

(11) Número de Publicação: **PT 1442026 E**

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(51) Classificação Internacional:

C07D 249/08 (2007.10) **C07D 401/04** (2007.10)
C07D 403/10 (2007.10) **C07D 413/10** (2007.10)
C07D 417/10 (2007.10) **A61K 31/41** (2007.10)
A61P 7/02 (2007.10) **A61P 29/00** (2007.10)
A61P 25/28 (2007.10) **A61P 19/02** (2007.10)

(22) Data de pedido: **2002.10.30**

(30) Prioridade(s): **2001.11.09 AU PR878201**

(43) Data de publicação do pedido: **2004.08.04**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.04.08**
121/2009

(73) Titular(es):

ASTELLAS PHARMA INC.
3-11, NIHONBASHI-HONCHO 2-CHOME, CHUO-
KU TOKYO JP

(72) Inventor(es):

SATOSHI AOKI JP
TOSHIYA NAKAGAWA JP
NOBUKIYO KONISHI JP
KATSUYA NAKAMURA JP
HIROKI OMORI JP

(74) Mandatário:

JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO
R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE TRIAZOLE COMO INIBIDORES DE CICLOOXIGENASES (COXs)**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE TRIAZOLE COMO INIBIDORES DE CICLOOXIGENASES (COXs)"

Campo Técnico

A presente invenção diz respeito a compostos de triazole com actividade farmacológica, a um processo para a sua preparação e a uma composição farmacêutica que os contém.

Antecedentes da Invenção

Conhece-se a presença de duas isoenzimas ciclooxigenases, ciclooxigenase-I (COX-I) e ciclooxigenase-II (COX-II) (Proc. Nat. Acad. Sci. USA 88, 2692-2696 (1991)).

Os compostos anti-inflamatórios não esteróides tradicionais (NSAIDs) possuem actividades inibidoras tanto da COX-I como da COX-II (J. Biol. Chem., 268, 6610-6614 (1993), etc.). O seu uso terapêutico envolve efeitos indesejados sobre o tracto gastrintestinal, tais como hemorragias, erosões, úlceras gástricas e intestinais, etc..

Relatou-se que a inibição selectiva de COX-II apresenta actividades anti-inflamatórias e analgésicas comparáveis com NSAIDs convencionais mas com uma menor incidência de alguns efeitos gastrintestinais indesejados (Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 91, 3228-3232 (1994)). Por consequência, prepararam-se diversos inibidores selectivos

de COX-II. No entanto, relatou-se que esses "inibidores selectivos de COX-II" apresentam alguns efeitos secundários sobre os rins e/ou eficácia insuficiente sobre dores agudas.

Além disso, alguns compostos tais como SC-560, mofezolac, etc., apresentam certa actividade inibidora selectiva contra COX-I. A patente de invenção WO 98/57910 apresenta alguns compostos com uma tal actividade. No entanto, a sua selectividade de inibição de COX-I não parece ser suficiente para os utilizar como um agente analgésico clinicamente aceitável e satisfatório devido às suas perturbações gastrintestinais.

A patente de invenção WO 02/055502 diz respeito a alguns derivados de piridina com actividade inibidora de ciclooxygenases, especialmente da actividade inibidora da ciclooxygenase-I. E a patente de invenção WO 99/51580 descreve alguns derivados de triazole com uma actividade inibidora da produção de citoquina.

Os compostos 5-aryl-1H-1,2,4-triazole que se encontram descritos na patente de invenção EP-A-1 099 695 apresentam uma forte inibição de COX-II com um efeito muito mais fraco sobre a COX-I.

Os derivados de triazole descritos na patente de invenção EP-A-0 155 486 contêm um substituinte tioalquilo na posição 3.

Os derivados de triazole descritos na patente de invenção EP-A-0 162 217, contêm um substituinte na posição 3 o qual se encontra ligado através de um átomo de carbono.

Os derivados de triazole descritos na patente de invenção EP-A-0 157 259 contêm um substituinte na posição 3 o qual se encontra ligado ao heterociclo através de uma ponte de enxofre.

Os derivados de 1H-1,2,4-triazole com um grupo trifluorometilo na posição 3 são descritos por Czollner et al. (Monatshefte für Chemie 1988; 119: 349-353).

Os derivados de triazole que são descritos na patente de invenção WO 00/10563 não apresentam um substituinte na posição 3 a qual se encontra ligada através de uma ponte de oxigénio.

Os derivados de triazole da patente de invenção EP-A-0 051 084 possuem uma substituição metilo opcional na posição 3.

Descrição da Invenção

A presente invenção diz respeito a compostos de triazole, que possuem actividade farmacêutica tal como actividade inibidora de ciclooxigenases (no seguimento descritas como COX), a um processo para a sua preparação, a uma composição farmacêutica que os contém e à sua utilização.

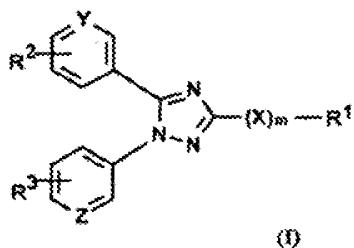
Por consequência, um objectivo da presente invenção consiste em proporcionar os compostos de triazole, os quais possuem uma actividade inibidora da COX.

Um outro objectivo da presente invenção consiste em proporcionar um processo para a preparação dos compostos de triazole.

Um outro objectivo da presente invenção consiste em proporcionar uma composição farmacêutica que contém, como componentes activos, os compostos de triazole.

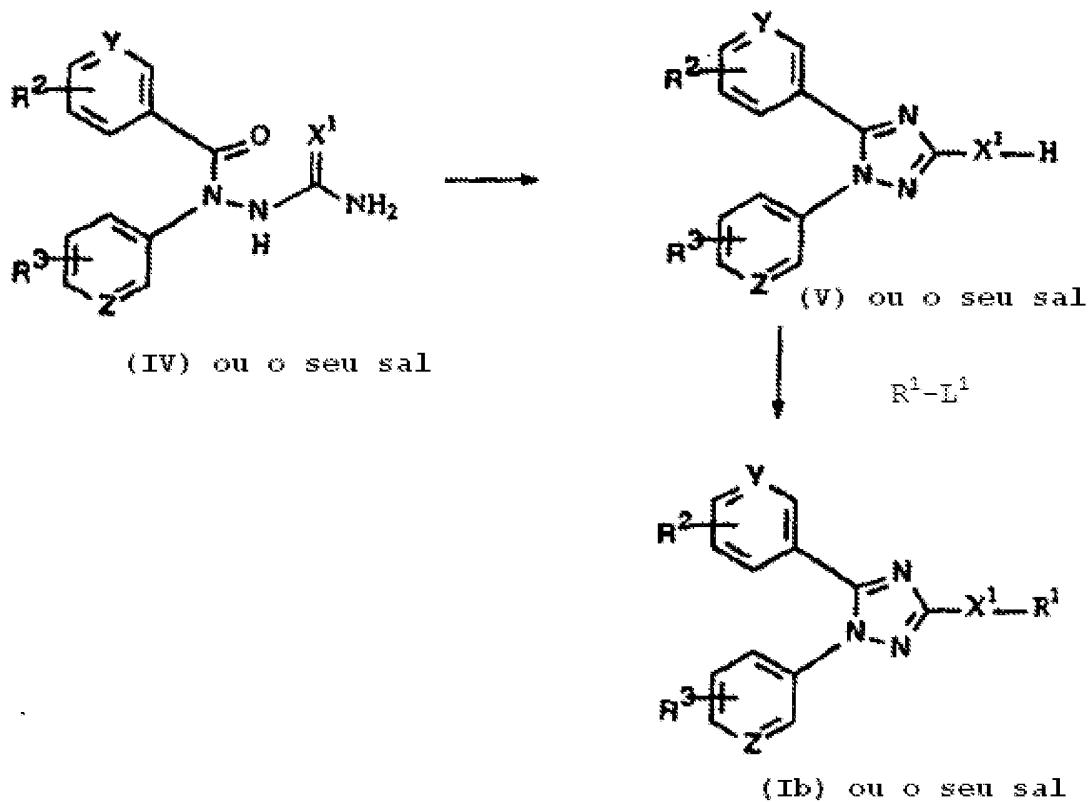
Ainda um outro objectivo da presente invenção consiste em proporcionar uma utilização dos compostos de triazole para a preparação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de diversas doenças.

Os novos compostos de triazole de acordo com a presente invenção podem ser representados pela seguinte fórmula geral (I):

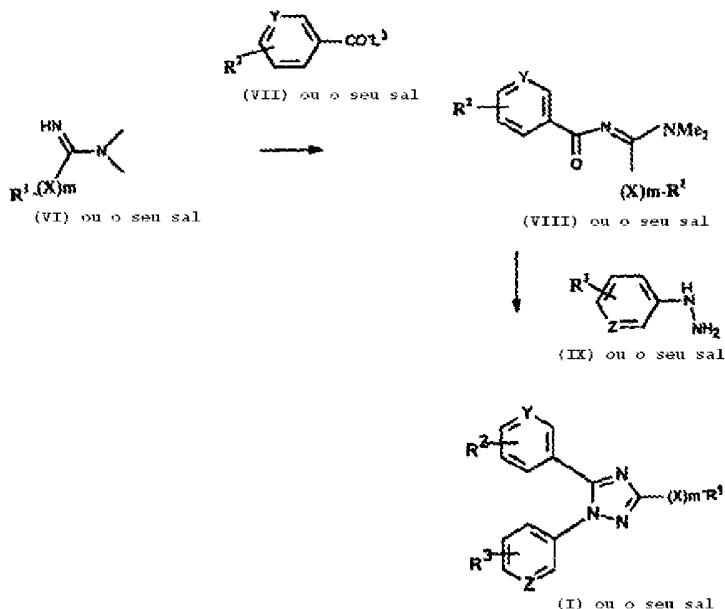


na qual o símbolo R^1 representa um grupo alquilo inferior o qual é eventualmente substituído por um átomo de halogéneo; o símbolo R^2 representa um grupo alcoxi inferior; o símbolo R^3 representa um grupo alcoxi inferior; o símbolo X representa um átomo de oxigénio; os símbolos Y e Z representam, cada um, um grupo CH ; e o símbolo m representa o número 1; ou os seus sais.

O composto alvo de fórmula geral (I) de acordo com a presente invenção pode ser preparado pelos processos seguintes.

Processo (1)

Processo (2)



Nos processos anteriores, os símbolos R^1 , R^2 , R^3 , X , Y , Z e m têm os significados definidos antes, e o símbolo X^1 representa um átomos de oxigénio, e os símbolos L^1 e L^3 representam, cada um, um grupo eliminável.

Os compostos de fórmula geral (I) ou (Ib) podem conter um ou mais centros assimétricos e, deste modo, podem existir sob a forma de enantiómeros ou diastereoisómeros. A presente invenção inclui tanto misturas como isómeros individuais separados.

Os compostos de fórmula geral (I) ou (Ib) podem também existir sob formas tautoméricas e a presente invenção inclui tanto misturas como tautómeros individuais separados.

Os compostos de fórmula geral (I) ou (Ib) e os seus sais podem apresentar-se sob a forma de um solvato, o qual

se encontra incluído no âmbito da presente invenção. O solvato inclui, de preferência, um hidrato e um etanolato.

Incluem-se igualmente no âmbito da presente invenção derivados radiomarcados de compostos de fórmula geral (I) ou (Ib), os quais são apropriados para estudos biológicos.

No que se disse anteriormente e na descrição subsequente da presente invenção, exemplos apropriados das várias definições a serem incluídos dentro do âmbito da mesma invenção são explicados em pormenor seguidamente.

Com o termo "inferior" pretende-se significar um grupo com 1 a 6 átomos de carbono, a menos que se indique de outro modo.

O grupo "alquilo inferior" apropriado, e um radical alquilo inferior na expressão "alcoxi inferior" pode ser um radical de cadeia linear ou ramificada, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc.-butilo, pentilo, hexilo ou similares, o qual é de preferência um grupo metilo ou dimetilo.

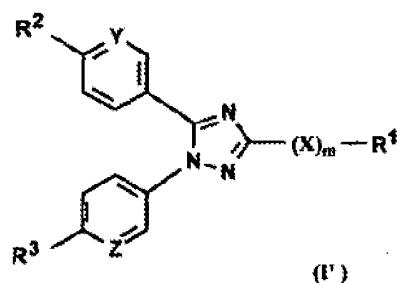
Os grupos alcoxi inferior apropriados são grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc.-butoxi, pentoxi, hexoxi ou similares, nos quais o grupo é de preferência o grupo metoxi.

"Halogéneo" apropriado pode ser flúor, cloro, bromo ou iodo ou similares, o qual é de preferência o átomo de flúor.

“Alquilo inferior substituído por halogéneo” apropriado pode ser um grupo alquilo inferior substituído por um ou mais átomos de halogéneo, tais como os grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, bromometilo, dibromometilo, tribromometilo, fluoroetilo, cloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2,2,3,3-pentafluoroetilo, fluoropropilo, fluorobutilo, fluoro-hexilo ou similares. E o seu grupo preferível é o grupo alquilo C₁-C₂ substituído por átomos de halogéneo. Mais preferível um grupo metilo substituído por átomos de flúor, e o mais preferível é o grupo trifluorometilo ou 2,2,2-trifluoroetilo.

O grupo eliminável apropriado pode ser um átomo de halogéneo, tal como o cloreto, etc..

Os compostos de fórmula geral (I) preferíveis são os compostos seguintes de fórmula geral (I')



na qual

o símbolo R¹ representa um grupo alquilo inferior ou um grupo alquilo inferior substituído por um átomo de halogéneo;

o símbolo R² representa um grupo alcoxi inferior; o símbolo R³ representa um grupo alcoxi inferior;

o símbolo X representa um átomo de oxigénio; os símbolos Y e Z representam, cada um, um grupo CH; e o símbolo m representa o número 1.

Os sais aceitáveis dos compostos de fórmula geral (I) são sais não tóxicos convencionais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico e incluem um sal metálico tal como um sal de metal alcalino (por exemplo, sal de sódio, sal de potássio, etc.) e um sal de metal alcalino-terroso (por exemplo, sal de cálcio, sal de magnésio, etc.), um sal de amónio, um sal alcalino orgânico (por exemplo, sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de diciclo-hexilamina, etc.), um sal de ácido orgânico (por exemplo, acetato, maleato, tartarato, metano-sulfonato, bezenossulfonato, formato, toluuenossulfonato, trifluoroacetato, etc.), um sal de ácido inorgânico (por exemplo, cloridrato, bromidrato, sulfato, fosfato, etc.), um sal com um aminoácido (por exemplo, arginina, ácido aspártico, ácido glutâmico, etc.), ou similares.

Seguidamente explicam-se em pormenor os processos de preparação de compostos-alvo da presente invenção.

Processo (1)

Um composto de fórmula geral (V) ou um seu sal pode preparar-se mediante conversão de um composto de fórmula geral (IV) ou de um seu sal sob condições alcalinas.

As reacções realizam-se habitualmente no seio de um solvente convencional tal como água, álcoois (por exemplo, metanol, etanol, álcool isopropílico, etc.), tetra-hidrofurano, dioxano, clorofórmio, cloreto de metileno, dimetil-acetamida, N,N-dimetilaformamida ou qualquer outro solvente orgânico que não influencie de maneira adversa a reacção. De entre esses solventes, podem utilizar-se solventes hidrófilos em uma mistura com água.

Essa reacção realiza-se de preferência na presença de uma base inorgânica ou orgânica tal como um hidróxido de um metal alcalino, um hidrogenocarbonato de um metal alcalino, um carbonato de um metal alcalino, um acetato de um metal alcalino, tri-alquil(inferior)-amina, piridina (por exemplo, piridina, lutidina, picolina, dimetilaminopiridina, etc.), N-alquil (inferior)-morfolina, N-,N-di-alquil (inferior)-benzilamina, N-,N-di-alquil (inferior)-anilina ou similares. Quando a base, o ácido e/ou o composto inicial se encontram sob forma líquida, podem utilizar-se também como solvente.

A temperatura reaccional não é fundamental, realizando-se habitualmente a reacção sob arrefecimento ou aquecimento.

Subsequentemente, condensa-se o composto obtido de fórmula geral (V) com um composto de fórmula geral R^1-L_2 sob condições alcalinas para se obter um composto de fórmula geral (Ib).

A reacção realiza-se habitualmente no seio de um solvente convencional tal como tetra-hidrofurano, dioxano, clorofórmio, cloreto de metíleno, dimetil-acetamida, N,N-dimetilformamida ou qualquer outro solvente orgânico que não influencie de maneira adversa a reacção.

De entre esses solventes, podem utilizar-se solventes hidrófilos no seio de uma mistura com água.

A base apropriada pode incluir uma amina terciária [por exemplo, trietilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, etc.], um hidróxido de um metal alcalino [por exemplo,

hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, etc.], um carbonato de um metal alcalino [por exemplo carbonato de sódio, carbonato de potássio, etc.], bicarbonato de um metal alcalino [por exemplo, bicarbonato de sódio, etc.], um sal de um ácido orgânico [por exemplo, acetato de sódio, etc.] e similares. No caso em que a base se encontra sob forma líquida, pode utilizar-se a base como solvente.

A temperatura da reacção não é fundamental, realizando-se habitualmente a reacção sob arrefecimento ou aquecimento.

Processo (2)

Um composto de fórmula geral (VIII) ou um seu sal pode preparar-se mediante reacção de um composto de fórmula geral (VI) ou um seu sal com um composto de fórmula geral (VII) ou um seu sal sob condições alcalinas.

A reacção realiza-se habitualmente no seio de um solvente apropriado tal como acetatos, tetra-hidrofurano, dioxano, clorofórmio, cloreto de metíleno, dimetil-acetamida, N,N-dimetilformamida ou qualquer outro solvente orgânico que não afecte a reacção.

Essa reacção realiza-se de preferência na presença de uma base inorgânica ou orgânica tal como um hidrogenocarbonato de um metal alcalino, um carbonato de um metal alcalino, um acetato de um metal alcalino, trialquilamina, piridina (por exemplo, piridina, lutidina, picolina, dimetilaminopiridina, etc.), N-alquilmorpholina, N,N-dialquilbenzilamina, N,N-dialquilanilina, etc.. No caso de a base, o ácido e/ou o composto inicial se

encontrarem sob forma líquida, eles podem desempenhar o papel de solvente.

A temperatura da reacção não é fundamental para a reacção no que toca ao rendimento ou pureza realizando-se a reacção independentemente da temperatura.

Subsequentemente, faz-se reagir o composto de fórmula geral (VIII) ou um seu sal com um composto de fórmula geral (IX) ou um seu sal sob condição ácidas para se obter um composto de fórmula geral (I) ou um seu sal. Quando nesta reacção se utiliza um sal de um composto de fórmula geral (IX), pode adicionar-se uma base apropriada para neutralizar o sistema.

A reacção realiza-se habitualmente no seio de um solvente apropriado tal como água, ácido acético, metanol, tetra-hidrofurano, dioxano, clorofórmio, cloreto de metíleno, dimetil-acetamida, N,N-dimetilformamida ou qualquer outro solvente orgânico que não afecte a reacção. Além disso, pode-se utilizar um solvente misto.

O ácido apropriado pode incluir um ácido carboxílico orgânico (por exemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, etc.), ácido orgânico sulfónico [por exemplo, ácido metanol-sulfónico, ácido benzenossulfónico, ácido p-toluenossulfónico, etc.], ácido mineral [por exemplo, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, etc.]. No caso em que o ácido se encontra sob forma líquida, ele pode desempenhar o papel de solvente.

A temperatura da reacção não é fundamental para a mesma no que diz respeito ao rendimento ou à pureza, realizando-se a reacção independentemente da temperatura.

A fim de ilustrar a utilidade dos compostos alvo de fórmula geral (I), os resultados de ensaios farmacológicos dos compostos de fórmula geral (I) encontram-se ilustrados seguidamente.

[A] ACTIVIDADE ANALGÉSICA:

Efeito sobre artrite induzida por adjuvante em ratos:

(i) Método de Ensaio:

Induziu-se artrite mediante injecção de 0,5 mg de Mycobacterium tuberculosis (Difco Laboratories, Detroit, Mich.) em 50 μ l de parafina líquida na almofada da pata traseira direita de ratos Lewis com a idade de 7 semanas. Estudou-se a actividade analgésica de uma dose individual de agentes em ratos artríticos. Distribuíram-se aleatoriamente os ratos artríticos e agruparam-se (n=10) para tratamento com um fármaco com base no limiar da dor das patas traseiras esquerdas e no peso do corpo no dia 22. Administraram-se fármacos (Compostos em estudo) e mediu-se o limiar da dor 2 horas após a administração dos mesmos. Determinou-se a intensidade da hiperalgesia pelo método de Randall-Selitto. Determinou-se o limiar mecânico da dor da pata posterior traseira (pata traseira não injectada) mediante compressão da articulação da anca com um aparelho para avaliar o equilíbrio da pressão (Ugo BasileCo. Ltd., Varese, Itália). A pressão limiar a partir dos guinchos ou do contorcionamento dos ratos exprimiu-se

em gramas. Comparou-se o limiar de pressão de ratos tratados com fármacos com o de ratos não tratados. A dose que apresenta a razão de 1,5 é considerada como sendo a dose eficaz.

(ii) Resultados do Ensaio:

Composto em ensaio (Exemplo n.º)	Dose (mg/kg)	O coeficiente de analgesia
1 (4)	3,2	$\geq 1,5$

[B] Actividade inibidora contra COX-I e COX-II

(Ensaio em sangue completo):

(i) Método de Ensaio:

Ensaio em sangue total para COX-I

Recolheu-se sangue fresco por meio de uma seringa sem anticoagulantes a partir de voluntários com consentimento. Os indivíduos não apresentavam quaisquer condições inflamatórias evidentes e não lhes tinha sido administrada qualquer medicação durante pelo menos 7 dias antes da colheita do sangue. Durante uma hora incubaram-se imediatamente à temperatura de 37 °C alíquotas de 500 µl de sangue total humano com 2 µl quer do veículo DMSO quer de um composto em ensaio nas concentrações finais de modo a permitir que o sangue coagule. Como testemunhas utilizaram-se tratamentos apropriados (ausência de incubação). No final da incubação, adicionaram-se 5 µl de 250 mM de Indometacina para interromper a reacção. Centrifugou-se o sangue a 6000 x g durante 5 minutos à temperatura de 4 °C

para se obter soro. Misturou-se uma alíquota de 100 μ l de soro com 400 μ l de metanol para a precipitação da proteína. Obteve-se o sobrenadante mediante centrifugação a 6000 \times g durante 5 minutos à temperatura de 4 °C e ensaiou-se para TBX2 [Thromboxane B2 (Tromboxano B2)] utilizando um kit de imunoensaio da enzima de acordo com o processo do fabricante. Para um composto em estudo, exprimiram-se os resultados como inibição em percentagem da produção de TBX2 em relação às incubações testemunhas que contêm o veículo DMSO. Analisaram-se os resultados pelos quais um composto em ensaio nas concentrações indicadas alterou o valor do logaritmo e aplicou-se uma regressão linear simples. Calculou-se o valor da CI_{50} pelo método dos mínimos quadrados.

Ensaio em sangue total para COX-II

Utilizando uma seringa colheu-se sangue fresco em tubos heparinizados a partir de voluntários com consentimento. Os indivíduos não apresentavam quaisquer situações inflamatórias evidentes e não lhes tinha sido administrada qualquer medicação durante pelo menos 7 dias antes da colheita do sangue. Durante 15 minutos incubaram-se à temperatura de 37 °C alíquotas de 500 μ l de sangue humano total com quer 2 μ l do veículo DMSO quer 2 μ l de um composto em ensaio nas concentrações finais. Isso foi seguido por incubação do sangue durante 24 horas à temperatura de 37 °C com 10 μ l de um lipopolissacárido a 5 mg/ml para indução de COX-2. Como testemunhas utilizaram-se tratamentos apropriados com PBS [Phosphate buffered saline (Soro fisiológico tamponado com um fosfato)] [ausência do lipossacárido (LPS)]. No final da incubação, centrifugou-se o sangue a 6000 \times g durante 5 minutos à temperatura de 4 °C

para se obter o plasma. Misturou-se uma alíquota de 100 μ l de plasma com 400 μ l de metanol para precipitação da proteína. Obteve-se o sobrenadante mediante centrifugação a 6000 \times g durante 5 minutos à temperatura de 4 °C e ensaiou-se quanto à PGE2 [Prostaglandin E2 (Prostaglandina E2)] utilizando um kit de radioimunoensaio após conversão de PGE2 no seu derivado oximato de metilo de acordo com o processo do fabricante. Para um composto em estudo, exprimiram-se os resultados como inibição em percentagem da produção de PGE2 em relação às incubações de controlo que contêm o veículo DMSO. Analisaram-se os resultados para os quais um composto em ensaio nas concentrações indicadas alterou o valor do logaritmo e aplicou-se uma regressão linear simples. Calculou-se o valor da IC_{50} pelo método dos mínimos quadrados.

(ii) Resultados do Ensaio:

Composto em Ensaio (Exemplo N.º)	COX-I IC_{50} (μ M)	COX-II IC_{50} (μ M)
1 (4)	< 0,01	> 0,1

Verificou-se, a partir dos resultados do ensaio mencionados anteriormente, que um composto de fórmula geral (I) ou os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico de acordo com a presente invenção possuem uma actividade inibidora contra COX, especialmente uma actividade inibidora selectiva contra COX-I.

[C] Actividade inibidora da agregação de plaquetas:

(i) Métodos

Preparação de plasma rico em plaquetas

Colheu-se sangue de voluntários humanos saudáveis para recipientes de plástico contendo citrato de sódio a 3,8% (1/10 volume). Aos indivíduos não tinham sido administrados quaisquer compostos durante pelo menos 7 dias antes da colheita de sangue. A partir da fracção sobrenadante de sangue após centrifugação a 1200 r.p.m. durante 10 minutos obteve-se plasma rico em plaquetas. Plasma pobre em plaquetas obteve-se mediante centrifugação do sangue remanescente a 3000 r.p.m. durante 10 minutos.

Avaliação da agregação plaquetária

A agregação plaquetária avaliou-se de acordo com o método turbidimétrico utilizando um agregómetro (Hema Tracer). Na cuvete pré-incubou-se plasma rico em plaquetas durante 2 minutos à temperatura de 37 °C após a adição de compostos ou veículo. De modo a quantificar os efeitos inibidores de cada composto, determinou-se o aumento máximo da transmissão de luz a partir da curva de agregação durante 7 minutos após a adição do agonista. Neste estudo utilizou-se colagénio como agonista da agregação de plaquetas. A concentração final de colagénio era 0,5 µg/mL. O efeito de cada composto exprimiu-se sob a forma de inibição em percentagem da agregação de plaquetas induzida por um agonista em comparação com o tratamento com o veículo. Os dados são apresentados como a média ± S.E.M. para seis experiências. Obteve-se o valor da CI_{50} mediante regressão linear, e exprimiu-se com a concentração do composto necessária para produzir a inibição de 50% da agregação de plaquetas induzida pelo agonista em comparação com o tratamento com o veículo.

(ii) Resultado do Ensaio:

Composto (Exemplo N.º)	CI ₅₀ (μM)
1-(4)	< 0,02

Verificou-se, a partir do Resultado do Ensaio mencionado anteriormente, que o composto de fórmula geral (I) ou os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico de acordo com a presente invenção possuem uma actividade inibidora contra a agregação de plaquetas. Por consequência, o composto de fórmula geral (I) ou os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico são úteis para a prevenção ou o tratamento de perturbações induzidas pela agregação de plaquetas, tais como trombose.

Adicionalmente, confirmou-se ainda que os compostos de fórmula geral (I) de acordo com a presente invenção não apresentam efeitos secundários indesejáveis dos NSAIDs não selectivos, tais como perturbações gastrintestinais, hemorragias, toxicidade renal, afecção cardiovascular, etc..

Um composto alvo de fórmula geral (I) ou os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico de acordo com a presente invenção possui(em) actividade inibidora de COX e possui(em) acentuadas actividades anti-inflamatória, antipirética, analgésica, anti-trombótica, anticancro.

Um composto alvo de fórmula geral (I) e um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, por consequência, são úteis para o tratamento e/ou a prevenção de doenças mediadas por COXs, situações inflamatórias, diversas dores, doenças de colagénio, doenças auto-imunitá-

rias, diversas doenças imunológicas, trombose, doenças cancerosas e neurodegenerativas em seres humanos ou animais mediante a utilização da administração sistémica ou tópica.

Mais especialmente, um composto alvo de fórmula geral (I) e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico são úteis para o tratamento e/ou a prevenção da inflamação e da dor aguda ou crónica em articulações e músculos [por exemplo, artrite reumatóide, espondilite reumatóide, osteoartrite, artrite gotosa, artrite juvenil, periartrite escapulo-humeral, síndroma cervical, etc.]; lumbago; situação inflamatória da pele [por exemplo, queimaduras solares, queimaduras, eczema, dermatites, etc.]; situação inflamatória dos olhos [por exemplo, conjuntivites, etc.]; distúrbios pulmonares em que se encontra envolvida inflamação [por exemplo, asma, bronquite, doença dos criadores de pombos, pulmão do agricultor, etc.]; situação do tracto gastrintestinal associada com inflamação [por exemplo, úlcera aftosa, doença de Chron, gastrite atópica, gastrite varioliforme, colite ulcerativa, doença celíaca, ileite regional, síndroma do intestino irritável, etc.]; gengivite; menorralgia; inflamação, dor e tumescência após cirurgia ou lesão [dor após odontectomia, etc.]; pirexia, dor e outras situações associadas a inflamação, especialmente aquelas em que os produtos lipoxigenase e ciclooxygenase constituem um factor, lúpus eritematoso sistémico, escleroderma, polimiosite, tendinite, bursite, periartetrite nodosa, febre reumática, síndroma de Sjogren, doença de Behcet, tiroidite, diabetes tipo I, síndroma nefrótico, anemia aplástica, miastenia grave, uveíte, dermatite de contacto, psoriase, doença de Kawasaki, sarcoidose, doença de Hodgkin, doença de Alzheimer.

Adicionalmente, é de esperar que o composto alvo de fórmula geral (I) ou um seu sal sejam úteis como agentes terapêuticos e/ou preventivos para doenças cardiovasculares ou cerebrovasculares, as doenças provocadas por hiperglicemia e hiperlipemia.

Os compostos alvo de fórmula geral (I) e um seu sal podem utilizar-se no tratamento profilático e terapêutico de trombose arterial, esclerose arterial, doenças cardíacas isquémicas [por exemplo, angina de peito (por exemplo, angina de peito estável, angina de peito instável incluindo enfarto iminente, etc.), enfarto do miocárdio (por exemplo, enfarto do miocárdio agudo, etc.), trombose coronária, etc.], doenças isquémicas do cérebro [por exemplo, enfarto cerebral (por exemplo, trombose cerebral aguda, etc.), trombose cerebral (por exemplo, embolia cerebral, etc.), isquemia cerebral transiente (por exemplo, ataque isquémico transitório, etc.), espasmo cerebrovascular após hemorragia cerebral (por exemplo espasmo cerebrovascular após hemorragia subaracnóide, etc.), etc.], doenças vasculares pulmonares (por exemplo, trombose pulmonar, embolia pulmonar, etc.), doenças circulatórias periféricas [por exemplo, arteriosclerose obliterans, tromboangiite obliterans (isto é, doença de Buerger), doença de Raynaud, compilação de diabetes mellitus (por exemplo, angiopatia diabética, neuropatia diabética, etc.), fiebotrombose (por exemplo, trombose das veias profundas, etc.), etc.], compilação de tumores (por exemplo, trombose de compressão), aborto [por exemplo, trombose da placenta, etc.], restenose e reoclusão [por exemplo, restenose e/ou reoclusão após angioplastia coronária transluminal percutânea (PTCA), restenose e reoclusão após a

administração de fármacos trombolíticos (por exemplo, do activador plasminogénico do tecido (TPA), etc.)], formação de trombos no caso de cirurgia vascular, substituição de válvulas, circulação extracorporal [por exemplo, cirurgia (por exemplo, cirurgia de coração aberto, oxigenador de bomba, etc.) hemodialise, etc.] ou transplante, coagulação intravascular disseminada (DIC), tromocitopenia trombótica, trombocitose essencial, inflamação (por exemplo, nefrite, etc.), doenças imunes, trombose atrófica, trombose que aumenta gradualmente, trombose de dilatação, trombose que aumenta repentinamente, trombose de quadro mural, etc..

Um composto de fórmula geral (I) e um seu sal podem utilizar-se em terapia adjuvante com fármacos trombolíticos (por exemplo, TPA, etc.) ou anticoagulantes (por exemplo, heparina, etc.).

E, um composto de fórmula geral (I) é também útil para a inibição de trombose durante circulação extra corporal tal como diálise.

Especialmente, exemplificam-se as doenças seguintes: dores provocadas por ou associadas com artrite reumatóide, osteoartrite, reumatismo lombar, espondilite reumatóide, artrite gotosa, artrite juvenil, etc.; lumbago; síndroma cervico-omo-braquial; periartrite escapulo-humeral; dor e tumescência após operação ou dano; etc..

Para fins terapêuticos, podem utilizar-se um composto de fórmula geral (I) e um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico de acordo com a presente invenção sob uma forma de preparação farmacêutica que contém um dos referidos compostos como componente activo, em mistura com

um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico tal como um excipiente sólido ou líquido orgânico ou inorgânico apropriado para administração oral, parentérica ou externa. As preparações farmacêuticas podem ser cápsulas, comprimidos, drageias, grânulos, inalantes, supositórios, solução, loção, suspensão, emulsão, pomada, gel ou similares. Se se desejar, podem incluir-se nessas preparações substâncias auxiliares, agentes estabilizantes, agentes molhantes ou agentes emulsionantes, tampões e outros aditivos vulgarmente utilizados.

Muito embora a dosagem da quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico do composto de fórmula geral (I) varie na dependência da idade e do estado de cada doente individual, uma dose individual média de cerca de 0,01 mg, 0,1 mg, 1 mg, 10 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg e 1000 mg do composto de fórmula geral (I) pode ser eficaz para o tratamento das doenças mencionadas anteriormente. De uma maneira geral, podem administrar-se por dia quantidades compreendidas entre 0,01 mg/de peso do corpo e cerca de 1000 mg/de peso do corpo.

Para finalidades terapêuticas, pode utilizar-se o agente terapêutico de acordo com a presente invenção sob a forma de uma preparação farmacêutica apropriada para administração por via oral, parentérica ou externa. As preparações farmacêuticas podem ser cápsulas, comprimidos, drageias, grânulos, inalantes, supositórios, solução, loção, suspensão, emulsão, pomada, gel, ou similares.

Especialmente, um agente analgésico de acordo com a presente invenção é útil para o tratamento ou a prevenção de dores agudas ou crónicas associadas com inflamações

agudas ou crónicas em seres humanos ou animais pela utilização de administração sistémica ou tópica.

Os Exemplos seguintes são apresentados com a finalidade de ilustrar em pormenor a presente invenção.

Exemplo 1

(1) Sob arrefecimento com um banho de gelo, adicionou-se cianato de potássio (1,71 g, 21,1 mmol) a uma suspensão de cloridrato de 4-metoxifenilhidrazina (3,35 g, 19,2 mmol) em 40 mL de água. Agitou-se a mistura durante 1 hora à mesma temperatura. E, em seguida, aqueceu-se a mistura até à temperatura ambiente e agitou-se durante 12 horas. Mediante filtração isolou-se o material insolúvel, que se lavou com água, e secou sob vazio para se obter a 2-(4-metoxifenil)-hidrazinacarboxamida (2,45 g, rendimento 70,5%).

RMN ^1H (DMSO-d6, ppm) δ 7,64 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,78 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,90 (s, 2H), 3,66 (s, 3H)

EM (ESI, m/e) 223 (M+1+MeCN)

(2) A uma suspensão de 2-(4-metoxifenil)-hidrazinacarboxamida (1,81 g, 9,99 mmol) em 20 mL de tolueno, adicionaram-se piridina (1,01 mL, 12,5 mmol) e em seguida uma solução de cloreto de 4-metoxibenzoílo (2,13 g, 12,5 mmol) em 10 mL de tolueno. Aqueceu-se a mistura a refluxo com agitação durante 1 hora. Após arrefecimento, adicionaram-se à mistura 500 mL de acetato etílico - tetra-hidrofuran (9:1) e 100 mL de água. Após agitação vigorosa, isolou-se um material insolúvel mediante filtração e secou-se sob vazio para se obter a 2-(4-metoxibenzoíl)-2-(4-metoxifenil)-hidrazinacarboxamida (1,95 g, rendimento 61,9%).

RMN ^1H (DMSO-d6, ppm) δ 8,86 (br s, 1H), 7,49 (br d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,28 (br s, 2H), 6,89 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,73 (s, 3H)
 EM (ESI, m/e) 316 (M+1)

(3) Aqueceu-se à temperatura de 60°C durante 1,5 horas uma mistura de 2-(4-metoxibenzoíl)-2-(4-metoxifenil)-hidrazina-carboxamida (1,9 g, 6,03 mmol) em uma solução de 16 mL de hidróxido de potássio a 10% - 8 mL de etanol. Após arrefecimento, removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Adicionou-se água ao resíduo e ajustou-se a mistura a pH igual a cerca de 2. Isolou-se o precipitado produzido mediante filtração, lavou-se com água e secou-se sob vácuo para se obter o 1,5-bis(4-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-ol (1,51 g, rendimento 84,3%).

RMN ^1H (DMSO-d6, ppm) δ 7,32 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,77 (s, 3H)
 EM (ESI, m/e) 298 (M+1)

(4) Agitou-se durante a noite uma mistura de 1,5-bis(4-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-ol (1,5 g, 5,05 mmol), carbonato de potássio (2,09 g, 15,1 mmol), e iodometano (3,14 mL, 50,5 mmol) em 15 mL de dimetilformamida. Despejou-se 100 mL de água e 300 mL de acetato de etilo - tetra-hidrofurano (9:1) na mistura e separou-se a camada orgânica, lavou-se com salmoura-água (1:1) e salmoura, e secou-se sobre sulfato de magnésio. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo mediante cromatografia de coluna (hexano - acetato de etilo a 4:1-2:3).

Recristalizou-se o 3-metoxi-1,5-bis(4-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazole a partir de acetato de etilo - hexano. (658 mg, rendimento 41,9%).

RMN ^1H (DMSO-d6, ppm) δ 7,34 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,94 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (s, 3H)

EM (ESI, m/e) 312 (M+1)

P.F. 125,6-126,0°C

Exemplo 2

Agitou-se durante 3 dias uma mistura de 1,5-bis(4-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-ol (0,3 g, 1,01 mmol), carbonato de potássio (418 mg, 3,01 mmol) e iodoetano (0,406 mL, 5,05 mmol) em 3 mL de dimetilformamida. Despejou-se água e acetato de etilo - tetra-hidrofurano (9:1) na mistura e separou-se a camada orgânica, lavou-se com salmoura-água (1:1) e salmoura e secou-se sobre sulfato de magnésio. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo mediante cromatografia de coluna para se obter o 3-etoxi-1,5-bis(4-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazole (143 mg, rendimento 43,6%).

RMN ^1H (DMSO-d6, ppm) δ 7,35 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,02 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,93 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 4,29 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 1,35 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)

EM (ESI, m/e) 326 (M+1)

Exemplo 3

Adicionou-se carbonato de potássio (697 mg, 5,05 mmol) a uma solução de 1,5-bis(4-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-ol (0,3 g, 1,01 mmol) em 3 mL de dimetilformamida.

Decorridos 10 minutos de agitação, adicionou-se iodeto de 2,2,2-trifluoroetilo (0,497 mL, 5,05 mmol) à mistura e aqueceu-se a mistura à temperatura de 100°C durante 3 horas. Após arrefecimento, despejou-se 100 mL de acetato de etilo e 20 mL de água na mistura. Separou-se a camada orgânica, lavou-se com água e com salmoura e secou-se sobre sulfato de magnésio. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo mediante cromatografia de coluna sobre gel de sílica (hexano - acetato de etilo a 10:1 - 5:1). Triturou-se o produto desejado com hexano, isolou-se mediante filtração e secou-se sob vácuo para se obter o 1,5-bis(4-metoxifenil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-1,2,4-triazole (205 mg, rendimento 53,6%).

RMN ^1H (DMSO-d6, ppm) δ 7,36 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,99 (q, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (s, 3H)

EM (ESI, m/e) 380 (M+1)

Exemplo 4

Preparou-se o 1,5-bis(4-metoxifenil)-3-(2-propoxi)-1H-1,2,4-triazole a partir do 1,5-bis(4-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazole-3-ol por uma maneira semelhante à que se descreveu no Exemplo 3.

RMN ^1H (DMSO-d6, ppm) δ 7,33 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 8,9$, 2H), 7,02 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,93 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 4,9 (sept, $J = 6,1$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 1,35 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H)

EM (ESI, m/e) 340 (M+1)

Exemplo 5

Aqueceu-se à temperatura de 100°C com agitação durante 3,5 horas uma mistura de 1,5-bis(4-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-ol (0,3 g, 1,01 mmol) e carbonato de potássio (418 mg, 3,03 mmol) em 1 mL de bromofluorometano - 3 mL de dimetilformamida. Após arrefecimento, despejou-se na mistura acetato de etilo e água. Separou-se a camada orgânica, lavou-se com água e com salmoura e secou-se sobre sulfato de magnésio. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo mediante cromatografia de coluna sobre gel de sílica (hexano - acetato de etilo). Triturou-se o produto desejado com hexano, isolou-se mediante filtração e secou-se sob vazio para se obter o 1,5-bis(4-metoxifenil)-3-(fluorometoxi)-1H-1,2,4-triazole.

RMN ^1H (DMSO-d6, ppm) δ 7,3-7,4 (m, 4H), 7,05 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,02 (d, J = 52,4 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (s, 3H)

EM (ESI, m/e) 330 (M+1)

Exemplo 6

(1) A uma solução de dimetilformamida (10,0 g, 142,7 mmol) em 50 mL de metanol adicionou-se, gota a gota, ácido sulfúrico (14,0 g, 142,7 mmol) no decurso de 2 horas a uma temperatura de 20-30°C. Agitou-se a mistura à temperatura de 20-30°C durante 4 horas e concentrou-se em seguida sob vazio. Ao resíduo adicionaram-se 50 mL de acetona e agitou-se à temperatura de 20-30°C. Após cristalização, agitou-se a mistura à temperatura de 20-30°C durante 30 minutos, em seguida à temperatura de 0-10°C durante 1 hora e filtrou-se. Lavaram-se os cristais com 20 mL de acetona e secaram-se sob vazio para se obter o sulfato de N,N,O -trimetilisoureia (22,86 g, rendimento 80,0%) sob a forma de sólidos granulados de cor branca.

RMN ^1H (DMSO-d6, ppm) δ 2,98 (3H, br), 3,01 (3H, br), 4,01 (3H, s) 8,66 (2H, br)

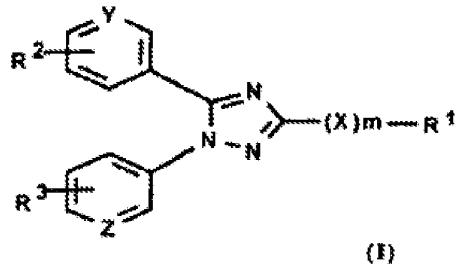
(2) A uma solução arrefecida (0-15°C) de sulfato de *N,N,O*-trimetilisoureia (20,0 g, 99,9 mmol) em uma mistura de 100 mL de metanol e 1,8 mL de água adicionou-se, gota a gota, metóxido de sódio a 28% em metanol (38,55 g, 199,8 mmol) no decurso de 2 horas à temperatura de 20-30°C e agitou-se à temperatura ambiente durante 1 hora. Separou-se o precipitado resultante mediante filtração e lavou-se com 40 mL de metanol. Concentrou-se o filtrado sob vazio e adicionou-se ao resíduo 180 mL de acetato de etilo e trietilamina (10,11 g, 99,9 mmol). À mistura adicionou-se, gota a gota, uma solução de cloreto de 4-metoxibenzoílo (16,15 g, 94,9 mmol) em 20 mL de acetato de etilo no decurso de 2 horas, à temperatura de 20-30°C, e agitou-se em seguida à mesma temperatura durante 2 horas. À mistura reaccional adicionou-se 40 mL de água e extraiu-se a camada aquosa com 100 mL de acetato de etilo. Concentraram-se as camadas orgânicas reunidas sob vazio e adicionaram-se ao resíduo cloridrato de 4-metoxifenil-hidradina (17,44 g, 99,9 mmol), 120 mL de metanol e 10 mL de ácido acético. À mistura adicionou-se, gota a gota, trietilamina (10,11 g, 99,9 mmol) e agitou-se à temperatura de 20-30°C durante 3 horas e, em seguida, à temperatura de 40-50°C durante mais 3 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura de 20-30°C e agitou-se durante 30 minutos. À mistura adicionaram-se, gota a gota, 120 mL de água e agitou-se durante 1 hora. Filtraram-se os cristais, lavaram-se com 40 mL de metanol aquoso a 50% e secaram-se sob vazio para se obter o 3-metoxi-1,5-bis(4-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazole bruto (20,36 g, rendimento 65,5%) sob a forma de agulhas amarelas acastanhadas pálidas.

(3) A 100 mL de água purificada e agitada adicionou-se, gota a gota, uma solução de 3-metoxi-1,5-bis-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,4-triazole (20,0 g, 64,2 mmol) obtida anteriormente em 300 mL de acetona e agitou-se à temperatura de 20-30°C durante 30 minutos. Concentrou-se a mistura até cerca de 200 mL sob vazio, agitou-se à temperatura de 35-45°C durante 1 hora, em seguida à temperatura de 20-30°C durante 1 hora e filtrou-se. Lavaram-se os cristais com 40 mL de acetona aquosa a 50% e secaram-se sob vazio para se obter o 3-metoxi-1,5-bis-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,4-triazole (18,36 g, rendimento 91,8%) sob a forma de agulhas incolores.

Picos representativos da difracção de raios X em pó (2θ) : 9,1°, 15,4°, 19,7°.

P.F.: 125°C.

Lista dos compostos produzidos pelos Exemplos

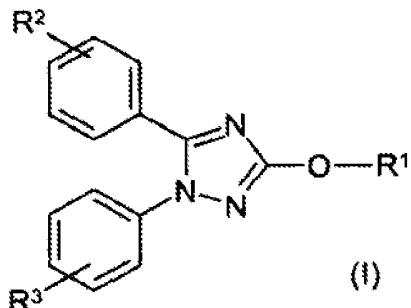


Exemplo N.º	$(X)_m$	R^1	R^2	R^3	Y	Z
1-(4)	O	$-CH_3$	$-OCH_3$	$-OCH_3$	$-CH-$	$-CH-$
2	O	$-C_2H_5$	$-OCH_3$	$-OCH_3$	$-CH-$	$-CH-$
3	O	$-CH_2-CF_3$	$-OCH_3$	$-OCH_3$	$-CH-$	$-CH-$
4	O	$-CH(CH_3)_2$	$-OCH_3$	$-OCH_3$	$-CH-$	$-CH-$
5	O	$-CH_2-F$	$-OCH_3$	$-OCH_3$	$-CH-$	$-CH-$
6-(3)	O	$-CH_3$	$-OCH_3$	$-OCH_3$	$-CH-$	$-CH-$

Lisboa, 9 de Fevereiro de 2010.

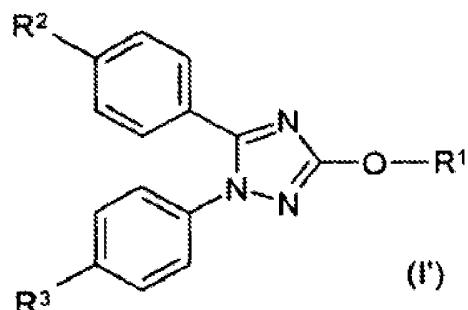
REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula geral (I):



na qual o símbolo R^1 representa um grupo alquilo (C_1-C_6) ou alquilo (C_1-C_6) substituído por átomos de halogéneo; o símbolo R^2 representa um grupo alcoxi (C_1-C_6); e o símbolo R^3 representa um grupo alcoxi (C_1-C_6).

2. Composto de fórmula geral (I'):

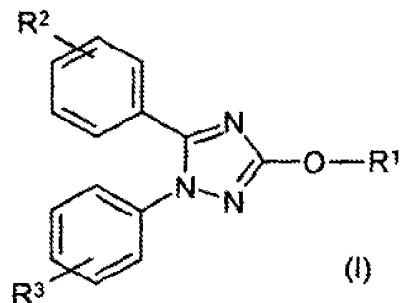


na qual

os símbolos R^1 , R^2 e R^3 têm os significados definidos antes na reivindicação 1.

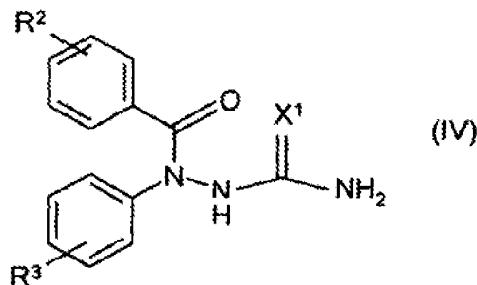
3. Composto de acordo com a reivindicação 1., o qual é o 3-metoxi-1,5-bis-(4-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazole.

4. Processo para a preparação de um composto de fórmula geral (I) de acordo com a reivindicação 1.,

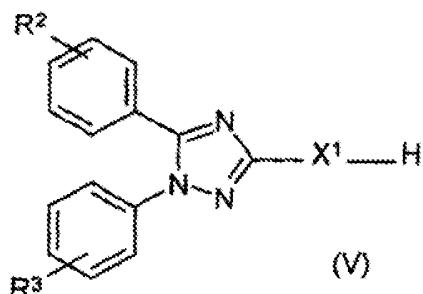


na qual os símbolos R^1 , R^2 e R^3 têm os significados definidos antes na reivindicação 1;
ou os seus sais, que compreende

(1) a conversão de um composto (IV) com a fórmula geral seguinte

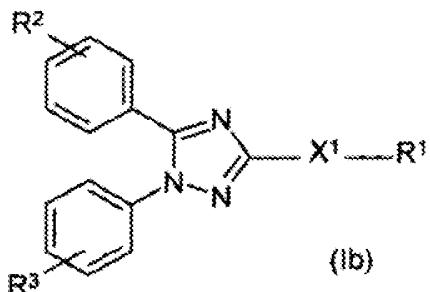


na qual os símbolos R^2 e R^3 têm os significados definidos antes, e
o símbolo X^1 representa um átomo de oxigénio,
ou um seu sal, num composto (V) com a seguinte fórmula geral:



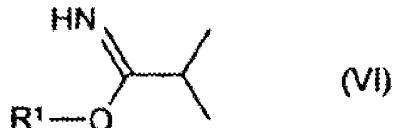
na qual os símbolos R^2 e R^3 têm os significados definidos antes, e
o símbolo X^1 representa um átomo de oxigénio,

ou um seu sal, e condensação ulterior do composto de fórmula geral (V) com um composto de fórmula geral R^1-L^1 , na qual o símbolo R^1 tem os significados definidos antes e o símbolo L^1 representa um grupo eliminável, sob condições alcalinas para se obter um composto (Ib) com a fórmula geral seguinte:

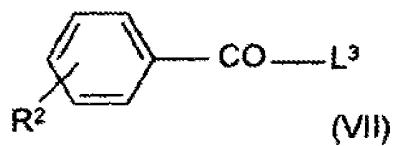


na qual os símbolos R^1 , R^2 , R^3 e X^1 têm os significados definidos antes,
ou um seu sal, ou

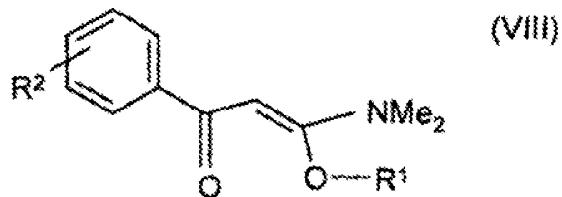
(2) a reacção de um composto (VI) com a seguinte fórmula geral



na qual o símbolo R^1 tem os significados definidos antes,
ou um seu sal, com um composto (VII) com a seguinte fórmula geral:

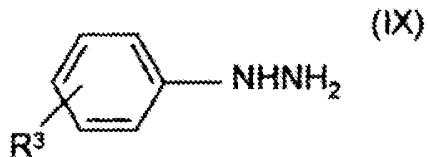


na qual o símbolo R^2 tem os significados definidos antes,
e o símbolo L^3 representa um grupo eliminável,
ou um seu sal, para se obter um composto (VIII) com a seguinte fórmula geral



na qual os símbolos R^1 e R^2 têm os significados definidos antes,

ou um seu sal, e a reacção ulterior com um composto (IX) com a seguinte fórmula geral



na qual o símbolo R^3 tem os significados definidos antes, ou um seu sal para se obter um composto de fórmula geral (I) ou um seu sal.

5. Composição farmacêutica que comprehende o composto de fórmula geral (I) ou os seus sais de acordo com as reivindicações 1. a 3., como ingrediente activo, em associação com um veículo ou excipiente não tóxico aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

6. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 1. a 3. para utilização como medicamento.

7. Utilização do composto de acordo com qualquer das reivindicações 1. a 3. para a preparação de um medicamento para o tratamento e/ou a prevenção de condições inflamatórias, diversas dores, doenças de colagénio, doenças auto-imunes, diversas doenças imunitárias, analgésico, trombose, cancro ou doenças neurodegenerativas em seres humanos ou animais.

8. Agente analgésico que comprehende o composto de acordo com qualquer das reivindicações 1. a 3., o qual é utilizável para o tratamento e/ou a prevenção de dores provocadas por ou associadas com inflamações agudas ou crónicas sem provocar perturbações gastrointestinais.

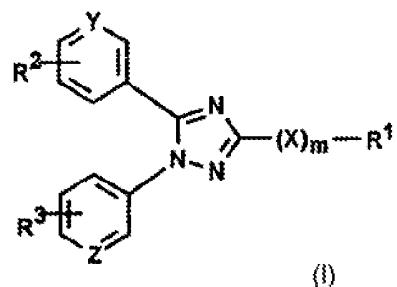
9. Agente analgésico de acordo com a reivindicação 8., o qual é utilizável para o tratamento ou a prevenção de dores provocadas por ou associadas com artrite reumatóide, osteoartrite, reumatismo lombar, espondilite reumatóide, artrite gotosa, ou artrite juvenil; lumbago; síndroma cervico-omo-braquial; periartrite escapulo-humeral; dor e tumescência após operação ou dano sem provocar perturbações gastrointestinais.

10. Embalagem comercial que comprehende a composição farmacêutica que contém o composto de fórmula geral (I) identificado em qualquer das reivindicações 1. a 3. e uma informação escrita associada com a mesma, em que a informação escrita estabelece que o composto de fórmula geral (I) pode ou deve ser utilizado para a prevenção ou o tratamento de condições inflamatórias, diversas dores, doenças de colagénio, doenças auto-imunes, diversas doenças imunitárias, analgésico, trombose, cancro ou doenças neurodegenerativas.

Lisboa, 9 de Fevereiro de 2010.

RESUMO

"DERIVADOS DE TRIAZOLE COMO INIBIDORES DE CICLOOXIGENASES (COXs)"



Descrevem-se compostos de fórmula geral (I) na qual o símbolo R¹ representa um grupo alquilo inferior o qual é opcionalmente substituído por átomos de halogéneo ou grupos ciano, N,N-di-alquil (inferior)-carbamóilo, fenilo eventualmente substituído por átomos de halogéneo, ou um grupo heterocíclico, cicloalquilo inferior, alcinilo inferior, ou N,N-di-alquil (inferior)-carbamóilo; o símbolo R² representa um grupo alquilo inferior, alcoxi amino inferior, ciano ou 1H-pirrol-1-ilo; o símbolo R³ representa um grupo alquilo inferior, alcoxi inferior ou ciano; o símbolo X representa um átomo de oxigénio ou de enxofre ou um grupo SO ou SO₂; os símbolos Y e Z representam, cada um, um átomo de azoto ou um grupo CH; e o símbolo m representa o número 0 ou 1; ou os seus sais, os quais são úteis como medicamentos.