



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 325 318**

(51) Int. Cl.:

C07D 249/08 (2006.01) **C07D 401/04** (2006.01)

C07D 403/10 (2006.01) **C07D 413/10** (2006.01)

C07D 417/10 (2006.01) **A61K 31/41** (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01) **A61P 19/02** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **02779943 .6**

(96) Fecha de presentación : **30.10.2002**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1442026**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **04.08.2004**

(54) Título: **Derivados de triazol como inhibidores de la ciclooxygenasa (COX).**

(30) Prioridad: **09.11.2001 AU PR8782**

(73) Titular/es: **Astellas Pharma Inc.**
3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome
Chuo-ku, Tokyo, JP

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.09.2009

(72) Inventor/es: **Aoki, Satoshi;**
Nakagawa, Toshiya;
Konishi, Nobukiyo;
Nakamura, Katsuya;
Omori, Hiroki;
Kubota, Ariyoshi y
Hashimoto, Norio

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.09.2009

(74) Agente: **Zea Checa, Bernabé**

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de triazol como inhibidores de la ciclooxygenasa (COX).

5 Campo técnico

Esta invención se refiere a compuestos de triazol que tienen actividad farmacológica, a un procedimiento para su preparación y a una composición farmacéutica que los contiene.

10 Técnica antecedente

Se conoce la presencia de dos isoenzimas ciclooxygenasa, ciclooxygenasa-I (COX-I) y ciclooxygenasa-II (COX-II) (Proc. Nat. Acad. Sci. USA 88, 2692-2696 (1991)).

15 Los compuestos anti-inflamatorios no esteroideos tradicionales (AINE) tienen actividades inhibidoras tanto de COX-I como de COX-II (J. Biol. Chem., 268, 6610-6614 (1993), etc). El uso terapéutico de los mismos implica efectos indeseados sobre el tracto gastrointestinal, tales como hemorragias, erosiones, úlceras gástricas e intestinales, etc.

20 Se ha informado de que la inhibición selectiva de COX-II muestra actividades anti-inflamatorias y analgésicas comparables con los AINE convencionales pero con una menor incidencia de algunos efectos gastrointestinales indeseados (Pro. Nat. Acad. Sci. USA, 91, 3228-3232 (1994)). Por consiguiente, se han preparado diversos inhibidores selectivos de COX-II. Sin embargo, se ha informado de que esos "inhibidores selectivos de COX-II" muestran algunos efectos secundarios sobre el riñón y/o una eficacia insuficiente sobre dolores agudos.

25 Además, algunos compuestos tales como SC-560, mofezolac, etc, que tienen cierta actividad inhibidora selectiva contra COX-I. El documento WO98/57910 muestra algunos compuestos que tienen dicha actividad. Sin embargo, su selectividad de inhibición de COX-I no parece ser suficiente para usarlos como un agente analgésico clínicamente aceptable y satisfactorio debido a sus trastornos gastrointestinales.

30 El documento WO02/055502 muestra algunos derivados de piridina que tienen actividad inhibidora de ciclooxygenasa, particularmente actividad inhibidora de ciclooxygenasa-I. Y el documento WO99/51580 muestra algunos derivados de triazol que tienen una actividad inhibidora de la producción de citoquinas.

35 Los compuestos de 5-aryl-1H-1,2,4-triazol que se describen en el documento EP-A-1 099 695 muestran una fuerte inhibición de COX-II con un efecto mucho más débil sobre COX-I.

Los derivados de triazol descritos en el documento EP-A-0 155 486 contienen un sustituyente tioalquilo en la posición 3.

40 Los derivados de triazol descritos en el documento EP-A-0 162 217 contienen un sustituyente en la posición 3 que está conectado a través de un átomo de carbono.

45 Los derivados de triazol descritos en el documento EP-A-0 157 259 contienen un sustituyente en la posición 3 que está conectado con el heterociclo a través de un puente de azufre.

Czollner *et al.* (Monatshefte fur Chemie 1988; 119: 349-353) describen derivados de 1H-1,2,4-triazol con un grupo trifluorometilo en la posición 3.

50 Los derivados de triazol que se describen en el documento WO 00/10563 no muestran un sustituyente en la posición 3 que está conectado a través de un puente de oxígeno.

Los derivados de triazol del documento EP-A-0 051 084 tienen una sustitución metilo opcional en la posición 3.

55 Descripción de la invención

Esta invención se refiere a compuestos de triazol que tienen actividad farmacéutica, tal como actividad inhibidora de ciclooxygenasa (en lo sucesivo descrita como COX), a un procedimiento para su preparación, a una composición farmacéutica que los contiene y a un uso de los mismos.

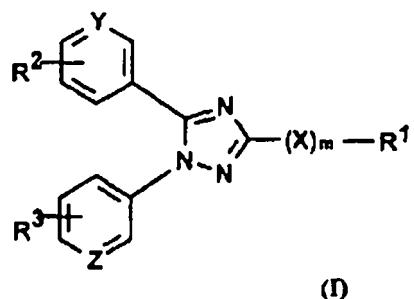
60 Por consiguiente, un objeto de esta invención es proporcionar compuestos de triazol que tienen una actividad inhibidora de COX.

Otro objeto de esta invención es proporcionar un procedimiento para la producción de los compuestos de triazol.

65 Un objeto adicional de esta invención es proporcionar una composición farmacéutica que contiene, como ingredientes activos, los compuestos de triazol.

Otro objeto adicional de esta invención es proporcionar un uso de los compuestos de triazol para fabricar un medicamento para tratar o prevenir diversas enfermedades.

Los nuevos compuestos de triazol de esta invención pueden representarse por la siguiente fórmula general (I):



en la que

R^1 es alquilo inferior que está opcionalmente sustituido con halógeno,

R^2 es alcoxi inferior;

25 R³ es alcoxi inferior;

X es O;

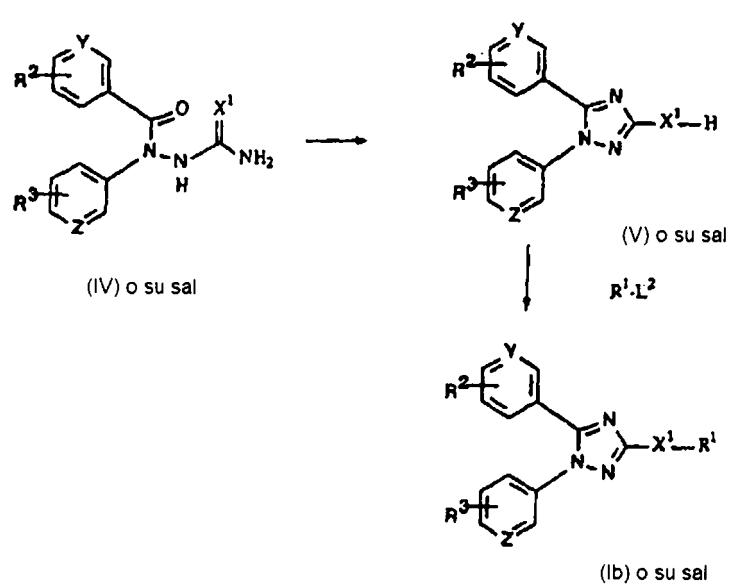
cada uno de Y y Z es CH; y

50 m es 1;

o sales de los mismos.

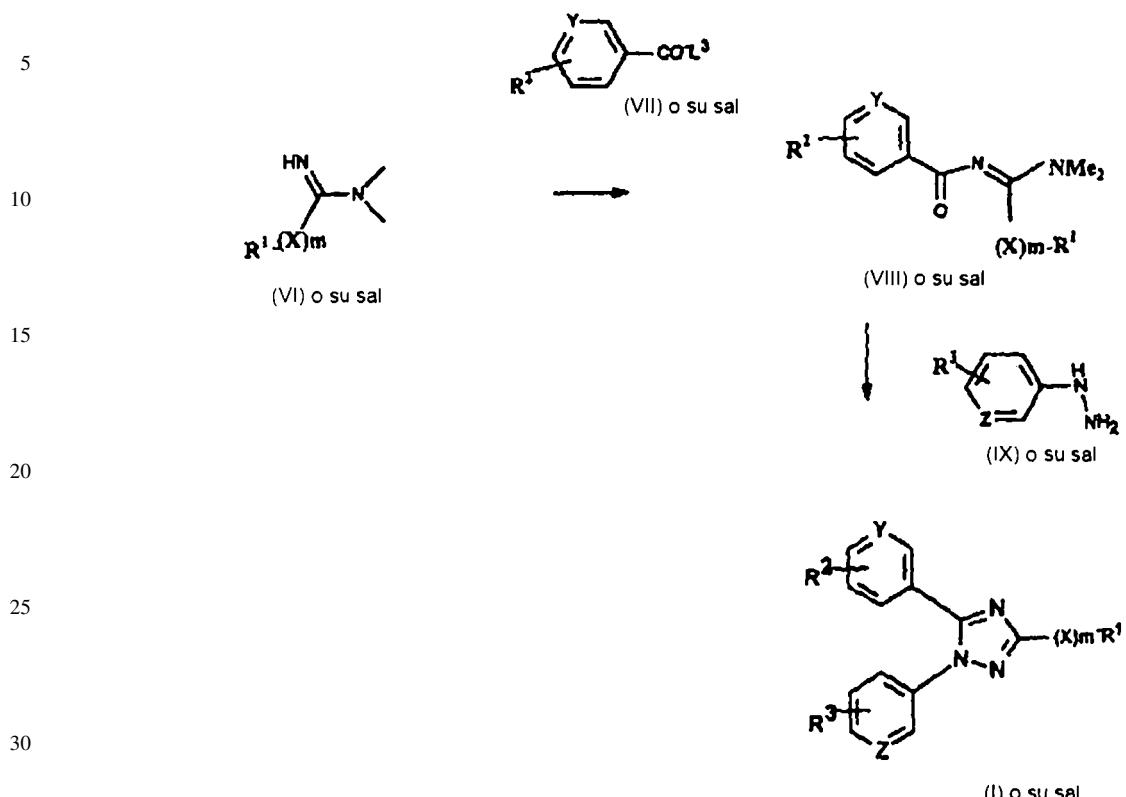
35 El compuesto objeto (I) de la presente invención puede prepararse por los siguientes procedimientos.

Procedimiento (1)



ES 2 325 318 T3

Procedimiento (2)



En los procedimientos anteriores, cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , X, Y, Z y m es como se ha definido anteriormente, y

$$V^1 \in \bigcap_{\alpha < \omega} V_\alpha$$

cada uno de L^2 y L^3 es un grupo saliente.

40 Los compuestos de fórmula (I) o (Ib) pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden existir en forma de enantiómeros o diaestereoisómeros. Esta invención incluye tanto mezclas como isómeros individuales separados.

Los compuestos de la fórmula (I) o (Ib) también pueden existir en formas tautoméricas y la invención incluye tanto mezclas como tautómeros individuales separados.

Los compuestos de la fórmula (I) o (Ib) y sus sales pueden estar en forma de un solvato, que se incluye dentro del alcance de la presente invención. El solvato incluye preferiblemente un hidrato y un etanolato.

50 También se incluyen en el alcance de la invención derivados radiomarcados de compuestos de fórmula (I) o (Ib) que son adecuados para estudios biológicos.

En la descripción anterior y posterior de la presente memoria descriptiva, los ejemplos adecuados de las diversas definiciones que se incluyen dentro del alcance de la invención se explican con detalle a continuación.

El término “inferior” pretende indicar un grupo que tiene de 1 a 6 átomo(s) de carbono, a menos que se proporcione otra cosa.

“Alquilo inferior” adecuado, y resto alquilo inferior en el término “alcoxi inferior”, puede ser lineal o ramificado, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo o similares, donde se prefiere metilo o dimetilo.

Alcoxi inferior adecuado es metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexoxi o similares, donde se prefiere metoxi.

“Halógeno” adecuado puede ser flúor, cloro, bromo o yodo o similares, donde se prefiere flúor.

ES 2 325 318 T3

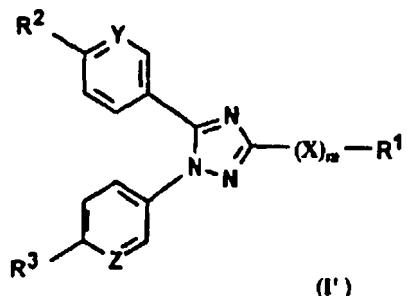
“Alquilo inferior sustituido con halógeno” adecuado puede ser alquilo inferior sustituido con uno o más átomos de halógeno, tales como fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, bromometilo, dibromometilo, tribromometilo, fluoroetilo, cloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2,2,3,3,3-pentafluoroetilo, fluoropropilo, fluorobutilo, fluorohexilo o similares. Y se prefiere alquilo C1-C2 sustituido con halógeno.

5 Se prefiere más metilo sustituido con flúor, y se prefiere aún más es trifluorometilo o 2,2,2-trifluoroetilo.

Un grupo saliente adecuado puede ser un halógeno, tal como cloruro, etc.

Preferiblemente, (I) puede ser el siguiente (I').

10



25 donde

R¹ es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con halógeno;

30 R² es alcoxi inferior;

R³ es alcoxi inferior;

X es O; cada uno de Y y Z es CH; y m es 1.

35 Las sales adecuadas de los compuestos (I) son sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas convencionales e incluyen una sal de metal tal como una sal de metal alcalino (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio, etc.) y una sal de metal alcalinotérreo (por ejemplo, sal de calcio, sal de magnesio, etc.), una sal de amonio, una sal de base orgánica (por ejemplo, sal trimetilamina, sal trietilamina, sal piridina, sal picolina, sal diciclohexilamina, etc.), una sal de ácido orgánico (por ejemplo, acetato, maleato, tartrato, metanosulfonato, bencenosulfonato, formiato, toluenosulfonato, trifluoroacetato, etc.), una sal de ácido inorgánico (por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato, etc.), una sal con un aminoácido (por ejemplo, arginina, ácido aspártico, ácido glutámico, etc.) o similares.

40 Los procedimientos para preparar los compuestos objeto se explican con detalle a continuación.

45

Procedimiento (1)

50 El compuesto (V) o una sal del mismo puede prepararse convirtiendo el compuesto (IV) o una sal del mismo en condiciones básicas.

55 La reacción se realiza normalmente en un disolvente convencional tal como agua, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, etc.), tetrahidrofurano, dioxano, cloroformo, cloruro de metileno, dimetil acetamida, N,N-dimiel-formamida o cualquier otro disolvente orgánico que no afecte de forma adversa a la reacción. Entre estos disolventes, pueden usarse disolventes hidrofílicos en una mezcla con agua.

60 Esta reacción se realiza preferiblemente en presencia de una base inorgánica u orgánica tal como un hidróxido de metal alcalino, un hidrogenocarbonato de metal alcalino, carbonato de metal alcalino, acetato de metal alcalino, tri-quinilamina(inferior), piridina (por ejemplo, piridina, lutidina, picolina, dimetilaminopiridina, etc.), N-alquilmorpholina (inferior), N,N-dialquilbencilamina(inferior), N,N-dialquilanilina(inferior) o similares. Cuando la base, el ácido y/o el compuesto de partida están en forma líquida, también pueden usarse como un disolvente.

La temperatura de reacción no es crítica y la reacción se realiza normalmente en condiciones que varían de la refrigeración al calentamiento.

65

Posteriormente, el compuesto obtenido (V) se condensa con R¹-L² en condiciones básicas para dar un compuesto (Ib).

ES 2 325 318 T3

La reacción se realiza normalmente en un disolvente convencional tal como tetrahidrofurano, dioxano, cloroformo, cloruro de metileno, dimetil acetamida, N,N-dimetilformamida o cualquier otro disolvente orgánico que no afecte de forma adversa a la reacción.

- 5 Entre estos disolventes, pueden usarse disolventes hidrofílicos en una mezcla con agua.

La base adecuada pueden incluir una amina terciaria [por ejemplo trietilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, etc.], un hidróxido de metal alcalino [por ejemplo hidróxido sódico, hidróxido potásico, etc.], un carbonato de metal alcalino [por ejemplo carbonato sódico, carbonato potásico, etc.], bicarbonato de metal alcalino (por ejemplo, bicarbonato sódico, etc.), una sal de un ácido orgánico [por ejemplo acetato sódico, etc.] y similares. En caso de que la base sea líquida, la base puede usarse como un disolvente.

La temperatura de reacción no es crítica y la reacción se realiza normalmente en condiciones que varían de la refrigeración al calentamiento.

15 Procedimiento (2)

El compuesto (VIII) o una sal del mismo puede prepararse por reacción del compuesto (VI) o una sal del mismo con el compuesto (VII) o una sal del mismo en condiciones básicas.

20 La reacción se realiza normalmente en un disolvente adecuado tal como acetatos, tetrahidrofurano, dioxano, cloroformo, cloruro de metileno, dimetil acetamida, N,N-dimetilformamida o cualquier otro disolvente orgánico que no afecte a la reacción.

25 Preferiblemente, esta reacción se realiza en presencia de una base inorgánica u orgánica tal como un hidroge-nocarbonato de metal alcalino, carbonato de metal alcalino, acetato de metal alcalino, trialquilamina, piridina (por ejemplo, piridina, lutidina, picolina, dimetilaminopiridina, etc.), N-alquilmorpholina, N,N-dialquilbencilamina, N,N-dialquilanilina, etc. En caso de que la base, ácido y/o compuesto de partida sean líquidos, pueden jugar un papel como disolvente.

30 La temperatura de reacción no es crítica para la reacción en lo que se refiere al rendimiento o la pureza y se permite que la reacción se realice de forma independiente de la temperatura.

35 Posteriormente, el compuesto (VIII) o una sal del mismo se hace reaccionar con el compuesto (IX) o una sal del mismo en condiciones ácidas para dar un compuesto (I) o su sal. Cuando se usa una sal del compuesto (IX) en esta reacción, puede añadirse una base adecuada para neutralizar el sistema.

40 La reacción se realiza normalmente en un disolvente adecuado tal como agua, ácido acético, metanol, tetrahidrofurano, dioxano, cloroformo, cloruro de metileno, dimetil acetamida, N,N-dimetilformamida o cualquier otro disolvente orgánico que no afecte a la reacción. Además, se permite el uso de un disolvente mixto.

45 El ácido adecuado puede incluir un ácido carboxílico orgánico [por ejemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, etc.], un ácido sulfónico orgánico [por ejemplo ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, etc.], un ácido mineral [por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.]. En caso de que el ácido sea líquido, éste puede jugar un papel de disolvente.

La temperatura de reacción no es crítica para la reacción en lo que se refiere al rendimiento o la pureza y se permite que la reacción se realice de forma independiente de la temperatura.

50 Con el fin de ilustrar la utilidad de los compuestos objeto (I), a continuación se muestran los datos de ensayos farmacológicos de los compuestos (I).

[A] *Actividad analgésica*

- 55 Efecto sobre la artritis inducida por adyuvante en ratas:

(i) *Método de Ensayo*

60 Se indujo artritis por inyección de 0,5 mg de *Mycobacterium tuberculosis* (Difco Laboratories, Detroit, Mich.) en 50 µl de parafina líquida en la almohadilla de la pata trasera derecha de ratas Lewis de 7 semanas de edad. Se estudió la actividad analgésica de una sola dosis de agentes en ratas artríticas. Las ratas artríticas se aleatorizaron y se agruparon (n=10) para el tratamiento con fármaco basándose en el umbral de dolor de las patas traseras izquierdas y en el peso corporal el día 22. Se administraron fármacos (compuestos de ensayo) y el umbral de dolor se midió 2 h después de la administración de los fármacos. La intensidad de la hiperalgesia se determinó por el método de Randall-Selitto. El umbral de dolor mecánico de la pata trasera izquierda (pata trasera no inyectada) se determinó comprimiendo la articulación del tobillo con un aparato de presión de equilibrio (Ugo Basile Co. Ltd., Varese, Italia). La presión umbral de las ratas que chillaban o forcejeaban se expresó en gramos. La presión umbral de las ratas tratadas con fármacos se comparó con la de las ratas no tratadas. Se considera que una dosis que muestra una proporción de 1,5 es la dosis eficaz.

(ii) *Resultados del Ensayo*

| Compuesto de Ensayo (Ejemplo N°) | Dosis (mg/kg) | El coeficiente de analgésico |
|-------------------------------------|------------------|------------------------------|
| 1(4) | 3,2 | >= 1,5 |

[B] *Actividad inhibidora contra COX-I y COX-II**(Ensayo de Sangre Entera)*(i) *Método de Ensayo*Ensayo de COX-I en sangre entera

Se recogió sangre reciente mediante una jeringa sin anticoagulantes a partir de voluntarios con consentimiento.

Los sujetos no tenían afecciones inflamatorias evidentes y no habían tomado ninguna medicación durante al menos los 7 días previos a la recolección de la sangre. Se incubaron inmediatamente alícuotas de 500 μ l de sangre entera humana con 2 μ l de vehículo DMSO o un compuesto de ensayo a las concentraciones finales durante 1 h a 37°C para permitir la coagulación de la sangre. Se usaron tratamientos apropiados (sin incubación) como blancos. Al final de la incubación, se añadieron 5 μ l de Indometacina 250 mM para interrumpir la reacción. La sangre se centrifugó a 6000 x g durante 5 min a 4°C para obtener suero. Se mezcló una alícuota de 100 μ l de suero con 400 μ l de metanol para la precipitación de proteínas. El sobrenadante se obtuvo por centrifugación a 6000 x g durante 5 min a 4°C y se ensayó el TXB2 usando un kit de inmunoensayo enzimático de acuerdo con el procedimiento del fabricante. Para un compuesto de ensayo, los resultados se expresaron como porcentaje de inhibición de TXB2 con respecto a las incubaciones de control que contenían vehículo DMSO. Se analizaron los datos para ese compuesto de ensayo a las concentraciones indicadas, se cambiaron a valores logarítmicos y se aplicó regresión lineal simple. El valor CI50 se calculó por el método de mínimos cuadrados.

Ensayo de COX-II en sangre entera

Se recogió sangre reciente en tubos heparinizados mediante una jeringa a partir de voluntarios con consentimiento.

Los sujetos no tenían afecciones inflamatorias evidentes y no habían tomado ninguna medicación durante al menos los 7 días previos a la recolección de la sangre. Se incubaron alícuotas de 500 μ l de sangre entera humana con 2 μ l de vehículo DMSO o 2 μ l de un compuesto de ensayo a concentraciones finales durante 15 min a 37°C. Esto continuó por la incubación de la sangre con 10 μ l de lipopolisacárido a 5 mg/ml durante 24 h a 37°C para la inducción de COX-2. Se usaron tratamientos con PBS apropiados (sin LPS) como blancos. Al final de la incubación, la sangre se centrifugó a 6000 x g durante 5 min a 4°C para obtener plasma. Un alícuota de 100 μ l de plasma se mezcló con 400 μ l de metanol para la precipitación de proteínas. El sobrenadante se obtuvo por centrifugación a 6000 x g durante 5 min a 4°C y se ensayó la PGE2 usando un kit de radioinmunoensayo después de la conversión de PGE2 en su derivado de oximato de metilo de acuerdo con el procedimiento del fabricante. Para un compuesto de ensayo, los resultados se expresaron como porcentaje de inhibición de la producción de PGE2 con respecto a las incubaciones de control que contenían vehículo DMSO. Se analizaron los datos para ese compuesto de ensayo a las concentraciones indicadas, se cambiaron a valores logarítmicos y se aplicó regresión lineal simple. El valor CI50 se calculó por el método de mínimos cuadrados.

(ii) *Resultados del Ensayo*

| Compuesto de Ensayo (Ejemplo N°) | CI50 de COX-I (μ M) | CI50 de COX-II (μ M) |
|-------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| 5(4) | < 0,01 | >0,1 |
| 3 | < 0,01 | >0,1 |
| 4 | < 0,01 | >0,1 |
| 5 | < 0,01 | >0,1 |

Por los Resultados del Ensayo mencionados anteriormente, parece ser que el compuesto (I) o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo de la presente invención tienen una actividad inhibidora frente a COX, particularmente una actividad inhibidora selectiva frente a COX-I.

[C] Actividad inhibidora sobre la agregación de plaquetas

(i) Métodos

5 Preparación de plasma rico en plaquetas

Se recogió sangre de voluntarios humanos sanos en recipientes de plástico que contenían citrato sódico al 3,8% (1/10 en volumen). El sujeto no había tomado ningún compuesto durante al menos los siete días previos a la recolección 10 de la sangre. Se obtuvo plasma rico en plaquetas de la fracción sobrenadante de la sangre después de la centrifugación a 1200 r.p.m. durante 10 min. Se obtuvo plasma pobre en plaquetas por centrifugación de la sangre restante a 3000 r.p.m. durante 10 min.

Medición de la agregación de plaquetas

15 La agregación de plaquetas se midió de acuerdo con el método turbidimétrico con un agregómetro (Hema Tracer). En la cubeta, se pre-incubó plasma rico en plaquetas durante 2 min a 37°C después de la adición de compuestos o vehículo. Con el fin de cuantificar los efectos inhibidores de cada compuesto, se determinó el aumento máximo en la transmisión de luz a partir de la curva de agregación durante 7 min después de la adición de agonista. En este estudio se usó colágeno como agonista de la agregación de plaquetas. La concentración final de colágeno fue de 0,5 20 µg/ml. El efecto de cada compuesto se expresó como porcentaje de inhibición de la agregación de plaquetas inducida por agonista en comparación con el tratamiento con vehículo. Los datos se presentan como la media ± S.E.M. para seis experimentos. El valor de IC_{50} se obtuvo por regresión lineal y se expresa como la concentración de compuesto necesario para producir una inhibición del 50% de la agregación de paquetas inducida por agonista en comparación 25 con el tratamiento con vehículo.

25 (ii) Resultado del Ensayo

| Compuesto (Ejemplo Nº) | IC_{50} (μM) |
|---------------------------|-----------------------|
| 5-(4) | <0,02 |

30 Por el Resultado del Ensayo mencionado anteriormente, parece ser que el compuesto (I) o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo de la presente invención tienen una actividad inhibidora frente a la agregación de plaquetas. Por lo tanto, el compuesto (I) o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo son útiles para prevenir o tratar trastornos inducidos por la agregación de plaquetas, tales como trombosis.

40 Además, se confirmó adicionalmente que los compuestos (I) de la presente invención carecen de los efectos secundarios indeseados de los AINE no selectivos, tales como trastornos gastrointestinales, hemorragias, toxicidad renal, afección cardiovascular, etc.

45 El compuesto objeto (I) o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo de esta invención poseen actividad inhibidora de COX y poseen fuertes actividades anti-inflamatorias, antipiréticas, analgésicas, antitrombóticas y anticancerosas.

50 Por lo tanto, el compuesto objeto (I) y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo son útiles para tratar y/o prevenir enfermedades mediadas por COX, afecciones inflamatorias, diversos dolores, enfermedades de colágeno, enfermedades autoinmunes, diversas enfermedades inmunológicas, trombosis, cáncer y enfermedades neurodegenerativas en seres humanos o animales mediante el uso de la administración sistémica o tópica.

55 Más particularmente, el compuesto objeto (I) y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo son útiles para tratar y/o prevenir la inflamación y el dolor agudo o crónico en las articulaciones y músculos [por ejemplo, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotsa, artritis juvenil, periartritis escapulohumeral, síndrome cervical, etc.]; lumbago; afecciones inflamatorias de la piel [por ejemplo quemaduras solares, quemaduras, ecemas, dermatitis, etc.]; afecciones inflamatorias del ojo [por ejemplo conjuntivitis, etc.]; trastornos pulmonares en los que está implicada inflamación [por ejemplo asma, bronquitis, enfermedad del colmbofilo, pulmón de granjero, etc.]; afecciones del tracto gastrointestinal asociadas con inflamación [por ejemplo úlcera aftosa, enfermedad de Crohn, gastritis atópica, gastritis varioliforme, colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, ileítes regional, síndrome de intestino irritable, etc.]; gingivitis; menorragia; inflamación, dolor y tumefacción después de una operación o lesión [dolor posterior a odontectomía, etc.]; pirexia, dolor y otras afecciones asociadas con la inflamación, particularmente aquellas en las que son un factor los productos de lipooxigenasa y ciclooxygenasa, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis, tendinitis, bursitis, periarteritis nodosa, fiebre reumática, síndrome de Sjogren, enfermedad de Behcet, tiroiditis, diabetes de tipo I, síndrome nefrótico, anemia aplásica, miastenia gravis, uveítis, dermatitis de contacto, psoriasis, enfermedad de Kawasaki, sarcoidosis, enfermedad de Hodgkin y enfermedad de Alzheimer.

ES 2 325 318 T3

Además, se espera que el compuesto objeto (I) o una sal del mismo sea útil como agente terapéutico y/o preventivo para enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares y para las enfermedades provocadas por hiperglucemia e hiperlipemia.

- 5 El compuesto objeto (I) y una sal del mismo pueden ser útiles para el tratamiento profiláctico y terapéutico de trombosis arterial, esclerosis arterial, enfermedades cardíacas isquémicas [por ejemplo angina de pecho (por ejemplo, angina de pecho estable, angina de pecho inestable incluyendo infarto inminente, etc.), infarto de miocardio (por ejemplo, infarto de miocardio agudo, etc.), trombosis coronaria, etc.], enfermedades cerebrales isquémicas [por ejemplo infarto cerebral (por ejemplo, trombosis cerebral aguda, etc.), trombosis cerebral (por ejemplo, embolia cerebral, etc.), isquemia cerebral transitoria (por ejemplo, ataque isquémico transitorio, etc.), espasmo cerebrovascular posterior a hemorragia cerebral (por ejemplo, espasmo cerebrovascular posterior a hemorragia subaracnoidea, etc.), etc.], enfermedades vasculares pulmonares (por ejemplo, trombosis pulmonar, embolia pulmonar, etc.), trastorno circulatorio periférico [por ejemplo arteriosclerosis obliterante, tromboangiitis obliterante (es decir, enfermedad de Buerger), enfermedad de Raynaud, complicaciones de la diabetes mellitus (por ejemplo, angiopatía diabética, neuropatía diabética, etc.), flebotrombosis (por ejemplo, trombosis venosa profunda, etc.), etc.], complicación de tumores (por ejemplo, trombosis por compresión), aborto [por ejemplo trombosis placentaria, etc.], reestenosis y reoclusión [por ejemplo reestenosis y/o reoclusión posterior a angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), reestenosis y reoclusión posterior a la administración de un fármaco trombolítico (por ejemplo, activador de plasminógeno tisular (TPA), etc.)], formación de trombos en caso de cirugía vascular, reemplazo valvular, circulación extracorpórea [por ejemplo cirugía (por ejemplo, cirugía a corazón abierto, oxigenador de bomba, etc.) hemodiálisis, etc.] o transplante, coagulación intravascular diseminada (DIC), trombocitopenia trombótica, trombocitosis esencial, inflamación (por ejemplo, nefritis, etc.), enfermedades inmunes, trombosis atrófica, trombosis progresiva, trombosis por dilatación, trombosis de salto, trombosis mural, etc.
- 10
- 15
- 20
- 25 El compuesto objeto (I) y una sal del mismo pueden usarse para terapia auxiliar con un fármaco trombolítico (por ejemplo, TPA, etc.) o anticoagulante (por ejemplo, heparina, etc.).

Y el compuesto objeto (I) también es útil para la inhibición de la trombosis durante la circulación extracorpórea, tal como en una diálisis.

- 30 Particularmente, se ejemplifican las siguientes enfermedades: dolores provocados por o asociados con artritis reumatoide, osteoartritis, reumatismo lumbar, espondilitis reumatoide, artritis gotosa, artritis juvenil, etc; lumbago; síndrome cervical-omobraquial; periartritis escapulohumeral; dolor y tumefacción posterior a una operación o lesión; etc.
- 35
- 40 Para fines terapéuticos, el compuesto (I) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención puede usarse en una forma de preparación farmacéutica que contiene uno de dichos compuestos como un ingrediente activo, en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un excipiente sólido o líquido, orgánico o inorgánico, adecuado para administración oral, parenteral o externa. Las preparaciones farmacéuticas pueden ser cápsulas, comprimidos, grageas, gránulos, inhalantes, supositorios, soluciones, lociones, suspensiones, emulsiones, pomadas, geles o similares. Si se desea, en estas preparaciones pueden incluirse sustancias auxiliares, agentes estabilizantes, humectantes o agentes emulsionantes, tampones y otros aditivos usados habitualmente.

- 45 Aunque la dosificación de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto (I) variará dependiendo de la edad y afección de cada paciente individual, una dosis individual media de aproximadamente 0,01 mg, 0,1 mg, 1 mg, 10 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg y 1000 mg del compuesto (I) puede ser eficaz para tratar las enfermedades mencionadas anteriormente. En general, pueden administrarse cantidades comprendidas entre 0,01 mg/cuerpo y aproximadamente 1.000 mg/cuerpo al día.

- 50 Para fines terapéuticos, el agente analgésico de la presente invención puede usarse en una forma de preparación farmacéutica adecuada para la administración oral, parenteral o externa. Las preparaciones farmacéuticas pueden ser cápsulas, comprimidos, grageas, gránulos, inhalantes, supositorios, soluciones, lociones, suspensiones, emulsiones, pomadas, geles o similares.

- 55 Particularmente, el agente analgésico de esta invención es útil para tratar o prevenir dolores agudos o crónicos asociados con inflamaciones agudas o crónicas en seres humanos mediante el uso de administración sistémica o tópica.

Los siguientes Ejemplos se proporcionan con el propósito de ilustrar la presente invención con detalle.

- 60 Ejemplo 1
- (1) Con refrigeración en un baño de hielo, se añadió cianato potásico (1,71 g, 21,1 mmol) a una suspensión de clorhidrato de 4-metoxifenil-hidrazina (3,35 g, 19,2 mmol) en agua (40 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Despues, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. Se aisló un material insoluble por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 2-(4-metoxifenil)hidrazina-carboxamida (2,45 g, rendimiento del 70,5%).

ES 2 325 318 T3

1H RMN (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)

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

- 5 (2) A una suspensión de 2-(4-metoxifenil)hidrazinacarboxamida (1,81 g, 9,99 mmol) en 20 ml de tolueno se le añadieron piridina (1,01 ml, 12, 5 mmol) y después una solución de cloruro de 4-metoxibenzoilo (2,13 g, 12, 5 mmol) en 10 ml de tolueno. La mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 1 hora. Después de un periodo de refrigeración, a la mezcla se le añadieron 500 ml de acetato de etilo-tetrahidrofurano (9:1) y 100 ml de agua. Después de la agitación vigorosa, se aisló un material insoluble por filtración y se secó al vacío para dar 2-(4-metoxibenzoilo)-2-(4-metoxifenil)hidrazinacarboxamida (1,95 g, rendimiento del 61,9%).

10 1H RMN (DMSO-d6, ppm) δ 8,86 (s a, 1H), 7,49(d a, J = 7,4 Hz, 2H), 7,28 (s a, 2H), 6,89 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,73 (s, 3H)

15 MS (ESI, m/e) 316 (M+1).

- 20 (3) Una mezcla de 2-(4-metoxibenzoilo)-2-(4-metoxifenil)-hidrazinacarboxamida (1,9 g, 6,03 mmol) en una solución al 10% de hidróxido potásico (16 ml)-etanol (8 ml) se calentó a 60°C durante 1,5 horas. Después de un periodo de refrigeración, el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo se le añadió agua y la mezcla se ajustó a un valor de pH de aproximadamente 2. Se aisló por filtración un precipitado generado, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 1,5-bis(4-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-ol (1,51 g, rendimiento del 84,3%).

25 1H RMN (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) MS (ESI, m/e) 298 (M+1).

- 30 (4) Una mezcla de 1,5-bis(4-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-ol (1,5 g, 5,05 mmol), carbonato potásico (2,09 g, 15,1 mmol) y yodometano (3,14 ml, 50,5 mmol) en dimetilformamida (15 ml) se agitó durante una noche. Se vertieron en la mezcla 100 ml de agua y 300 ml de acetato de etilo - tetrahidrofurano (9:1) y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera-agua (1:1) y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (4:1-2:3 de hexano - acetato de etilo). Se recristalizó 3-metoxi-1,5-bis(4-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol en acetato de etilo-hexano (658 mg, rendimiento del 41,9%)

35 1H RMN (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) MS (ESI, m/e) 312 (M+1) p.f. 125,6-126,0°C.

40 Ejemplo 2

Una mezcla de 1,5-bis(4-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-ol (0,3 g, 1,01 mmol), carbonato potásico (418 mg, 3,01 mmol) y yodoetano (0,406 ml, 5,05 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se agitó durante 3 días. Se vertieron en la mezcla agua y acetato de etilo - tetrahidrofurano (9:1) y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera-agua (1:1) y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar 3-etoxy-1,5-bis(4-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol (143 mg, rendimiento del 43,6%).

45 1H RMN (DMSO-d6, ppm) δ 7,35 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,28 (d, 8,9 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,29 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H) MS (ESI, m/e) 326 (M+1)

50 Ejemplo 3

55 Se añadió carbonato potásico (697 mg, 5,05 mmol) a una solución de 1,5-bis(4-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-ol (0,3 g, 1,01 mmol) en dimetilformamida (3 ml). Después de 10 minutos de agitación, a la mezcla se le añadió yoduro de 2,2,2-trifluoroetilo (0,497 ml, 5,05 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C durante 3 horas. Después de un periodo de refrigeración, se vertieron en la mezcla 100 ml de acetato de etilo y 20 ml de agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (10:1-5:1 de hexano-acetato de etilo). El producto deseado se trituró con hexano, se aisló por filtración y se secó al vacío para dar 1,5-bis(4-metoxifenil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-1,2,4-triazol (205 mg, 53,6%).

60 1H RMN (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 (c, J = 8,8 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (s, 3H) MS (ESI, m/e) 380 (M+1).

ES 2 325 318 T3

Ejemplo 4

Se preparó 1,5-bis(4-metoxifenil)-3-(2-propoxi)-1H-1,2,4-triazol a partir de 1,5-bis(4-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-ol de la misma manera que se ha descrito para el Ejemplo 3.

5 ¹H RMN (DMSO-d6, ppm) δ 7,33 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,9 Hz, 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) MS (ESI, m/e) 340 (M+1).

10 Ejemplo 5

Una mezcla de 1,5-bis(4-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-ol (0,3 g, 1,01 mmol) y carbonato potásico (418 mg, 3,03 mmol) en bromofluorometano (1 ml) - dimetilformamida (3 ml) se calentó a 100°C con agitación durante 3,5 horas. Después de un periodo de refrigeración, se vertieron en la mezcla acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano - acetato de etilo). El producto deseado se trituró con hexano, se aisló por filtración y se secó al vacío para dar 1,5-bis(4-metoxifenil)-3-(fluorometoxi)-1H-1,2,4-triazol.

20 ¹H RMN (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) MS (ESI, m/e) 330 (M+1).

25 Ejemplo 6

(1) A una solución de dimetilcianamida (10,0 g, 142,7 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió gota a gota ácido sulfúrico (14,0 g, 142,7 mmol) durante 2 horas a 20-30°C. La mezcla se agitó a 20-30°C durante 4 horas y después se concentró al vacío. Al residuo se le añadió acetona (50 ml) y se agitó a 20-30°C. Después de la cristalización, la mezcla se agitó a 20-30°C durante 30 minutos y después a 0-10°C durante 1 hora y se filtró. Los cristales se lavaron con acetona (20 ml) y se secaron al vacío para dar sulfato de *N,N,O*-trimetilisourea (22,86 g, rendimiento del 80,0%) en forma de sólidos granulados de color blanco.

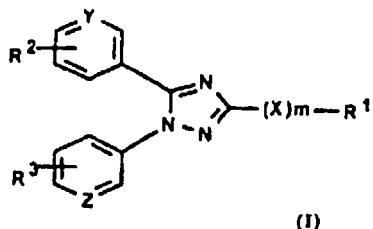
35 ¹H RMN (DMSO d6, ppm) δ 2,98 (3H, a), 3,01 (3H, a), 4,01 (3H, s), 8,66 (2H, a).

(2) A una solución enfriada (0-15°C) de sulfato de *N,N,O*-trimetilisourea (20,0 g, 99,9 mmol) en una mezcla de metanol (100 ml) y agua (1, 8 ml) se le añadió gota a gota metóxido sódico al 28% en metanol (38,55 g, 199,8 mmol) durante 2 horas a 20-30°C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con metanol (40 ml). El filtrado se concentró al vacío y al residuo se le añadieron acetato de etilo (180 ml) y trietilamina (10,11 g, 99,9 mmol). A la mezcla se le añadió gota a gota una solución de cloruro de 4-metoxibenzoílo (16,15 g, 94,9 mmol) en acetato de etilo (20 ml) durante 2 horas, a 20-30°C, y después se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (40 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y al residuo se le añadieron clorhidrato de 4-metoxifenilhidrazina (17,44 g, 99,9 mmol), metanol (120 ml) y ácido acético (10 ml). A la mezcla se le añadió gota a gota trietilamina (10,11 g, 99,9 mmol) y se agitó a 20-30°C durante 3 horas y después a 40-50°C durante 3 horas más. La mezcla de reacción se enfrió a 20-30°C y se agitó durante 30 minutos. A la mezcla se le añadió gota a gota agua (120 ml) y se agitó durante 1 hora. Los cristales se filtraron, se lavaron con metanol acuoso al 50% (40 ml) y se secaron al vacío para dar 3-metoxi-1,5-bis(4-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol en bruto (20,36 g, rendimiento del 65,5%) en forma de agujas de color amarillo parduzco incoloro.

(3) Al agua purificada y agitada (100 ml) se le añadió gota a gota una solución de 3-metoxi-1,5-bis(4-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol (20,0 g, 64,2 mmol) obtenida anteriormente en acetona (300 ml) y se agitó a 20-30°C durante 30 minutos. La mezcla se concentró al vacío hasta alcanzar un volumen de ~200 ml, se agitó a 35-45°C durante 1 hora y después a 20-30°C durante 1 hora y se filtró. Los cristales se lavaron con acetona acuosa al 50% (40 ml) y se secaron al vacío para dar 3-metoxi-1,5-bis(4-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol puro (18,36 g, rendimiento del 91,8%) en forma de agujas incoloras.

60 Picos representativos de difracción de rayos X de polvo (26): 9,1°, 15,4°, 19,7°

p.f. 125°C.

Lista de los Compuestos Producidos por los Ejemplos

15

| Ejemplo Nº | (X) _m | R ¹ | R ² | R ³ | Y | Z |
|------------|------------------|------------------------------------|-------------------|-------------------|------|------|
| 1-(4) | O | -CH ₃ | -OCH ₃ | -OCH ₃ | -CH- | -CH- |
| 2 | O | -C ₂ H 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- |

Referencias citadas en la descripción

35 Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- 40 • WO 9857910 A [0005] • EP 0162217 A [0009]
- WO 02055502 A [0006] • EP 0157259 A [0010]
- WO 9951580 A [0006] • WO 0010563 A [0012]
- 45 • EP 1099695 A [0007] • EP 0051084 A [0012]
- EP 0155486 A [0008].

Literatura diferente de patentes citadas en la descripción

- 50 • Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1991, vol. 88, 2692-2696 [0002].
- J. Biol. Chem., 1993, vol 268, 6610-6614 [0003]
- 55 • Pro. Nat. Acad. Sci. USA, 1994, vol. 91, 3228-3232 [0004]
- CZOLLNER et al. Monatshefte für Chemie, 1988, vol. 119, 349-353 [0011].

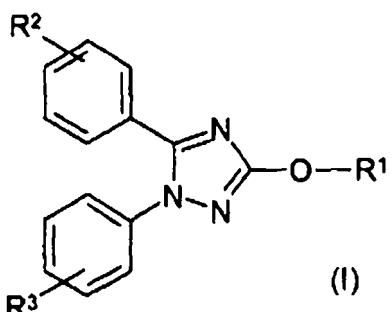
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):

5

10

15



en la que

20

R¹ es alquilo (C₁-C₆) o alquilo (C₁-C₆) sustituido con halógeno;

25

R² es alcoxi (C₁-C₆); y

25

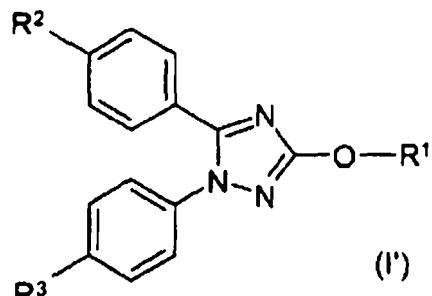
R³ es alcoxi (C₁-C₆).

2. Un compuesto de la fórmula (I'):

30

35

40



en la que

45

R¹, R² y R³ son como se han definido en la reivindicación 1.

3. El compuesto de la reivindicación 1, que es 3-metoxi-1,5-bis(4-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol.

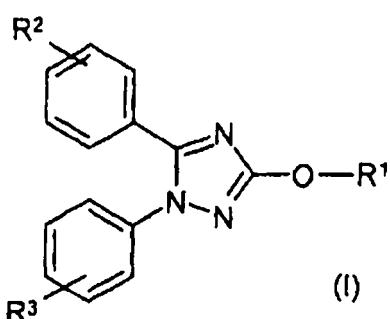
50

4. Un procedimiento para preparar un compuesto (I) de la reivindicación 1,

55

55

60

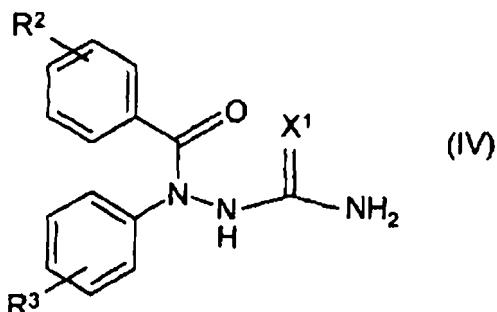


donde R¹, R² y R³ son como se han definido en la reivindicación 1; o sales del mismo, que comprende

65

ES 2 325 318 T3

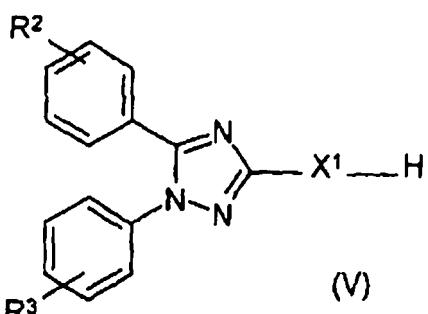
(1) convertir un compuesto (IV) de la siguiente fórmula



en la que cada uno de R^2 y R^3 es como se ha definido anteriormente, y

X^1 es O,

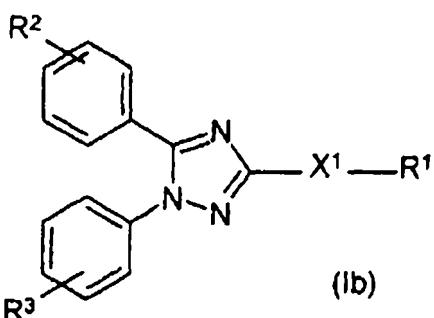
20 o una sal del mismo en un compuesto (V) de la siguiente fórmula:



en la que cada uno de R^2 y R^3 es como se ha definido anteriormente, y

X^1 es O,

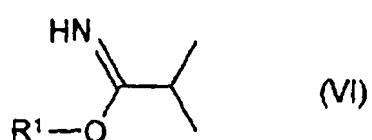
40 o una sal del mismo, y adicionalmente condensar el compuesto (V) con R^1-L^1 , donde R^1 es como se ha definido anteriormente y L^1 es un grupo saliente, en condiciones básicas para dar un compuesto (lb) de la siguiente fórmula:



en la que cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y X^1 es como se ha definido anteriormente,

o una sal del mismo, o

60 (2) hacer reaccionar un compuesto (VI) de la siguiente fórmula

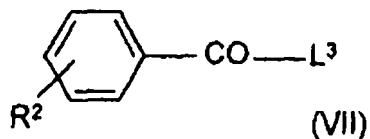


ES 2 325 318 T3

en la que R¹ es como se ha definido anteriormente,

o una sal del mismo, con un compuesto (VII) de la siguiente fórmula:

5



10

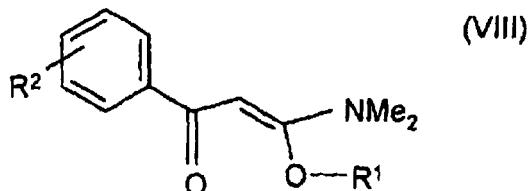
en la que R² es como se ha definido anteriormente,

y L³ es un grupo saliente,

15

o una sal del mismo para dar un compuesto (VIII) de la siguiente fórmula

20

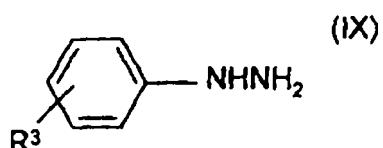


25

en la que cada uno de R¹ y R² es como se ha definido anteriormente,

o una sal del mismo, y adicionalmente hacerlo reaccionar con un compuesto de (IX) de la siguiente fórmula:

30



35

en la que R³ es como se ha definido anteriormente,

40

o una sal del mismo para dar un compuesto (I) o una sal del mismo.

45

5. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto (I) o sus sales de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, como un ingrediente activo, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente no tóxico.

6. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para uso como un medicamento.

50

7. Uso del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de afecciones inflamatorias, diversos dolores, enfermedades de colágeno, enfermedades autoinmunes, diversas enfermedades de inmunidad, analgesia, trombosis, cáncer o enfermedades neurodegenerativas en seres humanos o animales.

55

8. El agente analgésico que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que puede usarse para tratar y/o prevenir dolores provocados por o asociados con inflamaciones agudas o crónicas sin provocar trastornos gastrointestinales.

60

9. El agente analgésico de la reivindicación 8, que puede usarse para tratar o prevenir dolores provocados por o asociados con artritis reumatoide, osteoartritis, reumatismo lumbar, espondilitis reumatoide, artritis gotosa o artritis juvenil; lumbago; síndrome cervical-omobraquial; periartritis escapulohumeral; dolor y tumefacción posterior a una operación o lesión sin provocar trastornos gastrointestinales.

65

10. Un paquete comercial que comprende la composición farmacéutica que contiene el compuesto (I) identificado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un material escrito asociado con él, donde el material escrito establece que el compuesto (I) puede o debe usarse para prevenir o tratar afecciones inflamatorias, diversos dolores, enfermedades de colágeno, enfermedades autoinmunes, diversas enfermedades de inmunidad, analgesia, trombosis, cáncer o enfermedades neurodegenerativas.



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Nº de publicación : ES 2 325 318 T3

(21) Número de solicitud: E 02779943

CORRECCIÓN DE ERRATAS DEL FOLLETO DE PATENTE

Debido a la publicación de la corrección de errores de la Oficina Europea de Patentes, folleto B9, boletín de fecha 18-11-2009, el fascículo T3 se rectifica como sigue:

| Pág./Línea | Errata | Corrección |
|------------|--|--|
| 3 | Fórmula del Procedimiento (1): Donde pone: R ¹ -L ² | Debe poner : R ¹ – L ¹ |
| 4/38 | L ² y L ³ | L ¹ y L ³ |
| 7/56 | 5(4) | 1(4) |
| 8/33 | 5(4) | 1(4) |