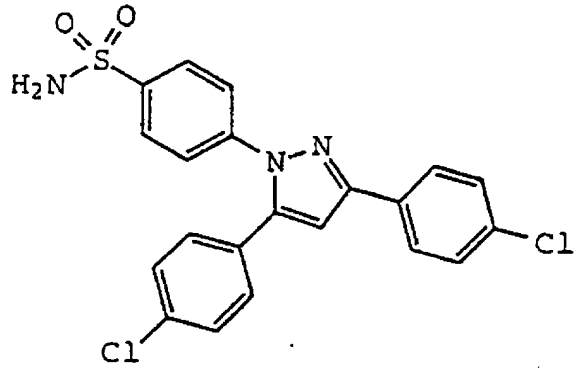


7 12

O Esquema Sintético IV apresenta a preparação de pirazoles 12 halogenados na posição 4. O tratamento do triarilpirazole 7 (onde R = H) com um reagente de halogenação, de preferência cloreto de sulfurilo, proporciona o 4-halo-1,3,5-triarilpirazole 12.

Os exemplos que se seguem contêm descrições detalhadas dos métodos de preparação de compostos da Fórmula I. Estas descrições detalhadas situam-se no âmbito, e servem para exemplificar, os Processos Sintéticos Gerais acima descritos que fazem parte do invento. Estas descrições detalhadas são apresentadas apenas com fins ilustrativos e não pretendem ser restritivas do âmbito do invento. Todas as partes são em peso e as temperaturas são em Graus centígrados a não ser que indicado de um modo diferente.

Exemplo 1



4-[3,5-Bis(4-clorofenil)-1H-pirazole-1-il]benzenossulfonamida

Passo 1. Preparação de 1,3-bis[4-(cloro)fenil]-1,3-dicetopropano

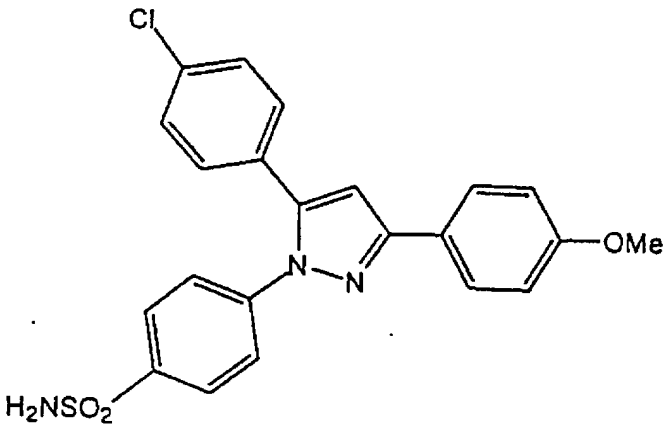
Um balão de fundo redondo de 250 ml equipado com condensador de refluxo e condições para agitação magnética foi carregado com 4-clorobenzoato de metilo (6,07 g, 35,6 mmol), 4'-cloroacetofenona (5,0 g, 32,3 mmol) e THF (100 ml). Metóxido de sódio (25% em metanol, 10,5 ml) foi adicionado em uma porção. A reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 6 horas e aquecida até refluxo durante 16 horas. A mistura da reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente e diluída com ácido clorídrico (1N, 40 ml). Após arrefecimento até 0° C formaram-se cristais que foram isolados por filtração, lavados com água fria e secos ao ar a fim de proporcionar 6,32 g (67%) de dicetona pura apropriada para utilização no passo que se segue: ^{1}H RMN ($CDCl_3$/300 MHz) 7,91 (d, J = 8,66 Hz, 4H), 7,46 (d, J = 8,66 Hz, 4H), 6,77 (s, 1H).

Passo 2. Preparação de 4-[3,5-bis(4-[cloro]fenil)-1H-pirazol-1-il]benzenos-sulfonamida

Um balão de fundo redondo de 100 ml equipado com agitador

magnético e entrada de azoto foi carregado com 1,3-bis[4-(cloro)fenil]-1,3-dicetopropano do Passo 1 (2,0 g, 6,82 mmol), hidrocloreto de 4-sulfonamidilfenil-hidrazina (1,68 g, 7,51 mmol) e ácido acético glacial (30 ml). A mistura da reacção foi aquecida até refluxo durante 16 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura da reacção foi diluída com água até a solução se tornar turva (25 ml) e foi arrefecida até 0° C durante 0,5 hora tendo-se formado em seguida um sólido que foi isolado por filtração e seco ao ar a fim de proporcionar 2,42 g (80%) de produto bruto. O produto bruto foi lavado com diclorometano a fim de proporcionar 1,56 g (51%) de 4-[3,5-bis(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida pura: ^{1}H RMN (DMSO/300 MHz) 7,94 (d, J = 8,66 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,66 Hz, 2H), 7,54 - 7,32 (m, 8H), 7,28 (s, 1H), 7,03 (s, 1H). Espectro de massa, MH+ = 445. Análise elementar calculada para $C_{21}H_{15}N_3O_2Cl_2S$: C, 56,77; H, 3,40; N, 9,46; Cl, 15,96; S, 7,22. Encontrados: C, 56,50; H, 3,48; N, 9,21; Cl, 15,76; S, 7,41.

Exemplo 2



4-(5-(4-Clorofenil)-3-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)benzenossulfonamida

Passo 1: Preparação de 3-(4-clorofenil)-2,3-epoxi-4'-metoxipropiofenona

Uma solução quente de 4-cloro-4'-metoxichalcona em etanol (15

ml) e acetona (5 ml) foi arrefecida até 50° C e tratada com peróxido de hidrogénio (30%, 2 ml) e NaOH 4N (1,5 ml). O precipitado resultante foi filtrado e seco *in vacuo* para se obter 1,3 g de um sólido cristalino branco: Anal. calc. para $C_{16}H_{13}ClO_3 \cdot 0{,}5\ H_2O$: C, 64,55; H, 4,74. Encontrados: C, 64,68; H, 4,42.

Passo 2: Preparação de 4-(5-(4-clorofenil)-3-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)benzenossulfonamida

O epóxido do Passo 1 (500 mg) e hidrocloreto de 4-sulfonamidofenil-hidrazina (390 mg) em etanol (5 ml) e 3 gotas de ácido acético foram agitados sob refluxo durante 3 horas. A mistura da reacção foi dividida entre água (50 ml) e acetato de etilo (100 ml). A fase aquosa foi extraída com acetato de etilo (3x) e os extractos combinados foram secos ($MgSO_4$) e concentrados. O produto bruto foi cromatografado sobre gel de sílica com acetato de etilo/hexano 30:70 como eluente para se obter 198 mg do produto desejado: Anal. calc. para $C_{22}H_{18}ClN_3O_3S$: C, 60,07; H, 4,12; N, 9,55. Encontrados: C, 59,87; H, 4,09; N, 9,52.

Os compostos que se seguem foram preparados a partir de chalcones comercialmente disponíveis ou análogos heterocíclicos tal como é descrito no Exemplo 2:

(2a) **4-(3,5-bis(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)benzenossulfonamida:** Sólido branco: Anal. calc. para $C_{23}H_{21}N_3O_2S$: C, 68,46; H, 5,25; N, 10,41. Encontrados: C, 68,06; H, 5,02; N, 10,38.

(2b) **4-(5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il)benzenossulfonamida:** Sólido amarelo: Anal. calc. para $C_{21}H_{16}ClN_3O_2S \cdot 0{,}1\ H_2O$: C, 61,27; H, 3,97; N, 10,21. Encontrados: C, 61,01; H, 4,04; N, 9,90.

(2c) **4-(3,5-bis(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)benzenossulfonamida:** Sólido amarelo claro: Anal. calc. para $C_{23}H_{21}N_3O_4S \cdot 0,3\ H_2O$: C, 62,66; H, 4,94; N, 9,53. Encontrados: C, 62,30; H, 4,80; N, 9,20.

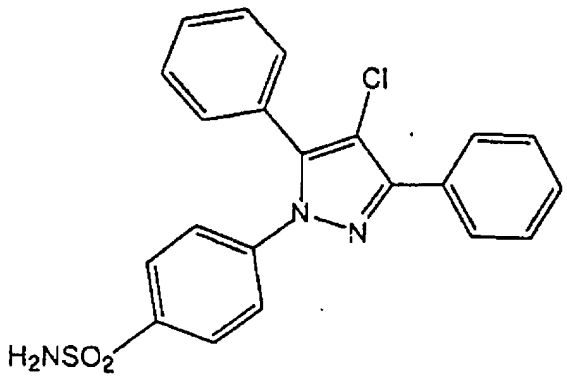
(2d) **4-(5-(4-clorofenil)-3-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)benzenossulfonamida:** Sólido amarelo: Anal. calc. para $C_{22}H_{18}ClN_3O_2S \cdot H_2O$: C, 61,81; H, 4,34; N, 9,83: Encontrados: C, 61,63; H, 4,31; N, 9,56.

(2e) **4-(5-(4-clorofenil)-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)benzenossulfonamida:** Sólido amarelo: Anal. calc. para $C_{21}H_{15}ClN_4O_4S \cdot 0,6\ H_2O$: C, 54,16; H, 3,51; N, 12,03. Encontrados: C, 54,24; H, 3,23; N, 11,65.

(2f) **4-(5-(4-clorofenil)-3-(2-furil)-1H-pirazol-1-il)benzenossulfonamida:** Anal. calc. para $C_{19}H_{14}ClN_3O_3S$: C, 57,07; H, 3,53; N, 10,51; Cl, 8,87. Encontrados: C, 56,86; H, 3,21; N, 10,52; Cl, 8,76.

(2g) **4-(5-(4-clorofenil)-3-(5-cloro-2-tienil)-1H-pirazol-1-il)benzenossulfonamida:** Anal. calc. para $C_{19}H_{13}Cl_2N_3O_2S_2$: C, 50,67; H, 2,91; N, 9,33. Encontrados: C, 50,55; H, 2,84; N, 9,02.

Exemplo 3



4-(4-cloro-3,5-difenil)-1H-pirazol-1-il)benzenossulfonamida

Passo 1: Preparação de 4-(3,5-difenil-1H-pirazol-1-il)benzenossulfonamida

Dibenzoilmetano (2,0 g, 8,9 mmol) e hidrocloreto de 4-sulfonamidofenil-hidrazina (2 g) foram agitados em 20 ml de etanol sob refluxo durante 3 horas e a mistura foi arrefecida e vertida para 200 ml de água. O sólido foi filtrado, dissolvido em acetato de etilo, seco sobre $MgSO_4$, filtrado e concentrado. Cromatografia flash usando acetato de etilo/hexano 40:60 proporcionaou o composto desejado (1,3 g).

Passo 2. Preparação de 4-(4-cloro-3,5-difenil-1H-pirazol-1-il)benzenossulfonamida

Ao pirazole preparado no Passo 1 (150 mg) em 10 ml de cloreto de metileno foi adicionado cloreto de sulfurilo (1 ml) gota a gota à temperatura ambiente. A mistura da reacção foi então agitada à temperatura ambiente durante 2 horas e arrefecida bruscamente com água (10 ml) e extraída com acetato de etilo (3x). Os extractos combinados foram secos sobre $MgSO_4$ e concentrados. Recristalização a partir de acetato de etilo forneceu um sólido branco: Anal. calc. para $C_{21}H_{16}N_3ClSO_2$: C, 61,54; H, 3,93; N, 10,25. Encontrados: C, 61,30; H, 3,74; N, 10,02.

AVALIAÇÃO BIOLÓGICA

Teste do Edema da Almofada da Pata do Rato com Carragenano

O teste do edema da pata produzido por carragenano é realizado essencialmente tal como é descrito por Winter et all [*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*,

111, 544 (1962)]. Administra-se oralmente a ratos compostos suspensos em metilcelulose. Uma hora mais tarde uma injecção subplantar de 0,1 ml de solução a 1% de carragenano é administrada e o volume da pata injectada é medido com um pletismómetro de deslocamento. Três horas após a injecção do carragenano o volume da pata é medido de novo. A tumefação média da pata num grupo de animais tratados com a droga é comparada com a de um grupo de animais tratados com placebo e a percentagem de inibição de edema é determinada (Otterness and Bliven, *Laboratory Models for Testing NSAIDs*, in *Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs*, (J. Lombardino, ed. 1985)). Os compostos da Fórmula I devem ser activos na redução da inflamação no ensaio da pata com carragenano numa dose de 30 mg por kg do peso corporal.

Teste de Analgesia induzida no Rato por Carragenano

O ensaio de analgesia usando carragenano no rato é realizado eseencialmente tal como foi descrito por Hargreaves et al (Pain, 32, 77, 1988). Ratos são tratados exactamente como foi atrás descrito para o teste do edema da almofada da pata com carragenano. Ao fim do periodo de três horas os ratos são colocados num recipiente de PLEXIGLASS sendo feita brilhar uma luz directamente ou na pata injectada ou na pata não injectada contralateral. O tempo que passa até o rato retirar a sua pata é então medido. A latência da retirada em segundos é determinada para os grupos de controlo e para os grupos tratados com a droga sendo determinada a percentagem de inibição de retirada da pata hiperalgesica. Os compostos da Fórmula I deverão ser activos no ensaio de analgesia numa dose de 30 mg por kg do peso corporal.

Avaliação da actividade de COX I e de COX II *in vitro*

Os compostos deste invento apresentaram inibição *in vitro* de COX

II. A actividade de inibição de COX II dos compostos deste invento ilustrada nos Exemplos foi determinada pelos métodos que se seguem.

a. Preparação de COX recombinante de baculovírus

Um fragmento de 2,0 kb contendo a região de codificação de COX-I humano ou murino ou de COX-II humano ou murino foi clonado para um site BamH1 do vector de transferência do baculovírus pVL1393 (Invitrogen) para dar origem a vectores de transferência do baculovírus para COX-1 e COX-II de um modo semelhante ao método de D.R. O'Reilly et al (*Baculovirus Expression Vectors*: *A Laboratory Manual* (1992)). Baculovírus recombinantes foram isolados transfectando 4 μg de ADN do vector de transferência do baculovírus para células de insecto SF9 (2x10e8) juntamente com 200 ng de ADN de plasmidio de baculovírus linearizado pelo método do fosfato de cálcio. Ver M.D. Summers e G.E. Smith, *A Manual of Methods for Baculovirus Vectors and Insect Cell Culture Procedures*, Texas Agric. Exp. Station Bull. 1555 (1987). Vírus recombinantes foram purificados por três operações de purificação em placa sendo preparados lotes de vírus com um título elevado (10E7 - 10E8 pfu/ml). Para produção em larga escala, células de insecto SF9 foram infectadas em fermentadores de 10 litros (0,5 x 10^6/ml) com o lote de baculovírus recombinantes de modo a que a multiplicidade da infecção fosse de 0,1. Após 72 horas as células foram centrifugadas e a pílula de células foi homogeneizada em Tris/Sacarose (50 mM: 25%, pH 8,0) contendo 1% de 3-[(3-colamido-propil)dimetilamónio]-1-propanossulfonato (CHAPS). O homogenato foi centrifugado a 10.000xG durante 30 minutos, e o produto flutuante resultante foi armazenado a -80° C antes de ser ensaiado quanto à actividade de COX.

b. Ensaio quanto à actividade de COX I e COX II:

A actividade de COX foi ensaiada como PGE_2 formado/μg

proteina/tempo usando um ensaio ELISA para detectar a prostaglandina libertada. Membranas de células de insecto solubilizadas com CHAPS contendo o enzima COX apropriado foram incubadas num tampão fosfato de potássio (50 mM, pH 8,0) contendo epinefrina, fenol, e heme com a adição de ácido araquidónico (10 μM). Compostos foram pré-incubados com o enzima durante 10-20 minutos antes da adição de ácido araquidónico. Qualquer reacção entre o ácido araquidónico e o enzima foi interrompida após dez minutos a 37° C/temperatura ambiente transferindo 40 μl da mistura da reacção para 160 μl de tampão de ELISA e 25 μM de indometacina. A PGE_2 formada foi medida por tecnologia ELISA padrão (Cayman Chemical). Os resultados são apresentados no Quadro I.

QUADRO I.

	COX II Humano	COX I Humano
Exemplo	DI_{50} μM	DI_{50} μM
2	< 0,1	8,5
2a	0,2	13,6
2b	0,3	19,1
2c	0,5	2,1
2d	<0,1	12,7
2e	0,7	>100
2g	<0,1	>100
3	<0,1	1,7

É também abrangida por este invento uma classe de composições farmacêuticas compreendendo um ou mais compostos da Fórmula I em associação com um ou mais veículos e/ou diluentes e/ou adjuvantes farmaceuticamente aceitáveis (aqui referidos colectivamente como materiais "veículo") e, se desejado, outros ingredientes activos. Os compostos do presente invento podem

ser administrados por qualquer via apropriada, de preferência sob a forma de uma composição farmacêutica adaptada a essa via, e numa dose eficaz para o tratamento pretendido. Doses terapêuticamente eficazes dos compostos do presente invento requeridas para evitar ou travar o avanço da condição médica são rapidamente calculadas por qualquer especialista nesta técnica. Os compostos e composição podem, por exemplo, ser administrados por via intravascular, intraperitoneal, subcutânea, intramuscular ou topicamente.

Para administração por via oral, a composição farmacêutica pode ser apresentada sob a forma, por exemplo, de um comprimido, cápsula, suspensão ou líquido. A composição farmacêutica é produzida de preferência sob a forma de uma unidade de dosagem contendo uma quantidade particular do ingrediente activo. Exemplos dessas unidades de dosagem são comprimidos ou cápsulas. Estes podem vantajosamente conter uma quantidade de ingrediente activo variando entre 1 e 250 mg, de preferência entre 25 e 150 mg. Uma dose diária apropriada para um mamífero pode variar amplamente dependendo da condição do paciente e de outros factores. Contudo, pode ser apropriada uma dose variando entre cerca 0,1 e 3.000 mg/kg do peso corporal, particularmente entre cerca de 1 e 100 mg/kg do peso corporal.

O ingrediente activo pode também ser administrado por injecção como uma composição em que, por exemplo, solução salina, dextrose ou água pode ser usada como um veículo apropriado. Uma dose diária apropriada varia entre cerca de 0,1 e 100 mg/kg do peso corporal injectada por dia em doses múltiplas dependendo da doença a ser tratada. Uma dose diária preferida irá variar entre cerca de 1 e 30 mg/kg do peso corporal. Compostos indicados para terapêutica profilática serão, de preferência, administrados numa dose diária geralmente de cerca de 0,1 mg a cerca de 100 mg por quilograma do peso corporal por dia. Uma dosagem mais preferida irá variar entre cerca de 1 mg e

cerca de 100 mg por quilograma do peso corporal. A mais preferida é uma dosagem variando entre cerca de 1 e cerca de 50 mg por quilograma do peso corporal por dia. Uma dose apropriada pode ser administrada em sub-doses múltiplas por dia. Estas sub-doses podem ser administradas em formas de unidades de dosagem. De um modo típico, uma dose ou sub-dose pode conter cerca de 1 mg a cerca de 100 mg de composto activo por forma de unidade de dosagem. Uma dosagem mais preferida irá conter cerca de 2 mg a cerca de 50 mg de composto activo por forma de unidade de dosagem. A mais preferida é uma forma de dosagem contendo de cerca de 3 mg a cerca de 25 mg de composto activo por dose unitária.

O regime de dosagem para o tratamento de uma condição patológica com os compostos e/ou composições deste invento é seleccionado de acordo com uma série de factores, incluindo o tipo, idade, peso, sexo e condição médica do paciente, a gravidade da doença, a via de administração, e o composto particular utilizado, podendo assim variar amplamente.

Para fins terapêuticos, os compostos deste invento são habitualmente combinados com um ou mais adjuvantes apropriados para a via de administração indicada. Se administrados per os, os compostos podem ser misturados com lactose, sacarose, pó de amido, ésteres de celulose de ácidos alcanóicos, ésteres de celulose de alquilo, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, óxido de magnésio, sais de sódio e de cálcio de ácidos fosfórico e sulfúrico, gelatina, goma acácia, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, e/ou alcool polivinílico, sendo em seguida comprimidos ou encapsulados para conveniente administração. Essas cápsulas ou comprimidos podem conter uma formulação de libertação controlada que pode ser proporcionada numa dispersão de composto activo em hidroxipropilmetilcelulose. Formulações para administração parentérica podem apresentar-se sob a forma de soluções ou

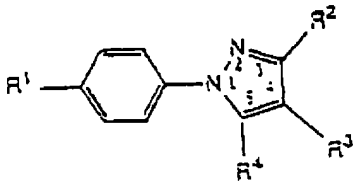
suspensões para injecção estéreis, isotónicas, não aquosas. Estas soluções e suspensões podem ser preparadas a partir de pós ou grânulos estéreis tendo um ou mais dos veículos ou diluentes mencionados para utilização em formulações para administração por via oral. Os compostos podem ser dissolvidos em água, polietileno glicol, propileno glicol, etanol, óleo de milho, óleo de sementes de algodão, óleo de amendoim, óleo de gergelim, alcool benzílico, cloreto de sódio, e/ou vários tampões. Outros adjuvantes e modos de administração são conhecidos bem e amplamente na técnica farmacêutica.

Lisboa, 17 de Outubro de 2000

LUIS SILVA CARVALHO
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto da fórmula I:



I

em que R^1 é sulfamilo;

em que R^2 é fenilo, naftilo, tetra-hidronaftilo, indano, bifenilo ou heteroarilo com 5 ou 6 membros onde os heteroátomos podem ser seleccionados de entre azoto, enxofre e oxigénio; em que R^2 é substituído facultativamente numa posição substituivel com um ou mais radicais seleccionados de entre halo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquilo, nitro, C_1-C_6 alquiltio, amino, C_1-C_6 haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, N-mono-C_1-C_{20} alquilamino, N,N-di-C_1-C_{20} alquilamino, ciano, C_1-C_{10} alcoxicarbonilo e acetilamino;

em que R^3 é seleccionado de entre hidrogénio, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, ciano, carboxilo, C_1-C_{10} alcoxicarbonilo, amino, acetilo, acetilamino, halo e C_1-C_{20} alquilsulfonilamino; e

em que R^4 é fenilo, naftilo, tetra-hidronaftilo, indano, bifenilo ou heteroarilo com 5 ou 6 membros onde os heteroátomos podem ser seleccionados de entre azoto, enxofre e oxigénio; em que R^4 é substituído facultativamente numa posição substituível com um ou mais radicais seleccionados de entre halo, C_1-C_6 alcoxi, nitro, C_1-C_6 alquiltio, amino, C_1-C_6 haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, N-mono-C_1-C_{20}-alquilamino, N,N-di-C_1-C_{20} alquilamino, ciano, C_1-C_{10} alcoxicarbonilo e acetilamino;

contanto que pelo menos um de entre R^2 e R^4 não possa ser fenilo ou triazole substituído;

contanto ainda que R^2 não possa ser fenilo quando R^4 é fenilo substituído com metilo, cloro, bromo ou metoxi ou R^4 não possa ser fenilo quando R^2 é fenilo substituído com amino, metoxi, metilo, cloro ou bromo;

contanto ainda que R^4 não possa ser 2-tienilo ou triazole substituído, quando R^3 é hidrido ou bromo; contanto ainda que R^2 não possa ser 2-tienilo, quando R^3 é hidrido; contanto ainda que R^2 não possa ser 4-metoxifenilo ou 4-metilfenilo quando R^4 é 4-metoxifenilo ou 4-metilfenilo;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

2. Um composto da Reivindicação 1, em que R^2 é seleccionado de entre fenilo, pirrilo, furilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiazilo, piranilo e tienilo; em que R^2 é substituído facultativamente numa posição substituível com um ou mais radicais seleccionados de entre fluor, cloro, bromo, iodo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isobutoxi, isopropoxi, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *tert*-butilo, nitro, metiltio, etiltio, amino, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo, dicloropropilo, hidroxilo, carboxilo, N-metilamino, N-etilamino, N-isopropilamino, N-propilamino, N-butilamino, N-isobutilamino, N-*tert*-butilamino, N-pentilamino, N,N-dimetilamino, N-metil-N-etilamino, ciano, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, pentoxicarbonilo e acetamido; em que R^3 é seleccionado de entre hidrido, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *tert*-butilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo, dicloropropilo, ciano, carboxilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, *tert*-

butoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, amino, acetilo, formilo, acetamido, fluor, cloro, iodo, bromo e CH_3SO_2NH-; em que R^4 é seleccionado de entre fenilo, pirrilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiazilo, piranilo e tienilo; em que R^4 é substituído facultativamente numa posição substituível com um ou mais radicais seleccionados de entre fluor, cloro, bromo, iodo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isobutoxi, isopropoxi, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *tert*-butilo, nitro, metiltio, etiltio, amino, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluorocloro metilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo, dicloropropilo, hidroxilo, carboxilo, N-metilamino, N-etilamino, N-isopropilamino, N-propilamino, N-butilamino, N-isobutilamino, N-*tert*-butilamino, N-pentilamino, N,N-dimetilamino, N-metil-N-etilamino, ciano, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, pentoxicarbonilo e acetamido; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

3. Composto da Reivindicação 2 seleccionado de entre compostos e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, do grupo de compostos consistindo em

4-[3,5-bis(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(3,4-difluorofenil)-S-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-metoxifenil)-S-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-metilfenil)-S-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-nitrofenil)-S-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-metiltiofenil)-S-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-aminofenil)-S-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-piridil)-S-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

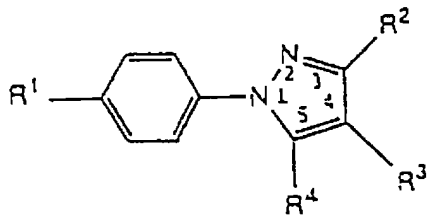
4-[3-(5-cloro-2-tienil)-S-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(2-furanil)-S-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-trifluorometilfenil)-S-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-hidroxifenil)-S-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[1-(4-aminossulfonilfenil)-S-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-[N-metilamino]fenil)-S-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
N-[4-[1-(4-aminossulfonilfenil)-S-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il]fenil]acetamida;
4-[3-(4-cianofenil)-S-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-fluorofenil)-S-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-S-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-S-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-S-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-S-(4-trifluorometilfenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-S-(4-aminofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[1-(4-aminossulfonilfenil)-3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il]benzoato de metilo;
4-[3-(4-clororofenil)-S-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-S-(4-metiltiofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-S-(4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[3-(4-clorofenil)-S-(4-piridil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-S-(2-furanil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-S-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[1-(4-aminossulfonilfenil)-3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[1-(4-aminossulfonilfenil)-3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il]benzoato de etilo;

N-[4-[1-(4-aminossulfonilfenil)-3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il]fenil]acetamida;
4-[3,5-bis(4-fluorofenil)-4-metil-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3,5-bis(4-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3,5-bis(4-clorofenil)-4-ciano-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3,5-bis(4-clorofenil)-4-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
ácido 1-(4-aminossulfonilfenil)-3,5-bis(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
1-(4-aminossulfonilfenil)-3,5-bis(4-clorofenil)-1H-pirazole-4-carboxilato de metilo;
4-[3,5-bis(4-clorofenil)-4-amino-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
1-(4-aminossulfonilfenil)-3,5-bis(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-acetamida;
4-[3,5-bis(4-clorofenil)-4-fluoro-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3,5-bis(4-clorofenil)-4-cloro-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida.

4. Uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto e de um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável, sendo o referido composto seleccionado de entre uma familia de compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3.

5. Utilização de um composto da fórmula I:



I

em que R^1 é sulfamilo;
em que R^2 é fenilo, naftilo, tetra-hidronaftilo, indano, bifenilo ou heteroarilo com 5 ou 6 membros onde os heteroátomos podem ser seleccionados de entre azoto, enxofre e oxigénio; em que R^2 é substituído facultativamente numa posição

substituivel com um ou mais radicais seleccionados de entre halo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquilo, nitro, C_1-C_6 alquiltio, amino, C_1-C_6 haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, N-mono-C_1-C_{20} alquilamino, N,N-di-C_1-C_{20} alquilamino, ciano, C_1-C_{10} alcoxicarbonilo e acetilamino;

em que R^3 é seleccionado de entre hidrogénio, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, ciano, carboxilo, C_1-C_{10} alcoxicarbonilo, amino, acetilo, acetilamino, halo e C_1-C_{20} alquilsulfonilamino; e

em que R^4 é fenilo, naftilo, tetra-hidronaftilo, indano, bifenilo ou heteroarilo com 5 ou 6 membros onde os heteroátomos podem ser seleccionados de entre azoto, enxofre e oxigénio; em que R^4 é substituído facultativamente numa posição substituível com um ou mais radicais seleccionados de entre halo, C_1-C_6 alcoxi, nitro, C_1-C_6 alquiltio, amino, C_1-C_6 haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, N-mono-C_1-C_{20}-alquilamino, N,N-di-C_1-C_{20} alquilamino, ciano, C_1-C_{10} alcoxicarbonilo e acetilamino;
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para a preparação de um medicamento para o tratamento da inflamação ou de uma afecção relacionada com inflamação num indivíduo.

6. Utilização de acordo com a Reivindicação 5, em que R^2 é seleccionado de entre fenilo, pirrilo, furilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiazilo, piranilo e tienilo; em que R^2 é substituído facultativamente numa posição substituível com um ou mais radicais seleccionados de entre fluor, cloro, bromo, iodo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isobutoxi, isopropoxi, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *tert*-butilo, nitro, metiltio, etiltio, amino, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo, dicloropropilo, hidroxilo, carboxilo, N-metilamino, N-etilamino, N-isopropilamino, N-propilamino, N-butilamino, N-isobutilamino, N-*tert*-butil-

amino, N-pentilamino, N,N-dimetilamino, N-metil-N-etilamino, ciano, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, pentoxicarbonilo e acetamido; em que R^3 é seleccionado de entre hidrido, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *tert*-butilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo, dicloropropilo, ciano, carboxilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, amino, acetilo, formilo, acetamido, fluor, cloro, iodo, bromo e CH_3SO_2NH-; em que R^4 é seleccionado de entre fenilo, pirrilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiazilo, piranilo e tienilo; em que R^4 é substituído facultativamente numa posição substituível com um ou mais radicais seleccionados de entre fluor, cloro, bromo, iodo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isobutoxi, isopropoxi, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *tert*-butilo, nitro, metiltio, etiltio, amino, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo, dicloropropilo, hidroxilo, carboxilo, N-metilamino, N-etilamino, N-isopropilamino, N-propilamino, N-butilamino, N-isobutilamino, N-*tert*-butilamino, N-pentilamino, N,N-dimetilamino, N-metil-N-etilamino, ciano, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, pentoxicarbonilo e acetamido; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

7. Utilização de acordo com a Reivindicação 6, em que o referido

4-[3,5-bis(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[3-(3,4-difluorofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[3-(4-metoxifenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[3-(4-metilfenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[3-(4-nitrofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[3-(4-metiltiofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[3-(4-aminofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[3-(4-piridil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[3-(2-tienil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[3-(5-cloro-2-tienil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[3-(2-furanil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[3-(4-trifluorometilfenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[3-(4-hidroxifenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[1-(4-aminossulfonilfenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[3-(4-[N-metilamino]fenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

N-[4-[1-(4-aminossulfonilfenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il]fenil]acetamida;

4-[3-(4-cianofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[3-(4-fluorofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[3-(4-clorofenil)-5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[3-(4-clorofenil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[3-(4-clorofenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[3-(4-clorofenil)-5-(4-trifluorometilfenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[3-(4-clorofenil)-5-(4-aminofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[1-(4-aminossulfonilfenil)-3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il]benzoato de metilo;

4-[3-(4-clororofenil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;

4-[3-(4-clorofenil)-5-(4-metiltiofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(2-tienil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(4-piridil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(2-furanil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3-(4-clorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[1-(4-aminossulfonilfenil)-3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[1-(4-aminossulfonilfenil)-3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il]benzoato de etilo;
N-[4-[1-(4-aminossulfonilfenil)-3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il]fenil]acetamida;
4-[3,5-bis(4-fluorofenil)-4-metil-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3,5-bis(4-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3,5-bis(4-clorofenil)-4-ciano-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3,5-bis(4-clorofenil)-4-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
ácido 1-(4-aminossulfonilfenil)-3,5-bis(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
1-(4-aminossulfonilfenil)-3,5-bis(4-clorofenil)-1H-pirazole-4-carboxilato de metilo;
4-[3,5-bis(4-clorofenil)-4-amino-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
1-(4-aminossulfonilfenil)-3,5-bis(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-acetamida;
4-[4-cloro-3,5-bis-fenil-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3,5-bis(4-clorofenil)-4-fluoro-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida;
4-[3,5-bis(4-clorofenil)-4-cloro-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida

8. Utilização de acordo com a Reivindicação 5 para utilização no tratamento de inflamação.

9. Utilização de acordo com a Reivindicação 5 para utilização no tratamento de uma afecção associada a inflamação.

10. Utilização de acordo com a Reivindicação 9, em que a afecção associada a inflamação é artrite.

11. Utilização de acordo com a Reivindicação 9, em que a afecção associada a inflamação é dor.

12. Utilização de acordo com a Reivindicação 9, em que a afecção associada a inflamação é febre.

Lisboa, 17 de Outubro de 2000

LUIS SILVA CARVALHO
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA