

Q.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

03-98219

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO EMPLEO DE DERIVADOS DE PIRAZOLINAD EN LA
ELABORACION DE UN MEDICAMENTO PARA LA PREVENCIÓN Y/O
EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS
REGULARES

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K31/415.

71. SOLICITANTE LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.

DOMICILIO BARCELONA (ESPAÑA)

74. APODERADO JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

22. BOGOTÁ, D. C. NOVIEMBRE 6 - 2003.

Q.F.

SS

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 098219 00

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE 2000-3

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO (COPIA)
Radiación: 03098219 00000000 Folios: 65
Fecha (AFD): 2003-11-06 11:12:20
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: EDES DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.

Dirección: AVDA MARE DE DEU DE MONTSERRAT,
221, 08041- BARCELONA

Teléfono:

Fax:

E-mail:

Domicilio: BARCELONA (ESPAÑA)

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

Dirección: Avenida 22 No. 37-31 Oficina 202

244 4098
Teléfono: 388 0624

Fax: 244 24 98

E-mail: mdelawof@impost.net.co

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: CUBERES- ALTISEN, MARIA ROSA
BERROCAL- ROMERO, JUANA MARIA
CONTLOCH- LLOBET, MARIA MONTSERRAT

Dirección: FRIGOLA- CONSTANSA, JORDI

Teléfono:

Fax:

E-mail:

Domicilio: BARCELONA (ESPAÑA)

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

Otro

☐

C.E.

☐

Número

⑤

Título (54)

EMPLEO DE DERIVADOS DE PIRAZOLINAS EN LA ELABORACION

DE UN MEDICAMENTO PARA LA PREVENCION Y/O

EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS CELULARES

⑥

Clasificación Internacional (51)

A61K31/415

⑦

Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

ESPAÑA

(32) Fecha

21/03/2002

(31) Número de Solicitud

PCT/ESQ2/00137

Petitorio PCT folio 69

⑧

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

6 meses ☐

12 meses ☒

18 meses ☐

Otro ☐

⑨

Comprobante de pago No. 03-79,377

Fecha

03-20-2003

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

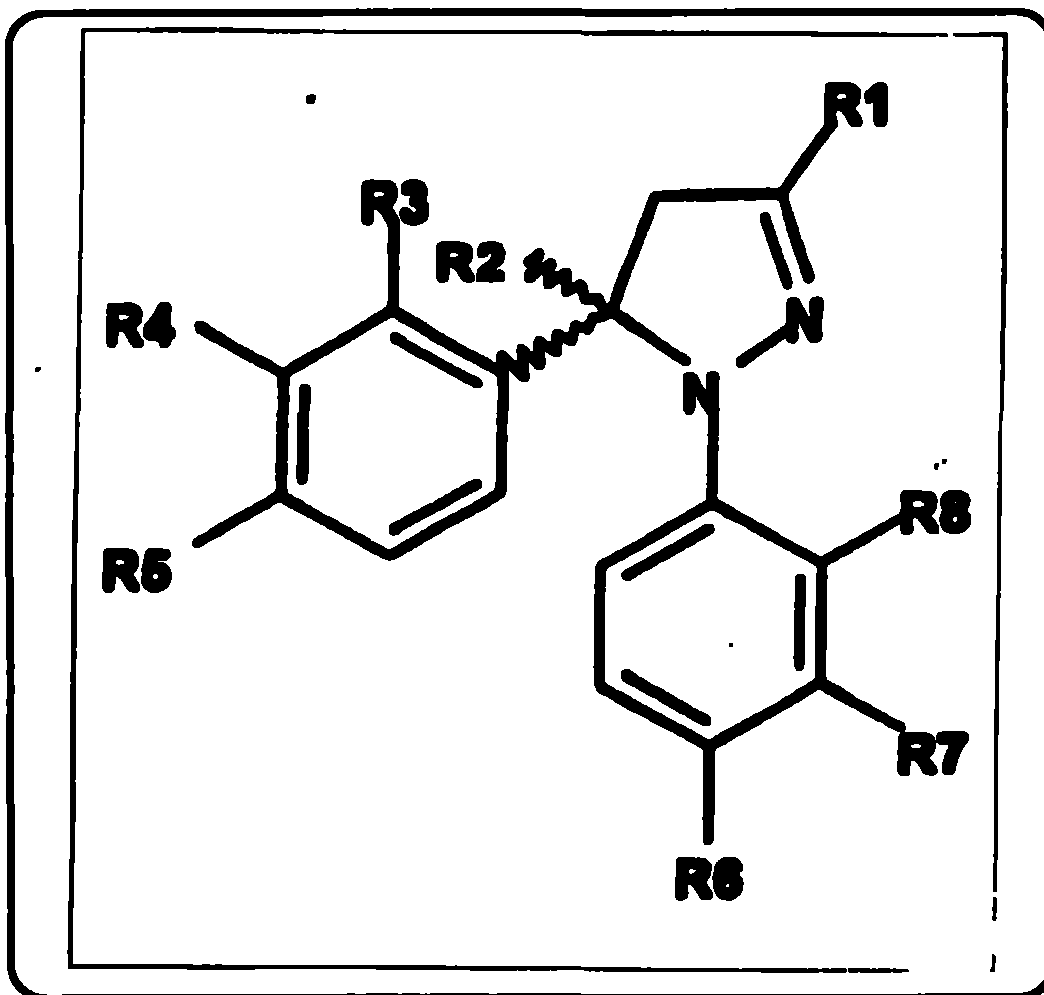
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Descripción de la invención.
- ☐ Una o más reivindicaciones.
- ☒ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

NOMBRE: JAIIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

FIRMA:

C.C. 19.270.955

T.P. 43.308

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

Marcas – Patentes
 Modelos – Diseños
 Nombres Comerciales – Enseñas
 Propiedad Intelectual
 Registros en el Exterior
 Registros Sanitarios INVIMA – ICA
 Acciones Judiciales – Administrativas
 Derecho Comercial – Industrial
 Asesoría – Contratos – Otros
 Correspondencia a Nivel Mundial

MDE

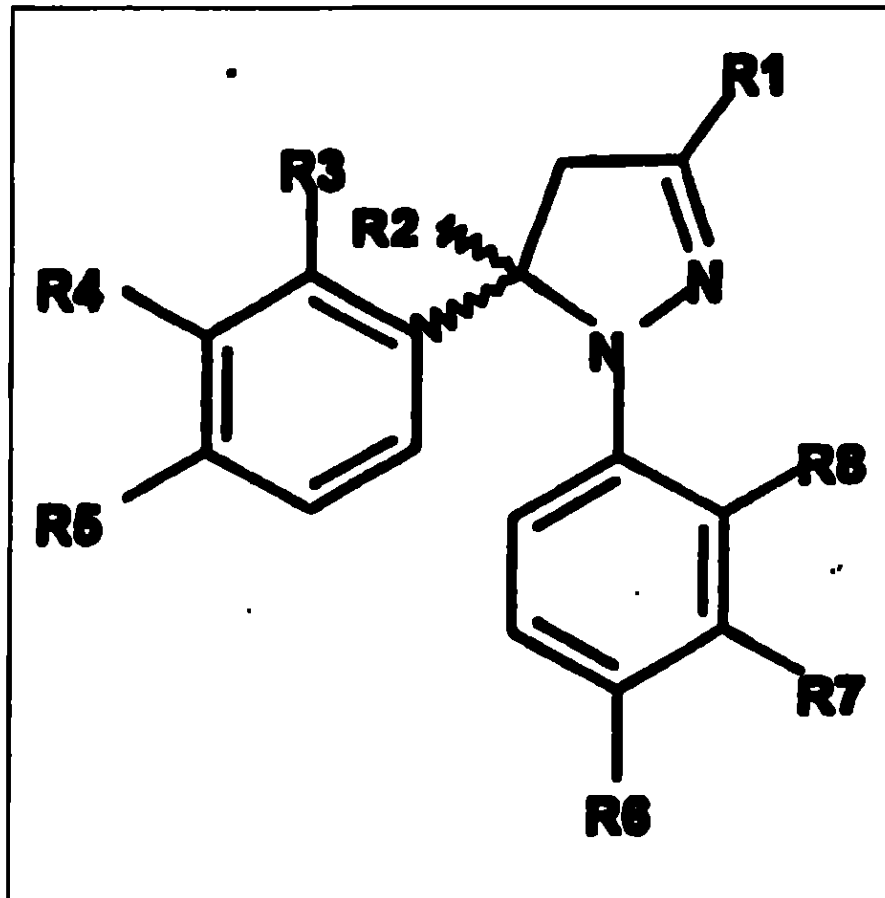


Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. – Colombia
 Avda. 22 Park Way No. 37 – 31 Of. 202
 Tels. (571) 2444088 – 3880824
 Fax (571) 2442498 A.A. No. 8207
 E-mail: mdehijos@mdelgado.net.co

Miembros ACPI – ASIPI – AIPPI



Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsable a Nivel Mundial

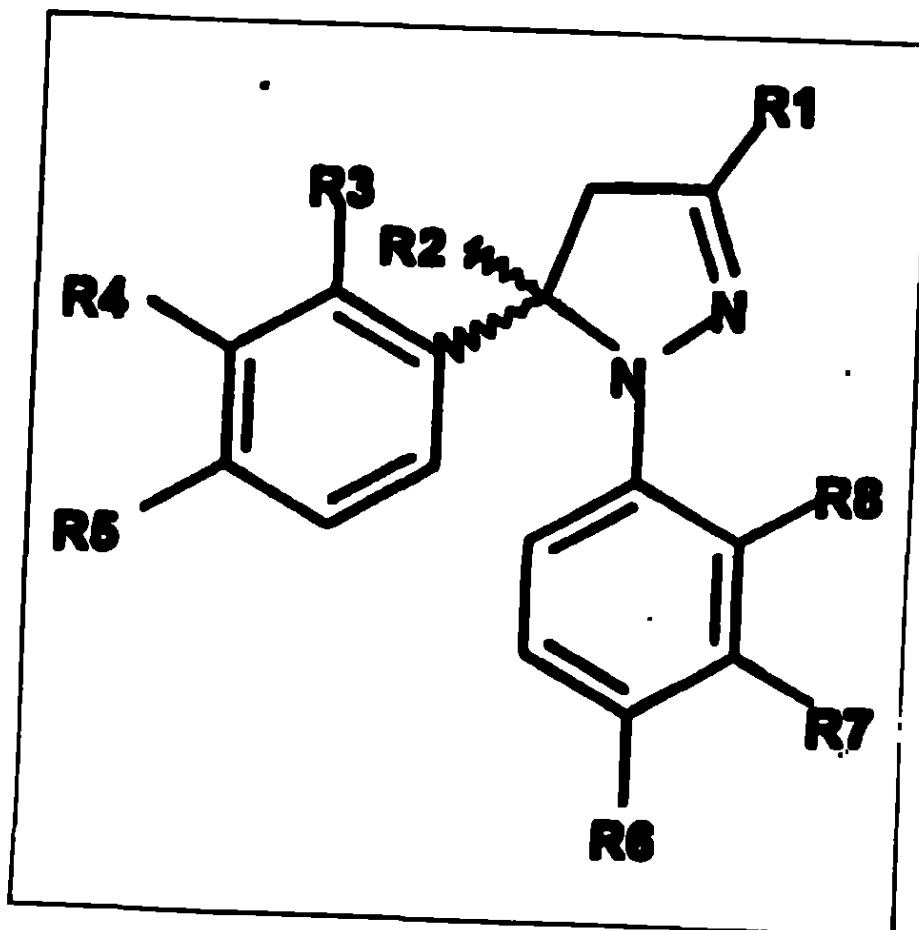
MDE

■ ■ ■ ■ ■
Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

73
Bogotá D.C. - Colombia
Avda. 22 Park Way No. 37 – 31 Of. 202
Tels. (571) 2444088 – 3880824
Fax (571) 2442488 A.A. No. 8207
E-mail: mdelawo@mdewo.net.co

Miembros ACPI – ASIPi – AIPPI



A

**Este recibo debe ser utilizado
Únicamente para tramites de
Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.**

Marca: Empleo derivado de P11020
linos en la Elaboración de un
Medicamento Para la Prevención
Expediente: El Tratamiento de Empeñados
Polifarmacia Celulares

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO (COPIA)

NIT : 800176087-2

Radicacion : 83894219 80000000 Folios: 65
Fecha (MM): 2003-11-06 11:12:20
Tramite : 811 OCT-PATENT 379 PAGE HNCI 411 PRESENTAC:
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 79,377
FECHA : OCTUBRE 30 DE 2003

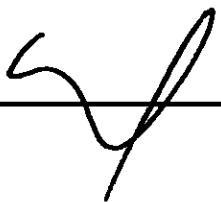
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	19920993	30/10/2003	930,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

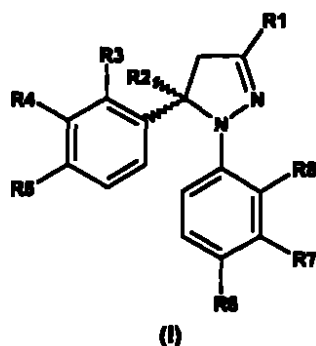
EMPLEO DE DERIVADOS DE PIRAZOLINAS EN LA ELABORACIÓN DE
UN MEDICAMENTO PARA LA PREVENCIÓN Y/O EL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS CELULARES

5 **Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere al empleo de
derivados de pirazolininas de fórmula general (I), así como
de sus sales fisiológicamente aceptables, en la
elaboración de medicamentos útiles en terapéutica humana
y/o veterinaria para la prevención o el tratamiento de
enfermedades proliferativas celulares, especialmente para
el tratamiento de procesos preneoplásicos o neoplásicos,
de la angiogénesis tumoral, de la caquexia y procesos
15 relacionados con el factor de necrosis tumoral (TNF) y,
en general, de aquellos procesos que pueden verse
beneficiados por la inhibición de la expresión del gen
responsable de la síntesis de ciclooxigenasa-2 (COX-2),
bien solos o en combinación con otros productos,
20 produciendo en este caso una sinergia.

Antecedentes de la invención

25 En nuestra solicitud de patente WO 99/62884 se
describen compuestos de fórmula general (I) y sus sales
fisiológicamente aceptables,



como inhibidores de la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2), con aplicación en Medicina como antiinflamatorios.

El interés creciente de la regulación del gen responsable de la síntesis de COX-2 deriva de su aplicación no solo en la respuesta inflamatoria, sino en otros procesos patológicos importantes, como proliferación celular y cáncer, regulación de la respuesta inmune, enfermedades degenerativas del cerebro, etc., como se pone de manifiesto a través de la creciente literatura al respecto. Un conjunto de observaciones ha llevado a considerar a los inhibidores de la COX-2 como potenciales agentes quimiopreventivos en el cáncer colorectal (CCR). La elección de la COX-2 como diana se basa en la frecuencia de su sobreexpresión : hasta un 90% de los carcinomas y un 40% de los adenomas de colon poseen niveles elevados de mRNA y de proteína COX-2 (Eberhart et al. : *Gastroenterology* 1994 107 : 1183-1188; Du Bois et al. : *Gastroenterology* 1996 110: 1259-1262; Prescott et al., *Cell* 1996 87: 783-786). Además parece claro que esta sobreexpresión contribuye al fenotipo tumoral en CCR: a) la sobreexpresión de COX-2 se ha asociado con inhibición de apoptosis (Tsujii et al: *Cell* 1995 83: 493-501); b) la inactivación de COX-2 en ratones Apc (-) se asocia a inhibición del crecimiento tumoral; c) dos de las alteraciones genéticas más frecuentes en el cáncer colorrectal, las mutaciones en el gen supresor de tumor Apc y las mutaciones en los oncogenes ras se asocian a sobreexpresión de COX-2 (Boolbol et al: *Cancer Res.* 1996 56: 2556-2560; Sheng H. et al: *J. Biol. Chem.* 1998 273 (34): 2120-2127).

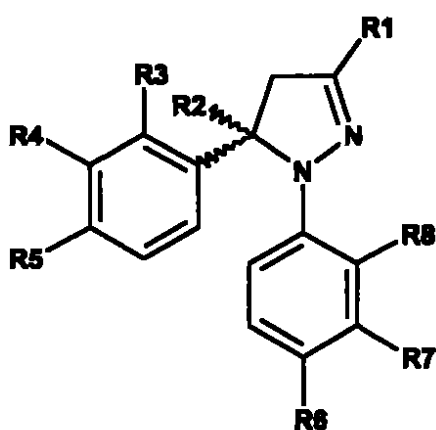
En nuestra solicitud de patente PCT/ES00/00245 se describe una línea celular que comprende una construcción

de DNA que comprende la totalidad o parte de una secuencia promotora del gen de la COX-2 y un gen testigo, unidos operativamente entre sí, de manera que dicha secuencia promotora del gen de la COX-2 dirige la expresión de dicho gen testigo en respuesta a un estímulo adecuado. El método de ensayo comprende poner en contacto dicha línea celular con el compuesto a ensayar y determinar la existencia de una señal indicativa de la expresión de actividad debida al gen testigo. Este método se reivindica como adecuado para la búsqueda de inhibidores selectivos de la inducción a nivel transcripcional de la COX-2 por estímulos apropiados.

Nosotros hemos descubierto ahora que los compuestos de fórmula general (I), así como sus sales fisiológicamente aceptables, son especialmente útiles para la elaboración de medicamentos, útiles en terapéutica humana y/o veterinaria para la prevención o el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares, especialmente para el tratamiento de procesos preneoplásicos o neoplásicos, de la angiogénesis, de la caquexia y procesos relacionados con el factor de necrosis tumoral (TNF) y, en general, de aquellos procesos que pueden verse beneficiados por la inhibición de la expresión del gen responsable de la síntesis de ciclooxigenasa-2 (COX-2), bien solos o en combinación con otros productos, produciendo en este caso una sinergia.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere al empleo de pirazolinas derivadas de Δ^2 -pirazolina, también conocidas como 4,5-dihidro-1H-pirazoles, de fórmula general (I)



(I)

en la elaboración de un medicamento, útil en terapéutica humana y/o veterinaria para la prevención o el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares, especialmente para el tratamiento de procesos preneoplásicos o neoplásicos, de la angiogénesis, de la caquexia y procesos relacionados con el factor de necrosis tumoral (TNF) y, en general, de aquellos procesos que pueden verse beneficiados por la inhibición de la expresión del gen responsable de la síntesis de ciclooxigenasa-2 (COX-2), bien solos o en combinación con otros productos, produciendo en este caso una sinergia.

En la fórmula (I)

R₁ representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, ácido carboxílico, carboxilato de alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, carboxamida o ciano,

R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R₃, R₄, R₇ y R₈, iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo o metoxi,

R₅ representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi,

metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo

R_4 representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo

5 con la condición de que uno de los sustituyentes R_5 o R_6 es un grupo metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo, y

con la condición de que cuando R_1 representa un grupo metilo

10 R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R_3 y R_4 , iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, o trifluorometilo,

15 R_4 representa un átomo de hidrógeno, flúor, un grupo metilo, trifluoro-metilo o metoxi,

R_5 representa un átomo de flúor, un grupo trifluorometilo, trifluorometoxi, metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo,

20 R_6 representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo,

con la condición de que uno de los sustituyentes R_5 o R_6 es un grupo metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo, y

25

R_7 representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo o metoxi.

Los compuestos de fórmula general (I) tienen un centro estereogénico y por lo tanto pueden ser preparados enantioméricamente puros o como racematos. Los racematos de los compuestos (I) pueden ser resueltos en sus isómeros ópticos por métodos convencionales, como por ejemplo separación mediante cromatografía quiral o por

35 cristalización fraccionada de sus sales

diastereoisómeras, las cuales pueden prepararse por reacción de los compuestos (I) con ácidos o bases enantioméricamente puros. Asimismo, también pueden obtenerse por síntesis enantioselectiva utilizando precursores quirales enantioméricamente puros.

La presente invención se refiere igualmente a las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (I), tanto las sales de adición de ácidos minerales y ácidos orgánicos como las sales formadas con metales alcalinos.

Los compuestos de fórmula general (I), así como sus sales fisiológicamente aceptables, inhiben la expresión del gen responsable de la síntesis de ciclooxigenasa-2 (COX-2) como se demuestra utilizando un sistema celular de transfectantes estables de células JURKAT con el promotor del gen COX-2 asociado al gen de la luciferasa siguiendo el método descrito en nuestra solicitud de patente PCT/ES00/00245.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden utilizarse, administrando una dosis terapéuticamente efectiva, en mamíferos, incluido el hombre, como agentes para la prevención o el tratamiento de procesos preneoplásicos o neoplásicos, inhibiendo parcialmente o totalmente el crecimiento, la propagación o la metástasis de la neoplasia, así como la destrucción parcial o total de las células neoplásicas. Por ejemplo, los compuestos de fórmula general (I) pueden utilizarse en neoplasias tales como cáncer gastrointestinal, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de piel, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer cervical y cáncer de mama, o para la prevención o el tratamiento de pólipos adenomatosos incluyendo

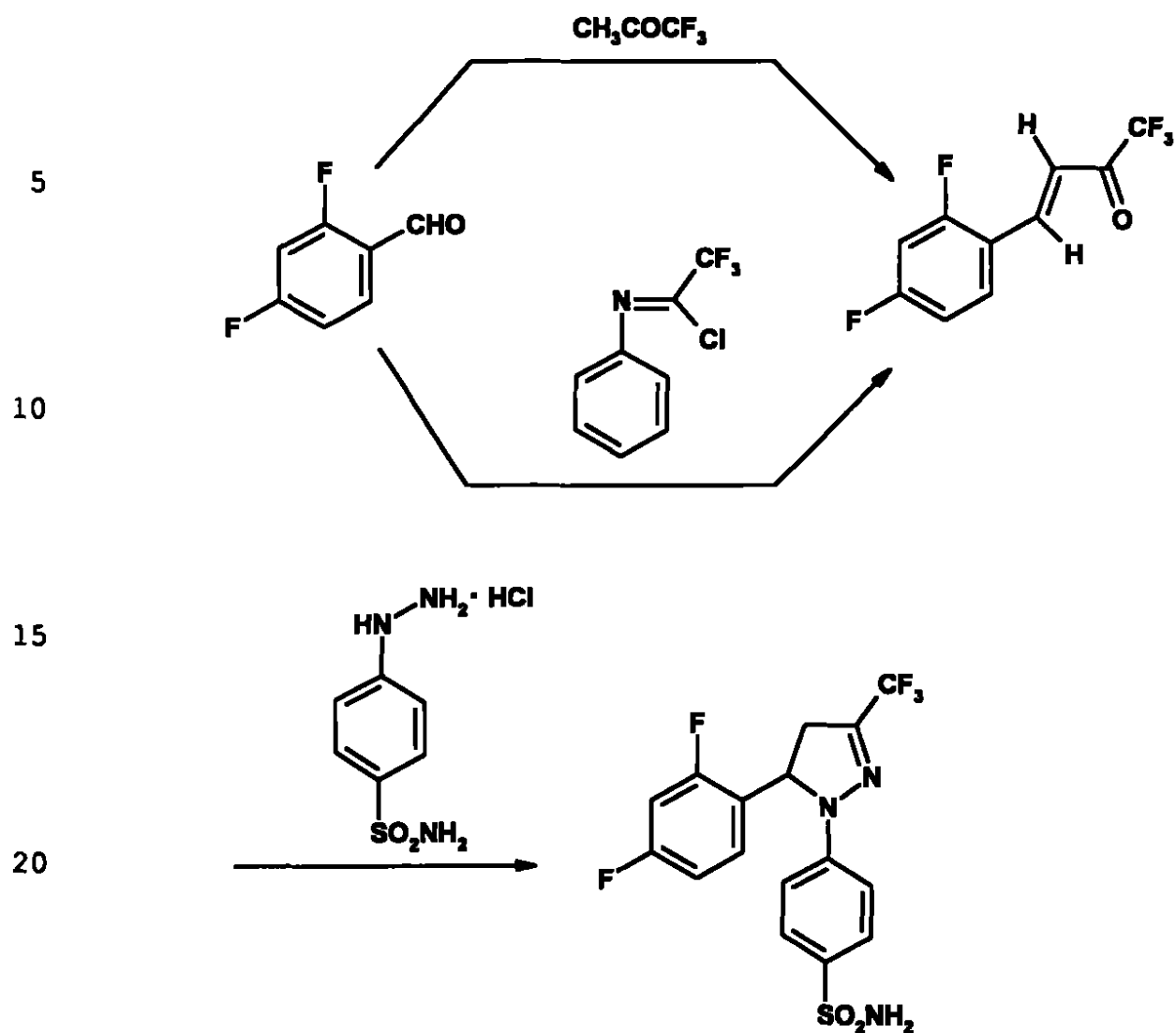
poliposis familiar.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden utilizarse, administrando una dosis terapéuticamente efectiva, en mamíferos, incluido el hombre, como agentes para la prevención o el tratamiento de enfermedades relacionadas con la angiogénesis, tales como el crecimiento tumoral y de las metástasis que son dependientes de un proceso angiogénico, y otros desórdenes tales como retinopatías y endometriosis.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden utilizarse, administrando una dosis terapéuticamente efectiva, en mamíferos, incluido el hombre, como agentes para la prevención o el tratamiento de la caquexia y otros desórdenes en los que esté implicado el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α).

Los derivados de fórmula general (I) se pueden preparar según los métodos descritos en nuestra solicitud de patente WO 99/62884. A continuación se indica, a título de ejemplo, la preparación de 1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1H-pirazol (Ejemplo 3) y sus enantiómeros (Ejemplos 79 y 80). En las tablas 1 y 2 se indica una familia de compuestos de particular interés que responden a la fórmula general (I), así como las propiedades físico-químicas que los caracterizan.

Ejemplo 3. - Preparación de 1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1H-pirazol



Preparación, vía acetimidoilo, de (E)-1,1,1-trifluoro-4-(2,4-difluorofenil)-3-buten-2-ona

En un balón con atmósfera seca e inerte se introducen 260 ml de THF anhidro, se enfría a -78°C y se adicionan 225 ml de solución de LDA 2M en THF/n-heptano a una velocidad que permita mantener la temperatura por debajo de -65°C . A continuación se añade, con goteo rápido, dietilmetilfosfonato (34,25 g, 0,225 moles) disuelto en 30 ml de THF y se agita durante 30 minutos a -78°C . Se

adiciona, gota a gota, cloruro de N-feniltrifluoroacetimidilo (46,7 g, 0,225 moles) disuelto en 40 ml de THF y se continúa la agitación en las mismas condiciones durante 1 hora. Se añade una solución del 2,4-difluorobenzaldehído (33,6 g, 0,236 moles) en 40 ml de THF, se separa el baño frío y se deja que la temperatura vaya subiendo hasta temperatura ambiente. Se agita durante toda la noche en estas condiciones. A la mañana siguiente se añaden 450 ml de HCl 2N y se continúa la agitación durante 24 horas. Se elimina el THF en el rotavapor y la solución acuosa resultante se extrae con AcOEt (2x200 ml), se lava con solución de NaHCO₃ al 5% y con solución saturada de NaCl, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora el disolvente al rotavapor. Se obtiene así 54,6 g de líquido crudo rojizo que solidifica. El crudo se destila a una presión de 35 mbar y se recoge una fracción de (E)-1,1,1-trifluoro-4-(2,4-difluorofenil)-3-buten-2-ona a 107-14°C (43 g, 81%). Punto de fusión : 50-1°C

IR (KBr, cm⁻¹) : 1717, 1602, 1583, 1277, 1146, 1059, 706
¹H-RMN (CDCl₃): 6,9 (m, 2H), 7,05 (d, J=16 Hz, 1H), 7,6 (m, 1H), 8,0 (d, J=16Hz, 1H)
¹³C-RMN (CDCl₃): 105,1 (t, J=26Hz), 112,6 (dd, J=4, 22Hz), 116,4 (q, J=291Hz), 118,2, 118,5, 131,5 (dd, J=4, 11Hz), 141,5, 162,5 (dd, J=13, 193Hz), 165,7 (dd, J=13, 190Hz), 180 (q, J=36Hz)

Preparación, vía condensación aldólica, de (E)-1,1,1-trifluoro-4-(2,4-difluorofenil)-3-buten-2-ona

30

En un balón se disuelve 2,4-difluorobenzaldehído (250 g, 1,76 moles), ácido acético glacial (152,5 g, 2,54 moles) y piperidina (152,5 g, 1,79 moles) en 3 l de THF. Se enfría la solución a 5-10°C y se burbujea en su interior CF₃COCH₃ (≈140 g, 1,2 moles). Se separa el baño

35

14

frío, se deja subir la temperatura hasta temperatura ambiente y se mantiene en agitación, a esta temperatura, durante 2 horas. Se adiciona de nuevo CF_3COCH_3 (≈ 40 g, 0,36 moles) y se deja en agitación 2 horas. Se añade de nuevo otros ≈ 40 g y se agita durante otras 2 horas, y así sucesivamente hasta la adición total de unos 415 g (3,7 moles) de CF_3COCH_3 . Se añade solución de cloruro amónico 20% (600 ml) y se elimina el disolvente a presión reducida (50°C, 80 mbar). Se añaden 300 ml de agua y se extrae con AcOEt . La fase orgánica se lava con agua, H_2SO_4 5%, agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se filtra y se evapora. El crudo resultante se destila recogiendo (30 mbar) una fracción (281,4 g, 68%) de (E)-1,1,1-trifluoro-4-(2,4-difluorofenil)-3-buten-2-ona de punto de fusión 50-1°C. IR, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN iguales a los del producto obtenido vía acetimidilo.

Preparación de 1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1H-pirazol

Una solución de clorhidrato de 4-(aminosulfonil)fenilhidrazina (243,8 g, 1,09 moles) y (E)-1,1,1-trifluoro-4-(2,4-difluorofenil)-3-buten-2-ona (281,4 g) en 1600 ml de ácido acético se refluje durante 24 horas en atmósfera de nitrógeno. Se enfría, se vierte lentamente sobre agua-hielo (10-12 l) manteniendo una fuerte agitación y se filtra. Se lava con tolueno (500 ml) y se seca. Se obtienen 328 g de producto crudo (pureza: 95,6%) que se cristaliza de dioxano. Se obtienen 216,7 g de 1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1H-pirazol con una pureza del 98,1%. Las aguas madres de cristalización, una vez concentradas, proporcionan otros 69,3 g del 97,5% de pureza. La reunión de estas dos

fracciones se recristaliza de isopropanol obteniéndose 267,8 g (61%) de producto molido, con un tamaño de partícula < 100 µm, pureza del 99,5% y punto de fusión 161-2°C

5

Análisis elemental: % C	%H	%N	%F
Calculado	47,41	2,98	10,37
Hallado	47,42	2,77	10,35
IR (KBr, cm ⁻¹):	3315,	3232,	1617,
	1179,	1099,	1067

10

¹H-RMN [300 MHz, CDCl₃, 25°C, δ (ppm)]: 3,0 (dd, J=6,3 y 11,4 Hz, 1H); 3,80 (dd, J=11,4 y 12,6 Hz, 1H); 4,79 (s ancho, 2H); 5,70 (dd, J=6,3 y 12,6 Hz, 1H); 6,8-6,95 (m, 2H); 7,01-7,09 (m, 3H); 7,74 (d, J=8,7 Hz, 2H)

15

¹H RMN [300 MHz, DMSO-d₆, 25°C, δ (ppm)]: 3.13 (dd, J=18, 5 Hz, 1H); 3.89 (t, J=16 Hz, 1H); 5.96 (dd, J=13, 6 Hz, 1H); 7.03-7.16 (m, 5H); 7.33 (m, 2H); 7.64 (d, J=9 Hz, 2H)

20

¹³C-RMN [75 MHz, CDCl₃, 25°C, δ (ppm)]: 40,2, 57,9, 104,9 (t, J=25Hz), 112,4 (dd, J=4, 22Hz), 113,5, 120,4 (q, J=269Hz), 122,1 (d, J=17Hz), 128, 128,2, 133,5, 139,5 (q, J=38Hz), 145,8, 159,6 (dd, J=12, 245Hz), 163 (dd, J=12, 248Hz)

25

¹³C RMN [75 MHz, DMSO-d₆, 25°C, δ (ppm)]: 39.7, 58.8, 105.1 (t, J^{C-F}=26 Hz), 112.1 (dd, J^{C-F}=22, 3 Hz), 113.3, 120.9 (q, J^{C-F}=268 Hz), 123.1 (dd, J^{C-F}=14, 4 Hz), 127.4, 130.0 (dd, J^{C-F}=10, 5 Hz), 135.9, 139.0 (q, J^{C-F}=37 Hz), 144.6, 160.0 (dd, J^{C-F}=247, 13 Hz), 162.3 (dd, J^{C-F}=246, 13 Hz)

30

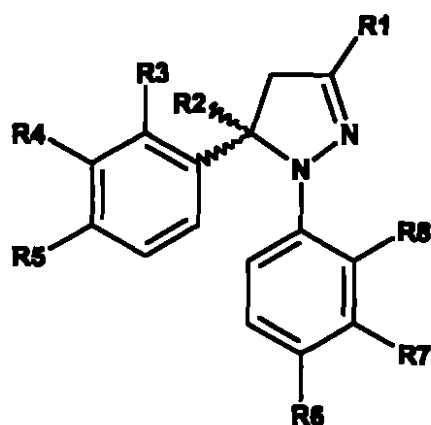
MS [EI, -70 eV, m/z (%): 405 (M⁺, 100), 386 (4), 341 (7), 292 (14), 156 (26), 139 (16)

Preparación de (+)-1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1H-pirazol

(Ejemplo 79) y (-)-1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-
difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1H-pirazol
(Ejemplo 80)

La mezcla racémica ($\pm$)-1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1H-pirazol se resuelve en sus enantiómeros por cromatografía líquida de alta resolución utilizando una columna CHIRALPAK AS de 10 μ de tamaño de partícula y dimensiones de 25 x 2 cm (Daicel), fase móvil 0,1% de dietilamina en metanol y flujo de 8 ml/min. Con un tiempo de retención de 7,4 minutos se obtiene (+)-1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1H-pirazol como un sólido blanco de p.f.: 173-4°C; pureza enantiomérica 99,9 %; $[\alpha]_D^{25} = +183,9$ (c=1 CH₃OH). Con un tiempo de retención de 9,2 minutos se obtiene (-)-1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1H-pirazol como un sólido blanco de p.f.: 173-4°C; pureza enantiomérica >99,9%; $[\alpha]_D^{25} = -189,4$ (c=1 CH₃OH).

Tabla 1



R

5

10

15

20

25

30

35

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈
1	CF ₃	H	H	H	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
2	CF ₃	CH ₃	H	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
3	CF ₃	H	F	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H
4	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	CH ₃	H	H
5	CF ₃	H	H	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
6	CF ₃	H	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H
7	CF ₃	H	H	H	CH ₃	SO ₂ CH ₃	H	H
8	CF ₃	H	H	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H
9	CF ₃	H	H	H	F	SO ₂ CH ₃	H	H
10	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	F	H	H
11	CF ₃	H	H	F	F	SO ₂ NH ₂	H	H
12	CF ₃	H	Cl	H	Cl	SO ₂ CH ₃	H	H
13	CF ₃	H	Cl	H	Cl	SO ₂ NH ₂	H	H
14	CF ₃	H	CH ₃	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
15	CF ₃	H	H	CH ₃	H	SO ₂ NH ₂	H	H
16	CF ₃	H	F	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
17	CF ₃	H	F	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H
18	CF ₃	H	H	F	H	SO ₂ NH ₂	H	H
19	CF ₃	H	H	F	H	SO ₂ CH ₃	H	H
20	CF ₃	H	H	H	OCH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
21	CF ₃	H	H	Cl	F	SO ₂ NH ₂	H	H
22	CF ₃	H	H	H	OCF ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
23	CF ₃	H	F	F	H	SO ₂ NH ₂	H	H
24	CF ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
25	CF ₃	H	H	F	F	SO ₂ CH ₃	H	H
26	CH ₃	H	H	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H
27	CH ₃	H	H	H	F	SO ₂ CH ₃	H	H

5

10

15

20

25

28	CH ₃	H	H	H	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
29	CH ₃	H	H	H	CH ₃	SO ₂ CH ₃	H	H
30	CH ₃	H	H	H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
31	H	H	H	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
32	H	H	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H
33	CH ₃	H	H	H	CF ₃	SO ₂ CH ₃	H	H
34	CO ₂ H	H	H	H	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
35	CO ₂ H	H	H	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
36	CO ₂ H	H	H	H	CH ₃	SO ₂ CH ₃	H	H
37	CO ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
38	CO ₂ CH ₃	H	H	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
39	CO ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₃	SO ₂ CH ₃	H	H
40	CONH ₂	H	H	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
41	CONH ₂	H	H	H	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
42	CONH ₂	H	H	H	CH ₃	SO ₂ CH ₃	H	H
43	CN	H	H	H	CH ₃	SO ₂ CH ₃	H	H
44	CF ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
45	CF ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
46	CF ₃	H	H	F	OCH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
47	CF ₃	H	F	H	OCH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
48	CF ₃	H	OCH ₃	H	OCH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
49	CF ₃	H	OCH ₃	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H
50	CHF ₂	H	CH ₃	H	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
51	CF ₃	H	F	F	F	SO ₂ NH ₂	H	H
52	CF ₃	H	Cl	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H
53	CF ₃	H	F	H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
54	CF ₃	H	CF ₃	H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
55	CF ₃	H	CH ₃	F	H	SO ₂ NH ₂	H	H

5

10

15

20

25

56	CF ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
57	CHF ₂	H	F	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H
58	CF ₃	H	CF ₃	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H
59	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	F	H	F
60	CF ₃	H	Cl	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
61	CF ₃	H	F	H	Cl	SO ₂ NH ₂	H	H
62	CF ₃	H	CH ₃	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H
63	CF ₃	H	F	H	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
64	CF ₃	H	F	H	F	SO ₂ NHCOCH ₃	H	H
65	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	Cl	H	H
66	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H	H
67	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H	F
68	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	Cl	H	CH ₃
69	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	F	H
70	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	CH ₃	H
71	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH ₃
72	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H	Cl
73	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H	CH ₃
74	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	Cl	H	Cl
75	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H	CF ₃
76	CF ₃	H	H	H	SO ₂ NH ₂	F	H	H
77	CH ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H	H
78	H	H	H	H	SO ₂ CH ₃	F	H	H

20

Tabla 1 (continuación)

Ejem- plo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	Pureza Enantio- mérica %	Rotación Especí- fica [α] _D
79	CF ₃	H	F	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H	>99	+183,9 (c=1; CH ₃ OH)
80	CF ₃	H	F	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H	>99	-189,4 (c=1; CH ₃ OH)
81	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	F	H	H	>99	+181,2 (c=1; CH ₃ OH)
82	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	F	H	H	>99	-183,4 (c=1; CH ₃ OH)
83	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	F	H	F	>99	+88 (c=1; CH ₃ OH)
84	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	F	H	F	>99	-86 (c=1; CH ₃ OH)

Tabla 2

Ejem- plo	p.f. °C	IR (KBr) cm ⁻¹	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm
5	140-3	3356, 3268, 1594, 1326, 1170, 1139, 1120, 1097	2,34 (s, 3H); 3 (dd, J=6, 9, 14Hz, 1H); 3,7 (dd, J=12, 6, 14Hz, 1H); 4,7 (s ancho, 2H); 5,4 (dd, J=6, 9, 12, 6Hz, 1H); 7,1 (2d, J=8, 1, 9, 3Hz, 4H); 7,2 (d, J=8, 1Hz, 2H); 7,7 (d, J=9, 3Hz, 2H)
10	60-6	3384, 3266, 1593, 1498, 1327, 1151, 1099, 703	1,6 (s, 3H); 2,8 (m, 1H); 3,1 (m, 1H); 4,5 (s ancho, 2H); 7,2 (m, 3H); 7,4- 7,55 (m, 4H); 7,7 (d, 2H)
15	160-2	3315, 3232, 1617, 1593, 1506, 1326, 1179, 1099, 1067	3 (dd, J=6, 3, 11, 4Hz, 1H); 3,8 (dd, J=11, 4, 12, 6Hz, 1H); 4,8 (s ancho, 2H); 5,7 (dd, J=6, 3, 12, 6Hz, 1H); 6,8-6,95 (m, 2H); 7- 7,1 (m, 3H); 7,7 (d, J=8, 7Hz, 2H)
20	140-3	1516, 1310, 1148, 1131, 1060, 774	2,2 (s, 3H); 2,9 (dd, J=7, 8, 17, 1Hz, 1H); 3 (s, 3H); 3,7 (dd, J=12, 9, 17, 1Hz, 1H); 5,45 (dd, J=7, 8, 12, 9Hz, 1H); 6,8 (d, J=8, 4Hz, 2H); 7 (d, J=8, 4Hz, 2H); 7,45 (d, J=8, 4Hz, 2H); 7,9 (d, J=8, 4Hz, 2H)
25	156-7	3350, 3269, 1596, 1315, 1188, 1142, 1101	3,04 (dd, J=6, 6, 18Hz, 1H); 3,7 (dd, J=12, 9, 18 Hz, 1H); 4,8 (s, 2H); 5,45 (dd, J=6, 6, 12, 9Hz, 1H); 7,0 (d, J=9Hz, 2H); 7,2 (d, J=6, 6Hz, 2H); 7,3 (m, 3H); 7,7 (d, J=9Hz, 2H)
30	137-40	1595, 1333, 1297, 1282, 1148, 771	3,0 (s, 3H); 3,06 (dd, J=6, 6, 18Hz, 1H); 3,75 (dd, J=12, 8, 18, 1H); 5,45 (dd, J=6, 6, 12, 6Hz, 1H); 7,05 (d, J=9Hz, 2H); 7,2 (d, J=7, 8Hz, 2H); 7,4 (m, 3H); 7,7 (d, J=9Hz, 2H)

22

5

10

15

20

25

30

35

7	115-19	1592, 1332, 1148, 1133, 825, 775	2,3(s,3H); 3,0(s,3H); 3,05(dd,J=6,6, 19Hz,1H) 3,7(dd,J=12,6, 19,1H); 5,4(dd,J=6,6, 12,6 Hz,1H); 7,1(2d,J=8,1, 8,7Hz,4H); 7,2(d,J=8,1 Hz,2H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H)
8	154-6	3337, 3254, 1594, 1510, 1324, 1158, 740	3,0(dd,J=6,6, 18Hz,1H); 3,7(dd,J=12,6, 18Hz, 1H); 4,8(s,2H); 5,4(dd,J=6,6, 12,6Hz,1H); 7,1(m,4H); 7,2(m,2H); 7,7(d,J=9Hz,2H)
9	121-22	1592, 1509, 1148, 1120, 774	3,0(s,3H); 3,05(dd,J=6,6, 17,4Hz,1H); 3,7(dd, J=12,6, 17,4Hz,1H); 5,4(dd,J=6,6 y 12,6Hz, 1H); 7,0(m,4H); 7,2(m,2H); 7,7(d,J=9Hz,2H)
10	103-5	1514, 1313, 1155, 1133, 1061, 827	2,9(dd,J=8,4, 17,4Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J= 12,6, 17,4Hz,1H); 5,4(dd,J=8,4, 12,6Hz,1H); 6,9(m,4H); 7,45(d,J=8,4Hz,2H); 7,95(d,J=8,4 Hz,2H)
11	153-5	3318, 3250, 1596, 1323, 1135, 1066	3(dd,J=6,9 y 18Hz,1H); 3,7(dd,J=12,6,18Hz, 1H); 4,7(s ancho,2H); 5,4(dd,J=6,9, 12,6Hz, 1H); 7,0(m,4H); 7,2(m, 1H); 7,7(d,J=9Hz,2H)
12	198- 200	1596, 1320, 1303, 1138, 775	2,9-3,0(dd+s,4H); 3,85(dd,J=12,6, 18,3Hz, 1H) 5,8(dd,J=6,6, 12,6Hz,1H); 7,0(2d,J=9Hz, 3H); 7,2(d,J=9Hz,1H); 7,5(s,1H); 7,8(d,J=9Hz,2H)
13	143-5	3425, 3275, 1594, 1332, 1158, 1111, 825	2,95(dd,J=6,3, 18,3Hz,1H); 3,8(dd,J=12,3, 18,3Hz ,1H); 4,8(s,2H); 5,8(dd,J=6,3, 12,3Hz,1H); 7,0(2d,3H); 7,2(d,J=8,7Hz,1H); 7,5(s,1H); 7,7(d,J=8,1Hz,2H)

5	14	124-6	3370, 3240, 1595, 1331, 1154, 1103	(d ₆ -DMSO), 2,4 (s, 3H); 2,9 (dd, J=6, 3, 18Hz, 1H); 3,9 (dd, J=13, 2, 18Hz, 1H); 5,9 (dd, J=6, 3, 13, 2Hz 1H); 6,8 (s ancho, 1H); 7,0 (d, J=9Hz, 2H); 7,1 (m, 3H); 7,2 (t, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,6 (d, J=9Hz, 2H)
10	15	125-8	3370, 3265, 1595, 1329, 1158, 1066	(d ₆ -DMSO), 2,3 (s, 3H); 3 (dd, J=6, 3, 18, 3Hz, 1H) 3,9 (dd, J=12, 6, 18, 3Hz, 1H); 5,7 (dd, J=6, 3, 12, 6Hz, 1H); 7-7,15 (m, 5H); 7,25 (t, 1H); 7,6 (d, J=9Hz, 2H)
15	16	166-8	3330, 3239, 1597, 1334, 1122, 769	3,05 (dd, J=6, 3, 17, 7Hz, 1H); 3,7 (dd, J=12, 6, 17, 7Hz, 1H); 5,7 (dd, J=6, 3, 12, 6Hz, 1H); 7-7,2 (m, 5H); 7,3 (m, 1H); 7,7 (d, J=9Hz, 2H)
20	17	117- 121	1594, 1304, 1150, 1119, 776	3 (s, 3H); 3,05 (dd, J=6, 6, 17, 1Hz, 1H); 3,8 (dd, J= 12, 9, 17, 1Hz, 1H); 5,75 (dd, J=6, 6, 12, 9Hz, 1H); 7-7,2 (m, 5H); 7,3 (m, 1H); 7,75 (d, J=9Hz, 2H)
25	18	132-3	3323, 3249, 1596, 1323, 1179, 1131, 741	3 (dd, J=7, 2, 16, 8Hz, 1H); 3,75 (dd, J=12, 9, 16, 8Hz, 1H); 4,8 (s ancho, 2H); 5,4 (dd, J=7, 2, 12, 9Hz, 1H); 6,9 (d, J=9Hz, 1H); 7,05 (m, 4H); 7,4 (m, 1H); 7,7 (d, J=9Hz, 2H)
30	19	149- 151	1593, 1296, 1144, 965, 789	3 (s+dd, 4H); 3,75 (dd, J=12, 6, 13, 8Hz, 1H); 5,4 (dd, J=6, 9, 12, 6Hz, 1H); 6,9- 7,1 (m, 5H); 7,4 (m, 1H); 7,7 (d, J=9Hz, 2H)

24

5

10

15

20

25

30

35

20	125-8	3336, 3254, 1593, 1329, 1156, 1112, 834	3(dd, J=6, 6, 18Hz, 1H); 3, 7(s+dd, 4H); 4, 75(s ancho, 2H); 5, 4(dd, J=6, 6, 12, 9Hz, 1H); 6, 9(d, J=8, 4Hz, 2H); 7, 05(d, J=8, 4Hz, 2H); 7, 1(d, J=8, 4Hz, 2H); 7, 7(d, J=8, 4Hz, 2H)
21	171-3	3376, 3239, 1593, 1500, 1328, 1153	3(dd, J=6, 9, 18, 3Hz, 1H); 3, 75(dd, J=12, 6, 18, 3Hz, 1H); 4, 7(s ancho, 2H); 5, 4(dd, J=6, 9, 12, 6Hz, 1H); 7-7, 2(m, 4H); 7, 3(m, 1H); 7, 7(d, J=8, 7Hz, 2H)
22	134-7	3386, 3265, 1595, 1259, 1159	(d ₆ -DMSO): 3(dd, J=6, 18, 3Hz, 1H); 3, 9(dd, J=12, 9, 18, 3Hz, 1H); 5, 9(dd, J=6, 12, 9Hz, 1H); 7, 05(d, J=8, 7Hz, 2H); 7, 1(s ancho, 2H); 7, 4(s, 4H); 7, 6(d, J=8, 7Hz, 2H)
23	152-4	3334, 3237, 1595, 1331, 1128, 831	3, 05(dd, J=6, 6, 18, 6Hz, 1H); 3, 8(dd, J=12, 9, 18, 6Hz, 1H); 4, 7(s ancho, 2H); 5, 7(dd, J=6, 6, 12, 9Hz, 1H); 6, 8(m, 1H); 7-7, 2(m, 4H); 7, 7(d, J=7, 8Hz, 2H)
24	158- 160	3361, 3270, 1593, 1325, 1168, 1140, 821	2, 3(s, 3H); 2, 4(s, 3H); 2, 9(dd, J=6, 9, 17, 7Hz, 1H); 3, 8(dd, J=12, 9, 17, 7Hz, 1H); 4, 7(s ancho, 2H); 5, 6(dd, J=6, 9, 12, 9Hz, 1H); 6, 8-7, 0(m, 4H); 7, 1(s, 1H); 7, 7(d, J=8, 4Hz, 2H)
25	132-5	1595, 1325, 1281, 1135, 774	3(s+dd, 4H); 3, 8(dd, J=6, 6, 18Hz, 1H); 5, 45(dd, J=12, 6, 18Hz, 1H); 6, 9-7, 05(m, 4H); 7, 2(m, 1H); 7, 75(d, J=9Hz, 2H)
26	206-8	3329, 3215, 1593, 1509, 1333, 1155, 817	(d ₆ -DMSO): 2(s, 3H); 2, 65(dd, J=5, 6, 20Hz, 1H); 3, 55(dd, J=12, 6, 20Hz, 1H); 5, 35(dd, J=5, 6, 12, 6Hz, 1H); 6, 8(d, J=8, 4Hz, 2H); 6, 95(s, 2H); 7, 1-7, 25(m, 4H); 7, 5(d, J=8, 4Hz, 2H)

25
B

27	120-3	1590, 1508, 1293, 1141	2,1 (s, 3H); 2,7 (dd, J=6, 18, 3Hz, 1H); 2,95 (s, 3H); 3,5 (dd, J=12, 18, 3Hz, 1H); 5,1 (dd, J=6, 12Hz, 1H); 6,9 (d, J=9Hz, 2H); 7 (m, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,6 (d, J=9Hz, 2H)
28	195-7	3300, 3210, 1594, 1509, 1330, 1157	(d ₄ -CH ₃ OH): 2 (s, 3H); 2,2 (s, 3H); 2,6 (dd, J=5, 4, 17, 7Hz, 1H); 3,5 (dd, J=11, 7, 17, 7Hz, 1H); 5,3 (dd, J=5, 4, 11, 7Hz, 1H); 6,8 (d, J=8, 7Hz, 2H); 6,9 (s, 2H); 7,1 (m, 4H); 7,5 (d, J=8, 7Hz, 2H)
29	113-7	1592, 1509, 1298, 1142, 771	2,1 (s, 3H); 2,3 (s, 3H); 2,7 (dd, J=6, 3, 20Hz, 1H); 2,95 (s, 3H); 3,5 (dd, J=13, 20Hz, 1H); 5,1 (dd, J=6, 3, 13Hz, 1H); 6,9 (d, J=9Hz, 2H); 7,1 (m, 4H); 7,6 (d, J=9Hz, 2H)
30	190-4	3344, 3263, 1596, 1329, 1155, 616	(d ₄ -CH ₃ OH): 2,9 (dd, J=6, 18, 3Hz, 1H); 3,7 (dd, J=12, 18, 3Hz, 1H); 5,3 (dd, J=6, 12Hz, 1H); 7,1 (m, 3H); 7,4 (m, 5H); 7,7 (d, J=8, 7Hz, 2H)
31	206-8	1595, 1290, 1144, 774	2,9 (s+dd, 4H); 3,6 (dd, J=12, 3, 18, 3Hz, 1H); 5,1 (dd, J=6, 3, 12, 3Hz, 1H); 6,9 (s, 1H); 7 (d, J=9Hz, 2H); 7,3 (m, 5H); 7,7 (d, J=9Hz, 2H)
32	197- 202	3320, 3250, 1594, 1325, 1165	(d ₆ -DMSO): 2 (s, 3H); 2,7 (dd, J=5, 4, 18Hz, 1H); 3,6 (dd, J=12, 18Hz, 1H); 5,5 (dd, J=5, 4, 12Hz, 1H); 6,85 (d, J=8, 1Hz, 2H); 7 (s, 2H); 7,4 (d, J=8, 1 Hz, 2H); 7,5 (d, J=8, 1Hz, 2H); 7,7 (d, J=8, 1Hz, 2H)
33	136-8	1595, 1512, 1325, 1141, 771	2,1 (s, 3H); 2,7 (dd, J=6, 3, 19Hz, 1H); 3 (s, 3H); 3,5 (dd, J=12, 6, 19Hz, 1H); 5,2 (dd, J=6, 3, 12, 6Hz, 1H); 6,9 (d, J=8, 4Hz, 2H); 7,35 (d, J=8, 4Hz, 2H); 7,6 (2d, 4H)

5

10

15

20

25

30

35

34	172-6	3304, 3237, 1706, 1326, 1138,	(d ₄ -CH ₃ OH): 2, 35 (s, 3H); 3, 05 (dd, J=6, 6, 18.6Hz, 1H); 3, 8 (dd, J=12, 6, 18, 6Hz, 1H); 5, 5 (dd, J=6, 6, 12, 6Hz, 1H); 7, 2 (m, 6H), 7, 7 (d, J=9Hz, 2H)
35	157- 164	3247, 1700, 1595, 1333, 1150, 1098	(d ₄ -CH ₃ OH): 3, 1 (dd, J=6, 18, 3Hz, 1H); 3, 9 (dd, J=12, 6, 18, 3Hz, 1H); 5, 7 (dd, J=6, 12, 6Hz, 1H); 7, 2-7, 5 (m, 7H); 7, 7 (d, J=8, 7Hz, 2H)
36	202-5	1730, 1582, 1275, 1206, 1134, 1087	(d ₆ -DMSO): 2, 2 (s, 3H); 2, 8 (dd, J=6, 3, 18Hz, 1H); 3, 05 (s, 3H); 3, 8 (dd, J=12, 6, 18Hz, 1H); 5, 7 (dd, J=6, 3, 12, 6Hz, 1H); 7, 2 (m, 6H); 7, 7 (d, J=9Hz, 2H); 13, 2 (s ancho, 1H)
37	192-7	3306, 3231, 1706, 1324, 1158	2, 2 (s, 3H); 3 (dd, J=6, 3, 18Hz, 1H); 3, 2 (s ancho, 2H); 3, 65 (dd, J=12, 6, 18Hz, 1H); 3, 8 (s, 3H); 5, 4 (dd, J=6, 3, 12, 6Hz, 1H); 7-7, 1 (m, 6H); 7, 6 (d, J=8, 7Hz, 2H)
38	84-90	3308, 3224, 1700, 1317, 1147, 1094	(d ₄ -CH ₃ OH): 3, 1 (dd, J=6, 18, 3Hz, 1H); 3, 9 (s+dd, 4H); 5, 7 (dd, J=6, 12, 9Hz, 1H); 7, 2-7, 4 (m, 7H); 7, 75 (d, J=8, 7Hz, 2H)
39	155- 160	1741, 1561, 1260, 1226, 1135, 1089	2, 3 (s, 3H); 3 (s, 3H); 3, 1 (dd, J=6, 18, 3Hz, 1H); 3, 75 (dd, J=12, 6, 18, 3Hz, 1H); 5, 4 (dd, J=6, 12, 6Hz, 1H); 7- 7, 25 (m, 6H); 7, 7 (d, J=8, 7Hz, 2H)
40	200-5	3431, 3285, 1647, 1592, 1328, 1142	(d ₄ -CH ₃ OH): 3, 1 (dd, J=6, 18, 3Hz, 1H); 3, 9 (dd, J=12, 9, 18, 3Hz, 1H); 5, 7 (dd, J=6, 12, 9Hz, 1H); 7, 2-7, 5 (m, 7H); 7, 75 (d, J=8, 7Hz, 2H)
41	210-5	3450, 3337, 1656, 1596, 1345, 1141	(d ₄ -CH ₃ OH): 2, 4 (s, 3H); 3, 05 (dd, J=6, 17, 7Hz, 1 H); 3, 8 (dd, J=12, 9, 17, 7Hz, 1H); 5, 6 (dd, J=6, 12, 9 Hz, 1H); 7, 2-7, 3 (m, 6H) 7, 75 (d, J=8, 7Hz, 2H)

27
J

42	128-132	3440, 3200, 1680, 1590, 1135	2,3(s,3H); 3(s,3H); 3,1(dd,J=6,3,18,6Hz,1H); 3,8(dd,J=12,6,18,6Hz,1H); 5,4(dd,J=6,3,12,6Hz,1H); 5,6(s ancho,1H); 6,7(s ancho,1H); 7-7,2(m,6H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H)
43	162-4	2220, 1593, 1500, 1389, 1296, 1143	2,3(s,3H); 3-3,1(s+dd,4H); 3,75(dd,J=12,6,18Hz,1H); 5,5(dd,J=6,3,12,6Hz,1H); 7-7,2(m,6H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H)
44	152-5	3316, 3240, 1594, 1323, 1178, 1121, 1065, 549	2,2(s,6H); 3(dd,J=6,3,18,3Hz,1H); 3,7(dd,J=12,6,18,3Hz,1H); 4,7(s ancho,2H); 5,4(dd,J=6,3,12,6Hz,1H); 6,95(s+d,J=7,8Hz,2H); 7,1(2d,J=7,8,8,7Hz,3H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H)
45	170-5	3360, 3267, 1595, 1507, 1329, 1255, 1159, 619	2,2(s,3H); 3(dd,J=7,2,18Hz,1H); 3,6-3,8(s+dd,4H); 4,6(s ancho,2H); 5,35(dd,J=7,2,12,9Hz,1H); 6,75(d,J=7,8Hz,1H); 7(s+d,2H); 7,1(d,J=8,7Hz,2H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H)
46	108-14	3383, 2270, 1595, 1519, 1329, 1277, 1160, 1066	3(dd,J=6,6,18,3Hz,1H); 3,75(dd,J=12,3,18,3Hz,1H); 3,9(s,3H); 5,4(dd,J=6,6,12,3Hz,1H); 6,95(m,3H); 7,05(d,J=8,7Hz,2H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H)
47	157-9	3357, 3267, 1630 1595, 1508, 1330, 1264, 1158, 1066	3,05(dd,J=6,3,18Hz,1H); 3,7-3,8(s+dd,4H); 4,8(s ancho,2H); 5,7(dd,J=6,3,12,9Hz,1H); 6,6-6,7(m,2H); 6,95(t,J=8,7Hz,1H); 7,05(d,J=9Hz,2H); 7,7(d,J=9Hz,2H)

5	48	121-6	3376, 3268, 1593, 1507, 1329, 1160	2,9(dd,J=6, 18Hz,1H); 3,65(dd,J=12,6, 18Hz,1H); 3,75(s,3H); 3,85(s,3H); 4,9(s,2H); 5,65(dd,J=6, 12,6Hz,1H); 6,35(d,J=8,7Hz,1H); 6,5(s,1H); 6,9(d,J=8,7Hz,1H); 7(d,J=8,7Hz,2H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H)
10	49	179-82	3317, 3231, 1593, 1507, 1326, 1178	(d ₆ -DMSO): 2,95(dd,J=5,4, 18Hz,1H); 3,7-3,8(m,4H); 5,8(dd,J=5,4, 12,6Hz,1H); 6,7(dd,J=8,1, 10,5Hz,1H); 6,9-7,1(m,6H); 7,6(d,J=8,7Hz,2H)
15	50	181-3	3348, 3268, 1593, 1321, 1165	2,25(s,3H); 2,35(s,3H); 2,85(dd,J=6,9, 18Hz,1H); 3,7(dd,J=12,6, 18Hz,1H); 5,45(dd,J=6,9, 12,6Hz,1H); 6,5(t,J=54Hz,1H); 6,8- 6,9(m,4H); 7(s,1H); 7,65(d,J=9Hz,2H)
20	51	159-61	3382, 3285, 1595, 1514, 1328, 1161	3(dd,J=6,3, 17,7Hz,1H); 3,8(dd,J=12,6, 17,7Hz,1H); 4,7(s,2H); 5,7(dd,J=6,3, 12,6Hz,1H); 6,8(m,1H); 6,9(m,1H); 7(d,J=9Hz,2H); 7,75(d,J=9Hz,2H)
25	52	167-9	3318, 3239, 1593, 1503, 1492, 1321, 1068	(d ₆ -DMSO): 3(dd,J=6,3, 18,3Hz,1H); 3,95(dd,12,9, 18,3Hz,1H); 5,95(dd,J=6,3, 12,9Hz,1H); 7(d,J=8,7Hz,2H); 7,1- 7,2(m,4H); 7,55(d,J=8,4Hz,1H); 7,65(d,J=8,7Hz,2H)
30	53	170-3	3425, 3284, 1595, 1330, 1138	(d ₆ -DMSO): 3,2(dd,J=5,7, 18Hz,1H); 3,9(dd,J=12,9, 18Hz,1H); 6(dd,J=5,7, 12,9Hz,1H); 7,1(m,4H); 7,4-7,7(m,4H); 7,8(d,J=10,8Hz,1H)

54	212-4	3376, 3277, 1597, 1332, 1274, 1132	2,8(dd,J=6,3, 18,5Hz,1H); 3,7(dd,J=13, 18,5Hz,1H); 5,75(dd,J=6,3, 13Hz,1H); 6,1(s,2H); 6,8(d,J=8,5Hz,2H); 7,2(d,J=8,3Hz,1H); 7,6(d,J=8,5Hz,2H); 7,65(d,J=8,3Hz,1H); 7,9(s,1H)
55	193-5	3353, 3270, 1593, 1509, 1321, 1141	(d ₆ -DMSO): 2,3(s,3H); 2,9(dd,J=6,1, 12,2Hz,1H); 3,95(dd,J=12,2, 12,9Hz,1H); 5,95(dd,J=6,1, 12,9Hz,1H); 6,65(s ancho,1H); 7(d,J=8,8Hz,2H); 7,1- 7,2(m,4H); 7,65(d,J=8,8Hz,2H)
56	148-50	3384, 3266, 1593, 1324, 1252, 1166	2,35(s,3H); 2,9(dd,J=5,6, 18Hz,1H); 3,7-3,8(m,4H); 4,9(banda ancha,2H); 5,5(dd,J=5,6, 12,6Hz,1H); 6,6(ddJ=2,2, 8,5Hz,1H); 6,8(s,1H); 6,85- 6,95(2d,3H); 7,7(d,J=9Hz,2H)
57	157-60	3384, 3346, 3277, 3255, 1596, 1503, 1341, 1158	3(dd,J=6,1, 17,8Hz,1H); 3,7(dd,J=12,4, 17,8Hz,1H); 4,75(s,2H); 5,6(dd,J=6,1, 12,4Hz,1H); 6,5(t,J=54Hz,1H); 6,8- 7(m,5H); 7,7(d,J=8,8Hz,2H)
58	174-7	3384, 3261, 1596, 1329, 1117	2,95(dd,J=5,6, 17,3Hz,1H); 3,75(dd,J=12,4, 17,3Hz,1H); 4,7(s ancho, 2H); 5,8(dd,J=5,6, 12,4Hz,1H); 6,95(d,J=8,3Hz,2H); 7,2(m,2H); 7,5(d,J=7,5Hz,1H); 7,75(d,J=8,3Hz,2H)
59	105-6	1596, 1510, 1314, 1264, 1150, 845	3(s+dd, 4H); 3,6 (dd, J=12,2, 17,6Hz, 1H); 5,6 (dd, J=6,2, 12,2Hz, 1H); 6,65 (t, J=9Hz, 1H); 6,75 (t, J=8Hz, 1H); 7,35 (m, 3H); 7,8 (d, J=8,3Hz, 2H)

03

60	157-9	3354, 3268, 1594, 1325, 1122, 753	2,95 (dd, J=6, 6, 18, 5Hz, 1H); 3,85 (dd, J=12, 7, 18, 5Hz, 1H); 4,8 (s, 2H); 5,8 (dd, J=6, 6, 12, 7Hz, 1H); 6,9-7 (m, 3H); 7,1-7,3 (m, 2H); 7,45 (d, J=7, 8Hz, 1H); 7,7 (d, J=8, 6Hz, 2H)
61	180-5	3407, 3295, 1593, 1334, 1161	(d ₄ -CH ₃ OH): 3,2 (dd, J=6, 3, 18, 1Hz, 1H); 3,95 (dd (J=12, 9, 18, 1Hz, 1H); 6 (dd, J=6, 3, 12, 9Hz, 1H); 7,2 (d, J=8, 8Hz, 2H); 7,3 (m, 2H); 7,4 (d, J=10, 3Hz, 1H); 7,8 (d, J=8, 8Hz, 2H)
62	154-60	3406, 3262, 1593, 1330, 1155	2,4 (s, 3H); 2,9 (dd, J=6, 6, 17, 8Hz, 1H); 3,75 (dd J=12, 7, 17, 8Hz, 1H); 4,8 (s, 2H); 5,5 (dd, J=6, 6, 12, 7Hz, 1H); 6,8-7 (m, 5H); 7,7 (d, J=8, 8Hz, 2H)
63	166-7	3430, 3298, 1593, 1508, 1334, 1161, 1123	2,3 (s, 3H); 3 (dd, J=6, 3, 18, 3Hz, 1H); 3,75 (dd, J=12, 7, 18, 3Hz, 1H); 4,65 (s, 2H); 5,7 (dd, J=6, 3, 12, 7Hz, 1H); 6,85-7 (m, 3H); 7,05 (d, J=8, 8Hz, 2H); 7,7 (d, J=8, 8Hz, 2H)
64	172-4	3302, 1722, 1593, 1506, 1337, 1165	2 (s, 3H); 3 (dd, J=6, 6, 18Hz, 1H); 3,8 (dd, J=12, 9, 18Hz, 1H); 5,7 (dd, J=6, 6, 12, 9Hz, 1H); 6,8-6,95 (m, 2H); 7-7,1 (m, 3H); 7,85 (d, J=8, 7Hz, 2H); 8,1 (s, 1H)
65	117-21	1594, 1492, 1310, 1257, 1154, 1063	2,95 (dd, J=7, 3, 17, 8Hz, 1H); 3 (s, 3H); 3,7 (dd, J= 12, 7, 17, 8Hz, 1H); 5,45 (dd, J=7, 3, 12, 7Hz, 1H); 6,8 (d, J=8, 8Hz, 2H); 7,1 (d, J=8, 8Hz, 2H); 7,4 (d, J=8, 3Hz, 2H); 7,9 (d, J=8, 3Hz, 2H)

1
3

66	114-5	1598, 1503, 1275, 1156, 1079, 749	2, 95 (dd, J=7, 6, 17, 8Hz, 1H); 3 (s, 3H); 3, 7 (dd, J= 12, 7, 17, 8Hz, 1H); 5, 45 (dd, J=7, 6, 12, 7Hz, 1H); 6, 9 (m, 3H); 7, 15 (t, J=7, 8Hz, 2H); 7, 4 (d, J=8, 1Hz, 2H); 7, 9 (d, J=8, 1Hz, 2H)
67	98-9	1606, 1503, 1317, 1148, 1123, 762	3 (s+dd, 4H); 3, 65 (dd, J= 13, 1, 17, 1Hz, 1H); 5, 8 (dd, J=7, 6, 13, 1Hz, 1H); 6, 9 (m, 2H); 7 (t, J=8, 1Hz, 1H); 7, 3 (d, J=8, 1Hz, 2H); 7, 45 (t, J=8, 3Hz, 1H); 7, 8 (d, J=8, 1Hz, 2H)
68	104-8	1617, 1496, 1310, 1253, 1154, 1113, 809	2, 3 (s, 3H); 3 (m, 4H); 3, 5 (dd, J= 11, 7, 17, 1Hz, 1H); 5, 45 (t, J=11, 7Hz, 1H); 6, 75 (d, J=8, 5Hz, 1H); 7 (d, J=8, 5Hz, 1H); 7, 1 (s, 1H); 7, 45 (d, J=8Hz, 2H); 7, 9 (d, J=8Hz, 2H)
69	116-7	1616, 1587, 1498, 1310, 1155, 828	2, 9 (dd, J=7, 5, 16, 8Hz, 1H); 3 (s, 3H); 3, 7 (dd, J= 12, 7, 16, 8Hz, 1H); 5, 4 (dd, J=7, 5, 12, 7Hz, 1H); 6, 6 (m, 2H); 6, 7 (d, J=11Hz, 1H); 7, 1 (dd, J=7, 6, 14, 9Hz, 1H); 7, 4 (d, J=8Hz, 2H); 7, 9 (d, J=8Hz, 2H)
70	114-6	1597, 1315, 1149, 1072, 959, 789	2, 25 (s, 3H); 2, 9 (dd, J=7, 6, 17, 8Hz, 1H); 3 (s, 3H); 3, 7 (dd, J= 12, 9, 17, 8Hz, 1H); 5, 45 (dd, J=7, 6, 12, 9Hz, 1H); 6, 6 (d, J=7, 8Hz, 1H); 6, 7 (d, J=7, 8 Hz, 1H); 6, 9 (s, 1H); 7 (t, J=7, 8Hz, 1H); 7, 45 (d, J=8Hz, 2H); 7, 9 (d, J=8Hz, 2H)
71	132-3	1601, 1509, 1314, 1154, 1113, 809	2, 2 (s, 3H); 2, 3 (s, 3H); 3 (m, 4H); 3, 5 (dd, J= 11, 7, 16, 6Hz, 1H); 5, 4 (t, J=11, 7Hz, 1H); 6, 8 (m, 2H); 6, 9 (s, 1H); 7, 5 (d, J=8Hz, 2H); 7, 85 (d, J=8Hz, 2H)

32

72		1617, 1589, 1483, 1313, 1149, 759 (film)	2,95(s,3H); 3,15(dd,J=6,5, 17,8Hz,1H); 3,65(dd,J= 12,7, 17,8Hz,1H); 5,95(dd,J=6,5, 12,7Hz,1H); 6,95(d,J=7,8Hz,1H); 7,1(t,J=7,3Hz,1H); 7,2(m,2H); 7,35(d,J=8,3Hz,2H); 7,8(d,J=8,3Hz,2H)
73		1598, 1496, 1406, 1312, 1151, 757 (film)	2,3(s,3H); 3(s+dd,4H); 3,5(dd,J= 11,7, 17,8Hz,1H); 5,5(t,J=11,7Hz,1H); 6,85 (d,J=7,8Hz,1H); 7(m,2H); 7,1(d,J=6,1Hz,1H); 7,5(d,J=8,3Hz,2H); 7,85(d,J=8,3Hz,2H)
74	103-6	1625, 1483, 1312, 1150, 1130, 819	3(s,3H); 3,15(dd,J=5,9, 17,8Hz, 1H); 3,7(dd,J= 11,7, 17,8Hz, 1H); 5,95(dd,J=5,9, 11,7Hz,1H); 7,05 (d,J=8,8Hz,1H); 7,2(m,2H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H)
75		1603, 1318, 1148, 1060, 955, 760 (film)	3(s,3H); 3,1(dd,J=8,8, 16,4Hz,1H); 3,6(dd,J= 12,7, 16,4Hz,1H); 5,6(dd,J=8,8, 12,7Hz,1H); 7(d,J=7,8Hz,1H); 7,15(t,J=8,1Hz,1H); 7,3(t,J=8,1Hz,1H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,6(d,J=7,8Hz,1H); 7,8(d,J=8,3Hz,2H)
76	138-40	3340, 3249, 1508, 1332, 1165, 1121, 832	(d ₆ -DMSO): 3(dd, J=7,6, 16,1Hz,1H); 3,8(dd, J=12,9, 16,1Hz,1H); 5,8(dd, J=7,6,12,9Hz,1H); 6,9(m,2H); 7,1(t, J=8,9Hz,2H); 7,35(s ancho, 2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,8(d,J=8,3Hz,2H)

77	132-5	1598, 1508, 1303, 1149, 744	2,1(s,3H); 2,7(dd,J=7,8, 17,3Hz,1H); 3(s,3H); 3,5(dd,J=12,2,17,3Hz,1H); 5,1(dd,J=7,8,12,2Hz,1H); 6,8(t,J=7,1Hz,1H); 6,9(d, J=8Hz, 2H); 7,1(t,J=8Hz,2H); 7,5(d,J=8Hz,2H); 7,9(d, J=8Hz,2H)
78	155-60	1510, 1290, 1140, 800, 540	2,8(dd,J=8,3,17,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,5(dd,J=12,2, 17,8Hz,1H); 5(dd,J=8,3, 12,2Hz,1H); 6,8- 6,95(m,5H); 7,5(d, J=8,3Hz,2H); 7,9(d,J=8,3Hz,2H)
79	173-4	3330, 3250, 1617, 1593, 1506, 1329, 1121, 1099, 855	3(dd,J=6,3,11,4Hz,1H); 3,8(dd,J=11,4,12,6Hz, 1H); 4,8(s ancho,2H); 5,7(dd,J=6,3,12,6Hz,1H); 6,8-6,95(m,2H); 7- 7,1(m,3H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H)
80	173-4	3330, 3250, 1617, 1593, 1506, 1329, 1121, 1099, 855	3(dd,J=6,3,11,4Hz,1H); 3,8(dd,J=11,4,12,6Hz, 1H); 4,8(s ancho,2H); 5,7(dd,J=6,3,12,6Hz,1H); 6,8-6,95(m,2H); 7- 7,1(m,3H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H)
81	113-5	1508, 1315, 1155, 1133, 1067, 831	2,9(dd,J=8,4,17,4Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=12,6, 17,4Hz,1H); 5,4(dd,J=8,4, 12,6Hz,1H); 6,9(m,4H); 7,45(d,J=8,4Hz,2H); 7,95(d,J=8,4 Hz,2H)
82	113-4	1508, 1315, 1155, 1133, 1067, 827	2,9(dd,J=8,4,17,4Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=12,6, 17,4Hz,1H); 5,4(dd,J=8,4, 12,6Hz,1H); 6,9(m,4H); 7,45(d,J=8,4Hz,2H); 7,95(d,J=8,4 Hz,2H)

4
3

5

10

83	86-9	1596, 1510, 1314, 1264, 1150, 845	3(s+dd, 4H); 3,6 (dd, J=12,2, 17,6Hz, 1H); 5,6 (dd, J=6,2, 12,2Hz, 1H); 6,65 (t, J=9Hz, 1H); 6,75 (t, J=8Hz, 1H); 7,35 (m, 3H); 7,8 (d, J=8,3Hz, 2H)
84	84-6	1596, 1510, 1314, 1264, 1150, 845	3(s+dd, 4H); 3,6 (dd, J=12,2, 17,6Hz, 1H); 5,6 (dd, J=6,2, 12,2Hz, 1H); 6,65 (t, J=9Hz, 1H); 6,75 (t, J=8Hz, 1H); 7,35 (m, 3H); 7,8 (d, J=8,3Hz, 2H)

15

20

25

En terapéutica humana, la dosis de administración de los compuestos de la presente invención es función de la gravedad de la afección a tratar. Normalmente estará comprendida entre 10 y 500 mg/día. Los compuestos de la invención se pueden administrar como único principio activo o junto con otro producto, con el objeto de provocar una sinergia. Los compuestos de la invención, con una formulación farmacéutica adecuada, se administrarán por diversas vías tales como oral, transdérmica, parenteral, subcutánea, intranasal, intramuscular o intravenosa. Composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmula general (I) se describen en nuestra solicitud de patente WO 99/62884.

Evaluación biológica

30

35

Los productos de fórmula general (I) son útiles para el tratamiento de procesos preneoplásicos o neoplásicos, de la angiogénesis, de la caquexia y procesos relacionados con el factor de necrosis tumoral (TNF) y, en general, de aquellos procesos que pueden verse beneficiados por la inhibición de la expresión del gen responsable de la síntesis de ciclooxigenasa-2 (COX-2). Con el fin de demostrar estas actividades se indican a

53

continuación, a título de ejemplo, algunas pruebas farmacológicas.

Inhibición de la inducción de la COX-2

5

10

15

Para determinar la capacidad de inhibición de la inducción transcripcional de la ciclooxigenasa-2 se ha utilizado un sistema celular de transfectantes estables de células JURKAT con el promotor del gen COX-2 asociado al gen de la luciferasa. Se han utilizado 3 clones independientes (C3, C7 y F9) que difieren en la actividad luciferasa basal entre valores de 4500 a 180.000 RLUs/ 10^5 células, que se incrementan en respuesta a agentes estimuladores tipo proinflamatorio activadores de vías de señalización celular como ésteres de forbol (TPA) e ionóforos (ionomicina).

20

25

Para el ensayo las células se pretrataron durante 1 hora con los compuestos a ensayar y a continuación se estimularon con TPA + ionomicina durante 6 horas. A continuación se obtuvieron extractos celulares en los que se ensayó la actividad luciferasa, y se determinó la concentración de proteína. La inhibición de la actividad luciferasa da un índice de inhibición de la inducción de la COX-2.

30

Como ejemplo de la actividad de los compuestos de fórmula general (I), damos a continuación los resultados obtenidos con el compuesto del Ejemplo 10, que demuestran una clara inhibición de la inducción de la COX-2.

35

p36
B

Ejemplo 10 (Concentración µg/ml)	Inhibición de la actividad luciferasa (%)		
	Clon C7	Clon C9	Clon F9
0.5	20%	40%	32%
5	55%	75%	65%
50	85%	85%	95%
IC-50 (µg/ml)	5,8	0,9	1,8

Actividad antitumoral en carcinoma de colon humano

Se ha estudiado la actividad antitumoral de los compuestos de fórmula general (I), determinando su efecto sobre líneas celulares de carcinoma de colon humano (TD 20 y NC 59). Las dos líneas celulares poseen la proteína K-Ras silvestre. La TD20 contiene una mutación en el gen supresor p53, mientras que la NC59 posee la proteína p53 silvestre.

Ambas líneas celulares se cultivaron en medio DMEM (Life Technologies) suplementado con 10% de suero bovino fetal (Life Technologies) a 37°C y 5% de CO₂.

Los ensayos de citotoxicidad se llevaron a cabo usando el kit de XTT (Boehringer-Manheim) que mide la capacidad celular de metabolizar una sal de tetrazolio a formazan.

Handwritten mark resembling a stylized '3' or 'B'.

5

10

15

20

Concentración (µM)		% Viabilidad de células de cáncer colorrectal ± SD	
		NC59	TD 20
Ejemplo 3	1	99,64 ± 0,51	98,58 ± 2,83
	20	76,52 ± 8,70	84,46 ± 3,05
	30	56,50 ± 0,25	66,34 ± 5,84
	40	16,74 ±10,53	27,38 ± 4,12
	60	1,16 ± 0,83	1,79 ± 2,09
	100	0 ± 0	0,69 ± 0,01
		IC-50 = 29,87	IC-50 = 33,87
Ejemplo 10	1	92,09 ± 9,35	95,03 ± 8,87
	20	76,14 ± 7,17	90,24 ± 5,97
	40	15,77 ± 9,37	43,13 ±13,77
	60	2,59 ± 1,54	5,42 ± 4,11
	80	1,66 ± 1,57	3,22 ± 3,46
		IC-50 = 27,18 µM	IC-50 = 37,92 µM

25

Como ejemplo de la actividad de los compuestos de fórmula general (I), los compuestos de los ejemplos 3 y 10 mostraron actividad citotóxica sobre ambas líneas celulares de carcinoma de colon humano. Su IC50 sobre la línea celular NC59 fue de 30µM y 27µM y sobre la línea TD20 fue 34 µM y 38 µM, respectivamente.

30

35

Con el objeto de profundizar en el mecanismo de acción de estos compuestos se estudió la capacidad de inducir apoptosis del compuesto del ejemplo 3 (dosis 100 µM) en la línea celular tumoral TD20. En estas condiciones se obtuvo un 20% de células apoptóticas a las 24 h y del 80% a las 48 h, mientras que en las células

tratadas con vehículo las células apoptóticas no superaron el 1%. Los niveles de citotoxicidad, medidos por XTT, fueron similares a los de apoptosis, lo que sugiere que la actividad citotóxica del compuesto del ejemplo 3 se debe a su capacidad de inducir apoptosis.

Posteriormente se analizaron las vías de transducción de señal asociadas al proceso apoptótico. Tras exponer las células NC59 a una concentración 100 μ M del compuesto del ejemplo 3, se estudiaron los niveles de expresión de p53, FAK y β -actina y el nivel de activación de MAP quinasas, JNK y PKB/Akt, a las 5 y 20 horas de exposición. Los resultados demostraron la activación de vías de transducción de señales distintas a p53, JNK o p38, que son las vías activadas por los fármacos genotóxicos convencionales (p.e. 5-FU).

Resumiendo podemos decir que los compuestos de los ejemplos 3 y 10 son efectivos antitumorales en el carcinoma de colon humano, lo que sugiere la posibilidad de usar los compuestos de fórmula general (I) no sólo como quimiopreventivos, sino en el cáncer de colon establecido. Además su efecto tumoral está mediado por apoptosis y la activación de las vías de transducción se da por señales distintas a p53, JNK o p38, lo que sugiere que estos compuestos pueden constituir una adición a los protocolos de quimioterapia actual por poseer un mecanismo de acción citotóxica diferente.

Actividad antitumoral en carcinoma mamario

Se ha estudiado la actividad antitumoral de los compuestos de fórmula general (I), determinando su efecto sobre una línea celular de carcinoma de mama (MDAMB 453). Esta línea celular se cultivó en medio DMEM (Life

63

Technologies) suplementado con 10% de suero bovino fetal (Life Technologies) a 37°C y 5% de CO₂.

Los ensayos de citotoxicidad se llevaron a cabo usando el kit de XTT (Boehringer-Manheim) que mide la capacidad celular de metabolizar una sal de tetrazolio a formazan.

Concentración (µM)		% Viabilidad de células de cáncer de mama ± SD
		MDAMB 453
Ejemplo 3	1	94,76 ± 8,71
	20	31,52 ± 9,12
	40	12,77 ± 4,80
	60	5,97 ± 5,06
	80	2,84 ± 1,71
		IC-50 = 12,87 µM
Ejemplo 10	1	97,53 ± 3,25
	20	42,75 ± 9,31
	40	33,30 ± 7,34
	60	8,25 ± 6,82
	80	5,8 ± 4,76
		IC-50 = 17,88 µM

Como ejemplo de la actividad de los compuestos de fórmula general (I), los compuestos de los Ejemplos 3 y 10 tuvieron actividad citotóxica sobre la línea celular de carcinoma de mama, siendo su IC₅₀ del 3µM (Ejemplo 3), y 18 µM (Ejemplo 10).

Resumiendo podemos decir que los compuestos de los ejemplos 3 y 10 son efectivos antitumorales en el carcinoma de mama, lo que sugiere la posibilidad de usar los compuestos de fórmula general (I) no sólo como quimio preventivos, sino en el cáncer de mama establecido.

Actividad antiangiogénica

Dicha actividad se ha estudiado determinando la inhibición de la inducción de la expresión del VEGF. La expresión incrementada del factor de crecimiento vasculotendotelial (VEGF) ha sido implicada en la progresión tumoral y angiogénesis. VEGF es un factor proangiogénico, promoviendo mitogénesis, migración y un incremento de la permeabilidad vascular en células endoteliales in vitro. Recientemente se ha puesto de manifiesto que la COX-2 puede regular el proceso de angiogénesis inducido por células de cáncer de colon, incrementando la expresión de factores proangiogénicos por parte de éstas. La inhibición de la COX-2 puede bloquear este proceso, inhibiendo la expresión de algunos de estos factores, como el VEGF.

El VEGF a su vez induce la expresión del Factor Tisular (TF) en la membrana de monocitos, células epiteliales y endotelio. A pesar de que la función principal del TF es el inicio de la cascada de coagulación, posee capacidad para transducir señales intracelulares, participando en metástasis y angiogénesis asociada a tumores. El TF facilita el crecimiento del tumor in vivo favoreciendo la angiogénesis. Se ha comprobado que células tumorales transfectadas con TF producen mayor vascularización.

Para el estudio de la actividad antiangiogénica de

14

los productos de fórmula general (I) se ha ensayado la expresión del promotor de VEGF en situación basal y estimulada usando la línea celular Caco-2 de carcinoma de colon humano transfectada de forma transitoria con un vector que contiene el promotor del gen VEGF humano. Una vez establecidas las condiciones del ensayo, se ha procedido al análisis de la capacidad inhibitoria de la expresión de los genes VEGF y TF del producto en estudio, mediante la medida de la actividad luciferasa de sus promotores.

Para el ensayo se usaron $1,25 \times 10^5$ células Caco-2 transfectadas transitoriamente con los DNA correspondientes en 500 μ l de medio DEMEM-10% FCS en placas de 24 pocillos. Las células se pretrataron durante 1 hora con los compuestos a ensayar, y a continuación se estimularon con TPA durante 16 horas. Posteriormente se obtuvieron extractos celulares en los que se ensayó la actividad luciferasa, y se determinó la concentración de proteína.

Como ejemplo de la actividad de los compuestos de fórmula general (I), damos a continuación los resultados obtenidos con los compuestos de los ejemplos 3 y 10, que demuestran un claro efecto antiangiogénico, al inhibir tanto el VEGF como el TF.

Compuesto	Inhibición de la inducción de	
	VEGF	TF
	IC-50 (μ g/ml)	IC-50 (μ g/ml)
Ejemplo 3	20	25
Ejemplo 10	25	22

24

Inhibición del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α)

El factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) es una citoquina, potente proinflamatorio e inmunomodulador implicado en diferentes condiciones inflamatorias, tal como artritis reumatoide, enfermedad de CROHN, esclerosis múltiple y en la caquexia asociada al cáncer y también en la inmunodeficiencia humana asociada a infecciones víricas. El TNF- α se describió por primera vez por su capacidad de inducir necrosis hemorrágica de ciertos tumores en animales tratados con lipopolisacárido (LPS). También se le llamó caquectina, al ser un mediador circulante del síndrome de desgaste, relacionado con ciertas enfermedades parasitarias. La caquexia, o desgaste que ocasiona el TNF se relaciona con su propiedad de aumentar la lipasa de lipoproteína y por ello agota las células adiposas. El TNF- α se produce de modo predominante por macrófagos al activarse por una gran variedad de estímulos, tales como la presencia de proteínas bacterianas o micobacterianas, antígenos fúngicos, virus, complemento C5a o interferón gamma.

El TNF- α es uno de los mediadores del shock endotóxico bacteriano Gram-, y parece ser responsable de provocar fiebre, acidosis metabólica, diarrea, hipertensión, coagulación vascular diseminada y en algunos casos incluso la muerte. Además el TNF- α puede causar activación de neutrófilos, inducir la expresión génica de IL-1, aumentar la expresión de antígenos MHC (de histocompatibilidad mayor de clase I) en células endoteliales y está implicado en la resorción de la médula ósea y en la producción de PGE, y de colagenasa de las células sinoviales y de los fibroblastos humanos. Por tanto, los productos capaces de antagonizar la actividad

de este mediador pueden ser de valor clínico al combatir sus efectos fatales (C.A. Mc Intyre et al: *Drugs News and Perspectives* 1992 5 (4): 207-213; A.J.H. Gearing et al: *Nature* 1994 370: 555-557; M.A. Pahlavani: *Drugs of Today* 1993 29 (8): 525-533).

Para el estudio de la actividad inhibitoria del TNF- α se ha seguido el método descrito por P. Klemen y cols. (*Europ. J. Pharmacol.* 1995 281: 69-74), consistente en determinar la producción de TNF- α en la zona localizada en la que se da la inflamación de forma aguda, usando de forma particular el modelo de la bolsa da aire inflamada con zymosan en ratón. Se determinó el TNF- α en el exudado inflamatorio producido en dicha bolsa, como consecuencia de la estimulación por zymosan. La determinación analítica del TNF- α se realizó por ELISA.

Como ejemplo de la actividad de los compuestos de fórmula general (I), damos los resultados obtenidos con el compuesto del Ejemplo 10, que demuestra una notable actividad inhibitoria del TNF- α , muy bien correlacionada con la dosis.

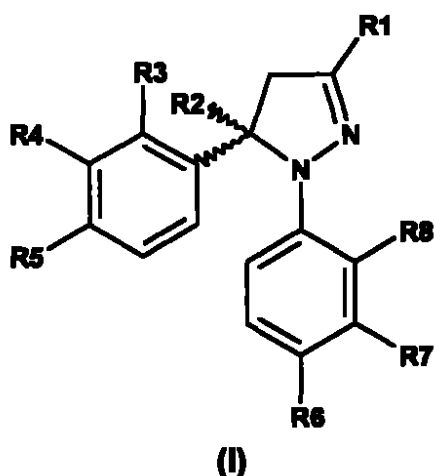
Ejemplo 10 Dosis (mg/kg, i.p.)	Modelo air-pouch en ratón % Inhibición de TNF- α en exudado inflamatorio estimulado con zymosan
0,039	12,6 $\pm$ 2,6
0,156	15,7 $\pm$ 4,9
0,625	46,8 $\pm$ 12,5
2,5	58,8 $\pm$ 13,6
DE-50 = 1,20 mg/kg, i.p. ($r = 0,957$) (*)	

i.p.: intraperitoneal

47

REIVINDICACIONES

1. Empleo de un derivado de pirazolina de fórmula general (I)



en la cual

R_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, ácido carboxílico, carboxilato de alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, carboxamida o ciano,

R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R_3 , R_4 , R_7 y R_8 , iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo o metoxi,

R_5 representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo,

R_6 representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo,

con la condición de que uno de los sustituyentes R_5 o R_6 es un grupo metilsulfonilo, aminosulfonilo o

VF

acetilaminosulfonilo, y

con la condición de que cuando R_1 representa un grupo metilo

R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R_3 y R_4 , iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, o trifluorometilo,

R_4 representa un átomo de hidrógeno, flúor, un grupo metilo, trifluoro-metilo o metoxi,

R_5 representa un átomo de flúor, un grupo trifluorometilo, trifluorometoxi, metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo,

R_6 representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo,

con la condición de que uno de los sustituyentes R_5 o R_6 es un grupo metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo, y

R_7 representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo o metoxi;

o una de sus sales fisiológicamente aceptables,

en la elaboración de un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares,

especialmente para la prevención o el tratamiento de procesos preneoplásicos o neoplásicos, de la angiogénesis tumoral, de la caquexia y procesos relacionados con el

factor de necrosis tumoral (TNF) y, en general, de aquellos procesos que pueden verse beneficiados por la

inhibición de la expresión del gen responsable de la síntesis de ciclooxigenasa-2 (COX-2) en mamíferos,

incluido el hombre.

2. Empleo según la reivindicación 1, de un compuesto de fórmula general (I) seleccionado entre el grupo formado

D
X

por:

- [1] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- 5 [2] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-metil-5-(4-metilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [3] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [4] 4,5-Dihidro-1-(4-metilfenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- 10 [5] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-fenil-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [6] 4,5-Dihidro-5-fenil-1-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- 15 [7] 4,5-Dihidro-5-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [8] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-fluorofenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [9] 4,5-Dihidro-5-(4-fluorofenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- 20 [10] 4,5-Dihidro-1-(4-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [11] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(3,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1H-pirazol
- 25 [12] 5-(2,4-Diclorofenil)-4,5-dihidro-1-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [13] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [14] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2-metilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- 30 [15] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(3-metilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol

15

- [16] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2-fluorofenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [17] 4,5-Dihidro-5-(2-fluorofenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- 5 [18] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(3-fluorofenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [19] 4,5-Dihidro-5-(3-fluorofenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [20] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metoxifenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- 10 [21] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [22] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-5-(4-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol
- 15 [23] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(2,3-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [24] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2,4-dimetilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [25] 5-(3,4-Difluorofenil)-4,5-dihidro-1-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- 20 [26] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-fluorofenil)-3-metil-1H-pirazol
- [27] 4,5-Dihidro-5-(4-fluorofenil)-3-metil-1-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirazol
- 25 [28] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-3-metil-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol
- [29] 4,5-Dihidro-3-metil-5-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirazol
- [30] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-3-metil-5-(4-trifluorometilfenil)-1H-pirazol
- 30 [31] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-fenil-1H-pirazol

- [32] 4,5-Dihidro-5-fenil-1-(4-metilsulfonilfenil) -1H-pirazol
- [33] 4,5-Dihidro-3-metil-1-(4-metilsulfonilfenil)-5-(4-trifluorometilfenil)-1H-pirazol
- 5 [34] Ácido 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-3-carboxílico
- [35] Ácido 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico
- 10 [36] Ácido 4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirazol-3-carboxílico
- [37] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo
- [38] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo
- 15 [39] 4,5-Dihidro-5-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo
- [40] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida
- [41] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-3-carboxamida
- 20 [42] 4,5-Dihidro-5-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirazol-3-carboxamida
- [43] 3-Ciano-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirazol
- 25 [44] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(3,4-dimetilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [45] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(3-metil-4-metoxifenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [46] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- 30 [47] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol;

- [48] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2,4-dimetoxifenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [49] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-fluoro-2-metoxifenil)-3-trifluoro metil-1H-pirazol
- 5 [50] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-3-difluorometil-4,5-dihidro-5-(2,4-dimetilfenil)-1H-pirazol
- [51] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2,3,4-trifluorofenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [52] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(2-cloro-4-fluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluoro metil-1H-pirazol
- 10 [53] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [54] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-[2,4-(bistrifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1H-pirazol
- 15 [55] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2-metil-3-fluorofenil)-3-trifluoro metil-1H-pirazol
- [56] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2-metil-4-metoxifenil)-3-trifluoro metil-1H-pirazol
- 20 [57] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-3-difluorometil-4,5-dihidro-1H-pirazol
- [58] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-fluoro-2-trifluorometilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [59] 1-(2,4-Difluorofenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- 25 [60] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(2-clorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [61] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(4-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluoro metil-1H-pirazol
- 30 [62] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-trifluoro metil-1H-pirazol
- [63] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2-fluoro-

S

S

4-metilfenil]-3-trifluoro metil-1H-pirazol

[64] 1-(4-Acetilaminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluoro metil-1H-pirazol

5 [65] 1-(4-Clorofenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol

[66] 4,5-Dihidro-1-fenil-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol

[67] 4,5-Dihidro-1-(2-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol

10 [68] 1-(4-Cloro-2-metilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol

[69] 4,5-Dihidro-1-(3-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol

15 [70] 4,5-Dihidro-1-(3-metilfenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol

[71] 4,5-Dihidro-1-(2,4-dimetilfenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol

[72] 1-(2-Clorofenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol

20 [73] 4,5-Dihidro-1-(2-metilfenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol

[74] 1-(2,4-Diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol

25 [75] 4,5-Dihidro-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1-(2-trifluorometil fenil)-1H-pirazol

[76] 5-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-Dihidro-1-(4-fluorofenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol

[77] 4,5-Dihidro-1-fenil-3-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirazol

30 [78] 4,5-Dihidro-1-(4-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirazol

[79] (+)-1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-

15

4,5-dihidro-3-trifluorometil-1H-pirazol

[80] (-)-1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-
4,5-dihidro-3-trifluorometil-1H-pirazol

5 [81] (+)-4,5-Dihidro-1-(4-fluorofenil)-5-(4-
metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H- pirazol

[82] (-)-4,5-Dihidro-1-(4-fluorofenil)-5-(4-
metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H- pirazol

[83] (+)-1-(2,4-Difluorofenil)-4,5-dihidro-5-(4-
metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol

10 [84] (-)-1-(2,4-Difluorofenil)-4,5-dihidro-5-(4-
metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol;

o una de sus sales fisiológicamente aceptables,
en la elaboración de un medicamento para la prevención o
15 el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares,
especialmente para la prevención o el tratamiento de
procesos preneoplásicos o neoplásicos, de la angiogénesis
tumoral, de la caquexia y procesos relacionados con el
factor de necrosis tumoral (TNF) y, en general, de
20 aquellos procesos que pueden verse beneficiados por la
inhibición de la expresión del gen responsable de la
síntesis de ciclooxigenasa-2 (COX-2) en mamíferos,
incluido el hombre.

25 3. Empleo según la reivindicación 1, de un compuesto de
fórmula general (I), o una de sus sales fisiologicamente
aceptables, junto con otro producto de los usados
habitualmente para el tratamiento de neoplasias,
produciendo en este caso una sinergia, en la elaboración
30 de un medicamento para la prevención o el tratamiento de
enfermedades proliferativas celulares, especialmente para
el tratamiento de procesos preneoplásicos o neoplásicos,
de la angiogénesis tumoral, de la caquexia y procesos
relacionados con el factor de necrosis tumoral (TNF) y,

25

en general, de aquellos procesos que pueden verse beneficiados por la inhibición de la expresión del gen responsable de la síntesis de ciclooxigenasa-2 (COX-2) en mamíferos, incluido el hombre.

5

10

15

20

25

30

35



**EMPLEO DE DERIVADOS DE PIRAZOLINAS EN LA ELABORACIÓN DE
UN MEDICAMENTO PARA LA PREVENCIÓN Y/O EL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS CELULARES**

5

RESUMEN

10

15

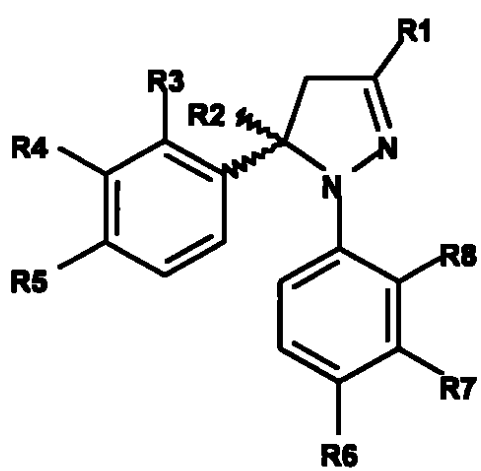
20

25

30

35

Los derivados de pirazolina (I), donde R_1 es hidrógeno, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, ácido carboxílico, carboxilato de alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, carboxamida o ciano, R_2 es hidrógeno o metilo, R_3 , R_4 , R_7 y R_8 , independientemente son hidrógeno, cloro, flúor, metilo, trifluorometilo o metoxi, R_5 y R_6 , independientemente entre sí, son hidrógeno, cloro, flúor, metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo, con la condición de que uno de los sustituyentes R_5 o R_6 es un grupo metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo, y con la condición de que cuando R_1 es metilo, entonces R_2 es hidrógeno o metilo, R_3 y R_8 , independientemente, son hidrógeno, cloro, flúor, metilo, o trifluorometilo, R_4 es hidrógeno, flúor, metilo, trifluorometilo o metoxi, R_5 es flúor, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo, R_6 es hidrógeno, cloro, flúor, metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo, con la condición de que uno de los sustituyentes R_5 o R_6 es un grupo metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo, y R_7 representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo o metoxi; son útiles para la prevención o el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares.



(I)

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
17 de Octubre de 2002 (17.10.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 02/080909 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 31/415, A61P 35/00, C07D 231/06

(21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES02/00137

(22) Fecha de presentación internacional:
21 de Marzo de 2002 (21.03.2002)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P 200100018 6 de Abril de 2001 (06.04.2001) ES

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo
US): LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.
[ES/ES]; Avda. Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041
Barcelona (ES).

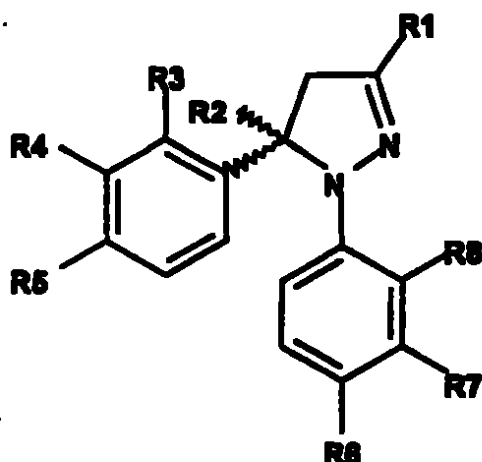
(72) Inventores: e

(73) Inventores/Solicitantes (para US solamente): CU-
BERES-ALTISENT, María Rosa [ES/ES]; Avda. Mare
de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES).
BERROCAL-ROMERO, Juana María [ES/ES]; Avda.
Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona
(ES). CONTIJOCH-LLOBET, María Montserrat
[ES/ES]; Avda. Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: UTILIZATION OF PYRAZOLINE DERIVATIVES IN THE PREPARATION OF A MEDICAMENT FOR THE PRE-
VENTION AND/OR TREATMENT OF PROLIFERATIVE CELL DISEASES

(54) Título: EMPLEO DE DERIVADOS DE PIRAZOLINAS EN LA ELABORACIÓN DE UN MEDICAMENTO PARA LA
PREVENCIÓN Y/O EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS CELULARES



(I)

(57) Abstract: The invention relates to pyrazoline derivatives of formula (I), wherein R₁ represents hydrogen, methyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, carboxylic acid, alkyl carboxylate with less than 1 to 4 carbon atoms, carboxamide or cyan; R₂ represents hydrogen or methyl; R₃, R₄, R₇ and R₈ independently represent hydrogen, chlorine, fluorine, methyl, trifluoromethyl or methoxy; R₅ and R₆ independently represent hydrogen, chlorine, fluorine, methyl, trifluoromethyl, methoxy, trifluoromethoxy, methylsulfonyl, aminosulfonyl or acetylaminosulfonyl provided that one of the substituents R₅ or R₆ is a methylsulfonyl, aminosulfonyl or acetylaminosulfonyl group and provided that if R₁ is methyl then R₂ is hydrogen or methyl, R₃ and

R₄ are independently hydrogen, chlorine, fluorine, methyl or trifluoromethyl, R₁ is hydrogen, fluorine, methyl, trifluoromethyl or methoxy, R₂ is fluorine, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, methylsulfonyl, aminosulfonyl or acetylaminosulfonyl, R₄ is hydrogen, chlorine, fluorine, methyl, trifluoromethyl, methoxy, trifluoromethoxy, methylsulfonyl, aminosulfonyl or acetylaminosulfonyl, provided that one of the substituents R₅ or R₆ is a methylsulfonyl, aminosulfonyl or acetylaminosulfonyl group and R₇ represents a hydrogen atom, chlorine, fluorine, a methyl, trifluoromethyl or methoxy group. Said derivatives are useful for the prevention or treatment of PROLIFERATIVE cell diseases.

(57) Resumen: Los derivados de pirazolina (I), donde R₁ es hidrógeno, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, ácido carboxílico, carboxilato de alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, carboxamida o ciano, R₂ es hidrógeno o metilo, R₃, R₄, R₇ y R₈, independientemente son hidrógeno, cloro, flúor, metilo, trifluorometilo o metoxi, R₅ y R₆, independientemente entre sí, son hidrógeno, cloro, flúor, metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo, con la condición de que uno de los sustituyentes R₅ o R₆ es un grupo metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo, y con la condición de que cuando R₁ es metilo, entonces R₂ es hidrógeno o metilo, R₃ y R₄, independientemente, son hidrógeno, cloro, flúor, metilo, o trifluorometilo, R₄ es hidrógeno, flúor, metilo, trifluorometilo o metoxi, R₅ es flúor, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo, R₆

[Continúa en la página siguiente]

WO 02/080909 A1



Barcelona (ES). FRIGOLA-CONSTANSA, Jordi
[ES/ES]; Avda. Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041
Barcelona (ES).

(74) Mandatario: CARPINTERO LOPEZ, Francisco: Her-
rero & Asociados, S.L., Alcalá, 35, E-28014 Madrid (ES).

(81) Estados designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (regional): patente ARIPO (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente
euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM),
patente europea (AT, BE, CH, CY, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), patente OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacio-

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección
"Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al
principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

es hidrógeno, cloro, flúor, metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo, con la condición de que uno de los sustituyentes R₃ o R₄ es un grupo metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo, y R₅ representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo o metoxi; son útiles para la prevención o el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 02/00137

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7 A61K 31/415, A61P 35/00, C07D 231/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7 A61K, A61P, C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CIBEPAT, REGISTRY, HCAPLUS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5972986 A (SEIBERT et al.) 26.10.1999, column 9, lines 24-60; column 12, line 39 - column 13, 14, claims.	1-3
X	WO 00/76503 A (TEMPLE UNIVERSITY - OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION) 21.12.2000, table 1, page 19, line 18 - page 20, line 10.	1-3

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 June 2002 (07.06.2002)

Date of mailing of the international search report

28 June 2002 (28.06.2002)

Name and mailing address of the ISA/

S.P.T.O.

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/ES 02/00137

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5972986 A	26.10.1999	NONE	
WO 00/ 76503 A	21.12.2000	AU 5495100 A EP 1191931 A US 6376519 B	02 2001 03 2002 23 2002

0	Para uso de la Oficina receptora únicamente	
0-1	Solicitud internacional No..	
0-2	Fecha de presentación internacional	
0-3	Nombre de la Oficina receptora y "Solicitud Internacional PCT"	
0-4	Formulario - PCT/RO/101 Petitorio PCT	
0-4-1	Preparado usando	PCT-EASY Version 2.92 (actualizado el 01.01.2002)
0-5	Petición El abajo firmante solicita que la presente solicitud internacional sea procesada de acuerdo con el Tratado de Cooperación en materia de Patentes	
0-6	Oficina receptora (Indicada por el solicitante)	Oficina Española de Patentes y Marcas (RO/ES)
0-7	Referencia al expediente del solicitante o del mandatario	2002063
I	Título de la invención	EMPLEO DE DERIVADOS DE PIRAZOLINAS EN LA ELABORACIÓN DE UN MEDICAMENTO PARA LA PREVENCIÓN Y/O EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS CELULARES
II	Solicitante	
II-1	Esta persona es:	solicitante únicamente
II-2	Solicitante para	todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América
II-4	Nombre	LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.
II-5	Dirección:	Avda. Mare de Deu de Montserrat, 221 08041 BARCELONA España
II-6	Estado de nacionalidad	ES
II-7	Estado de domicilio	ES
III-1	Solicitante e/o inventor	
III-1-1	Esta persona es:	solicitante e inventor
III-1-2	Solicitante para	Estados Unidos de América únicamente
III-1-4	Nombre (APELLIDOS, Nombre)	CUBERES-ALTISENT, María, Rosa
III-1-5	Dirección:	Avda. Mare de Deu de Montserrat, 221 08041 BARCELONA España
III-1-6	Estado de nacionalidad	ES
III-1-7	Estado de domicilio	ES

PETITORIO PCT

Original (para PRESENTACION) - Impreso el 18.03.2002 10:42:00 AM

III-2	Solicitante e/o inventor	
III-2-1	Esta persona es:	solicitante e inventor
III-2-2	Solicitante para	Estados Unidos de América únicamente
III-2-4	Nombre (APELLIDOS, Nombre)	BERROCAL-ROMERO, Juana, María
III-2-5	Dirección:	Avda. Mare de Deu de Montserrat, 221 08041 BARCELONA España
III-2-6	Estado de nacionalidad	ES
III-2-7	Estado de domicilio	ES
III-3	Solicitante e/o inventor	
III-3-1	Esta persona es:	solicitante e inventor
III-3-2	Solicitante para	Estados Unidos de América únicamente
III-3-4	Nombre (APELLIDOS, Nombre)	CONTIJOCH-LLOBET, María, Montserrat
III-3-5	Dirección:	Avda. Mare de Deu de Montserrat, 221 08041 BARCELONA España
III-3-6	Estado de nacionalidad	ES
III-3-7	Estado de domicilio	ES
III-4	Solicitante e/o inventor	
III-4-1	Esta persona es:	solicitante e inventor
III-4-2	Solicitante para	Estados Unidos de América únicamente
III-4-4	Nombre (APELLIDOS, Nombre)	FRIGOLA-CONSTANSA, Jordi
III-4-5	Dirección:	Avda. Mare de Deu de Montserrat, 221 08041 BARCELONA España
III-4-6	Estado de nacionalidad	ES
III-4-7	Estado de domicilio	ES
IV-1	Mandatario o representante común; o dirección para la correspondencia La persona identificada a continuación se designa/ha sido designada para actuar en nombre del/de los solicitante(s) ante las administraciones internacionales competentes como:	mandatario
IV-1-1	Nombre (APELLIDOS, Nombre)	CARPINTERO LOPEZ, Francisco
IV-1-2	Dirección:	HERRERO & ASOCIADOS, S.L. Alcalá, 35 28014 Madrid España
IV-1-3	No. de teléfono	+34 -91 522 74 20
IV-1-4	No. de telefascimile	+34 -91 522 62 49
IV-1-5	Correo electrónico	info@herreroasociados.es

59

V	Designación de Estados	
V-1	Patente regional (otros tipos de protección o de tramitación, si es posible hacerlo, están indicados entre paréntesis a continuación de la(s) designación(es) correspondiente(s))	AP: GE GM KE LS MW ME SD SL SZ TZ UG ZM ZW y cualquier otro Estado contratante del Protocolo de Harare y del PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM y cualquier otro Estado contratante del Convenio sobre la Patente Euroasiática y del PCT EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR y cualquier otro Estado contratante del Convenio sobre la Patente Europea y del PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG y cualquier otro Estado que sea Estado miembro de la OAPI y que sea un Estado contratante del PCT
V-2	Patente nacional (otros tipos de protección o de tramitación, si es posible hacerlo, están indicados entre paréntesis a continuación de la(s) designación(es) correspondiente(s))	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DE EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX ME NO NZ OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZM ZW
V-3	Declaración de designación precautoria Además de las designaciones efectuadas en los puntos V-1, V-2 y V-3, el solicitante efectuará también, en virtud de la Regla 4.9.b), todas las designaciones que estén permitidas con arreglo al PCT, salvo la(s) designación(es) del(de los) Estado(s) indicado(s) en el punto V-6 a continuación. El solicitante declara que esas designaciones adicionales están sujetas a confirmación y que cualquier designación que no se confirme antes de que expiren los 15 meses a partir de la fecha prioritaria se considerará retirada por el solicitante al expirar dicho plazo.	
V-6	Exclusión de las designaciones precautorias	NINGUNA
VI-1	Reivindicación de prioridad de una solicitud nacional anterior	
VI-1-1	Fecha de depósito	06 Abril 2001 (06.04.2001)
VI-1-2	Número	P200100818
VI-1-3	País	ES

PETITORIO PCT

Original (para PRESENTACION) - Impreso el 18.03.2002 10:42:00 AM

VI-2	Petición de documento de prioridad Se ruega a la Oficina receptora que prepare y transmita a la Oficina Internacional una copia certificada de la(s) solicitud(es) anterior(es) identificada(s) supra como punto(s):	VI-1	
VII-1	Administración encargada de la búsqueda internacional elegida	Oficina Española de Patentes y Marcas (ISA/ES)	
VIII	Declaraciones	Número de declaraciones	
VIII-1	Declaración sobre la identidad del inventor	-	
VIII-2	Declaración sobre el derecho del solicitante, en la fecha de presentación internacional, para solicitar y que le sea concedida una patente	-	
VIII-3	Declaración sobre el derecho del solicitante, en la fecha de presentación internacional, a reivindicar la prioridad de la solicitud anterior	-	
VIII-4	Declaración sobre la calidad de inventor (sólo para la designación de los Estados Unidos de América)	-	
VIII-5	Declaración sobre las divulgaciones no perjudiciales o las excepciones a la falta de novedad	-	
IX	Lista de verificación	número de hojas	fichero(s) electrónico(s) adjunto(s)
IX-1	Petitorio (incluidas las hojas de declaración)	5	-
IX-2	Descripción	39	-
IX-3	Reivindicaciones	9	-
IX-4	Resumen	2	EZABST00.TXT
IX-5	Dibujos	0	-
IX-7	TOTAL	55	
	Elementos de acompañamiento	documento(s) en papel adjunto(s)	fichero(s) electrónico(s) adjunto(s)
IX-8	Hoja de cálculo de tasas	✓	-
IX-9	Poder separado original	✓	-
IX-17	Disquete PCT-EASY	-	Disquete
IX-19	Figura de los dibujos que debe acompañar el resumen		
IX-20	Idioma de presentación de la solicitud internacional	español	
X-1	Firma del solicitante, del mandatario o del representante común		
X-1-1	Nombre (APELLIDOS, Nombre)	CARPINTERO LOPEZ, Francisco	

PARA USO DE LA OFICINA RECEPTORA UNICAMENTE

10-1	Fecha efectiva de recepción de la pretendida solicitud internacional	
10-2	Dibujos:	
10-2-1	Recibido	
10-2-2	No recibido	

10-3	Fecha efectiva de recepción, rectificada en razón de la recepción ulterior pero dentro del plazo, de documentos o de dibujos que completan la pretendida solicitud internacional	
10-4	Fecha de recepción, dentro del plazo, de las correcciones solicitadas según el Artículo 11(2) del PCT	
10-5	Administración encargada de la búsqueda internacional	ISA/ES
10-6	Transmisión de la copia para la búsqueda diferida hasta que se pague la tasa de búsqueda	

PARA USO DE LA OFICINA INTERNACIONAL UNICAMENTE

11-1	Fecha de recepción del ejemplar original por la Oficina Internacional	
------	---	--

MDE

Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores - Marcas y Patentes
Attorneys at Law - Trademarks and Patents

2

Atentamente se dirige a Usted Don José María RÁFOLS FERRER, ciudadano español, mayor y vecino de Barcelona, para manifestarle que en mi condición de Representante legal de la firma LABORATORIOS DEL DEL ESTEVE, S.A., domiciliada en Avda. Mars de Des de Montaner, 221, 08041 - BARCELONA,

confiero poder general, amplio y suficiente a los D^{nos}. JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS, y/o CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS, Abogados, mayores y vecinos de Bogotá, D.C. (Colombia), para que en nuestro nombre y representación adelanten ante Ustedes toda clase de diligencias y procedimientos especiales para el Registro y Renovación en su Despacho, de toda clase de Marcas de Producto y Servicio, Depósitos de Nombre y Essencia Comercial, Modelos Industriales y Patentes de Invención y atendiendo como Apoderados generales la vigilancia de todo lo referente a la Propiedad Industrial, quedando facultados para presentar y retirar Oposiciones, Interponer recursos, solicitar testimonios, recibir documentos, cancelar costas legales, probar explotaciones, aceptar transacciones, llegar a acuerdos marcarios con terceras personas o entidades jurídicas, desistir, sustituir y hacer cuanto fuere necesario ante cualquier autoridad administrativa para los fines arriba indicados; y en caso de que el procedimiento debiera pasar a conocimiento judicial, quedan facultados para actuar como demandantes o demandados ante los Jueces que sean competentes, con poder amplio, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, interponer recursos y con todas las demás facultades especiales que fueren necesarias.

Con éste objeto, reducimos este Mandato a Escritura Pública ante Notario y sometimos ante el Consulado de Colombia en ésta Ciudad. Ruego al Sr. Superintendente de Industria y Comercio y al Sr. Jefe de la División, le confieren personería suficiente a nuestros Apoderados quienes podrán obrar en forma conjunta o independiente. El presente poder revoca y cancela cuantos poderes se hubieren otorgado por la Compañía con anterioridad a esta fecha en el territorio de la República de Colombia. Atentamente,


JOSÉ MARÍA RÁFOLS FERRER
APODERADO

23 SET. 2003

C.C. Este Poder debe ser refrendado hasta por el Consulado de Colombia. Art 259 C.P.C. Poner reducir a Escritura Pública ante Notario. (Certificación Notarial). El infrascripto Notario Público certifica que la firma que antecede y dice

Don José María RÁFOLS FERRER es auténtico: que el firmante es APODERADO de LABORATORIOS DEL DEL ESTEVE, S.A. que tiene facultad para otorgar este poder y que dicha compañía existe y está debidamente organizada de conformidad con las Leyes de España. Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe. Dado y firmado en Barcelona, el _____ de septiembre de 2003.

Notario Público

Dile:

The undersigned _____, citizen, adult and living in _____, in my position of legal Representative of the company _____

with headquarters in _____, grant ample and sufficient power of attorney to: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS and/or CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS, attorneys, adults, residing in Bogotá (Colombia), so that on our behalf and representation, carry out before your office all types of errands an special procedures for the registration and renewal of all kinds of Product and Service trademarks, deposits of name and commercial logotype, industrial models and drawings, invention patents, as to be responsible as general attorneys, for the supervision of all matters related to industrial property, being empowered to present and withdraw objections, to present appeals, to request testimonies, to receive documents, to pay legal fees, to approve explotaciones, to agree on transactions on trademark agreements with third parties of legal entities, to abandon action, to substitute and to carry out all the necessary actions before any administrative authority of the aforementioned purposes; in the event that such procedures shall be transferred unto a judicial field, the legal representatives are authorized to act as plaintiff or defendant before the competent authorities, having an ample power to settle, to submit to arbitration, to waive, to present appeals and all other necessary special faculties.

For that purpose, we present this power as public deed before a Notary and we subscribe it before the Colombian Consul in this city. I kindly request to the Superintendent of Industry and Trade and to Head of Division, to grant ample powers to our attorneys, who shall be able to exercise the functions independently or collectively. The present power of attorney revokes and cancels any other previous powers of attorney given by the Company in the territory of the Colombian Republic. Sincerely,

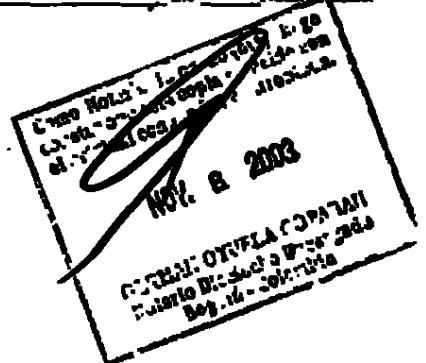
ID Card No. issued in This power should be legalized by the colombian consulate. Please, submit to a public deed by public notary

Notarial Certificate: The undersigned Notary Public certifies that the preceding signature reading _____ is authentic; that

signer is _____ of _____ and that he is

empowered to grant this power, and that said Company exists and is duly organized in accordance with the laws of _____

All the foregoing facts are known to the Notary due to his having examined the respective documents to which he, the Notary, attests. Granted and signed, at _____ on _____ 2003 Notary Public.



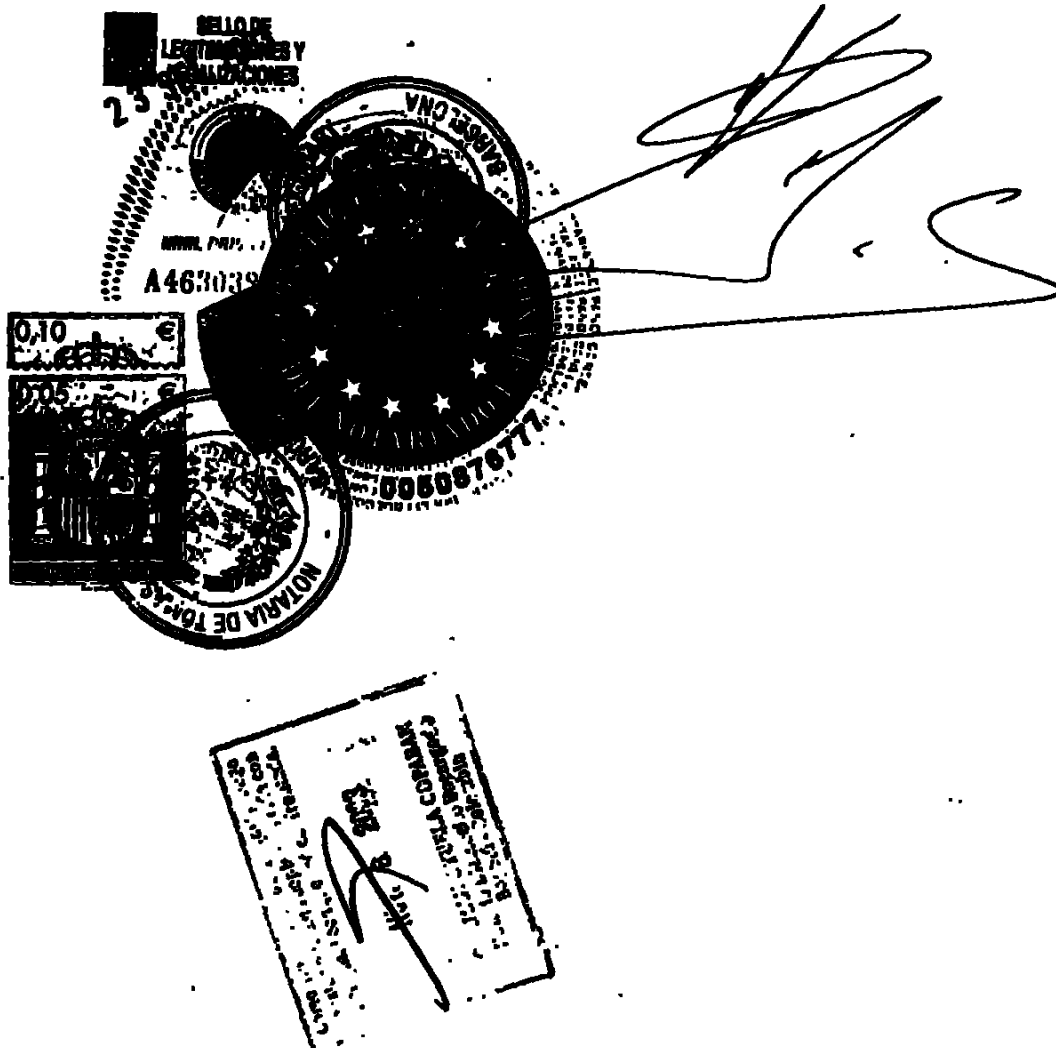
-GENCIA.- La extiendo yo, TOMÁS GIMÉNEZ DUART, Notario del Ilustre Colegio de Notarios de Cataluña, para hacer constar que la firma que antecede de DON JOSÉ MARÍA RAFOLS FERRER, como apoderado de la entidad "LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.", la considero legítima por haber sido puesta en mi presencia. Hago constar que tiene concedido un poder otorgado a su favor, mediante escritura autorizada ante mí el día 1 de febrero de 2.000, bajo el número 480 de protocolo, que causó la inscripción 90ª en la hoja número B-19079, folio 190 del tomo 21254, en el Registro Mercantil de Barcelona, cuyo poder le faculta para este acto.

Igualmente hago constar que la sociedad LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A., es una compañía mercantil de nacionalidad española, que se rige por las leyes de España, debidamente inscrita en el Registro Mercantil de Barcelona, al tomo 21254, folio 190, hoja número B-19079, inscripción 76ª y con número de identificación fiscal A-08-037236.

Y para que así conste y surta efecto en Colombia, la extiendo en Barcelona, a 23 de septiembre de 2003.

Asiento número 419, Libro Indicador número 6.

REGIO





5B3976012

63

06/2003

APOSTILLE

APOSTILLE (o legalización única)

(Convención de la Haya du 5 de octubre, 1961-Real Decreto/1978, de 2 de octubre)



1. Pais ESPAÑA

El presente documento público

2. ha sido firmado por D. Tomás Giménez Duart-----

3. Actuando en calidad de Notario, en legitimación de firma--

de D. José María Rafols Ferrer, puesta al pie de un poder,

en representación de "LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.",-

Libro Indicador N°. 419, de fecha 23 de septiembre de-----

2003.-----

4. Se halla sellado/timbrado con el de su Notaría.

C E R T I F I C A D O

5. En BARCELONA

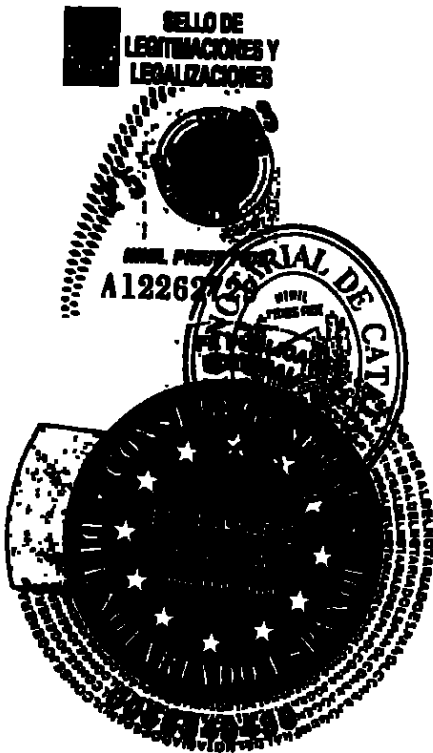
6. El 25 de Septiembre de 2003.

7. Por DON MARIANO GIMENO VALENTIN-GAMAZO, Censor Segundo.

8. Con el N° : -32427-

9. Sello/timbre:

10. Firma:



Mariano Gimeno Valentín-Gamazo
Censor Segundo

CEDON

ASSIGNMENT

Yo, (nosotros), abajo firmante(s)

I (we), the undersigned

CUBERES-ALTISEN, MARIA ROSA
BENROCAL-ROMERO, JUANA MARIA
CONTLOCH-LOBET, MARIA MONTSERRAT
FRIGOLA-CONSTANSA, JORDI

Aving. Mare de Déu de Montserrat, 221, 08041
BARCELONA

declaramos(s) bajo juramento ver (los) y
verdad(es) invención(es) de la invención:
UTILIZATION OF PYRAZOLINE DERIVATIVES IN THE PREPARATION OF A
MEDICAMENT FOR THE PREVENTION AND/OR TREATMENT OF
PROLIFERATIVE CELL DISEASES

that(s) under oath to be true and true invention(s) of the
invention

declaramos(s) así mismo que cada(uno)s y
respetivamente, de la invención, a favor de la
actividad

also as well, that assign, without reservation or
restriction in favour of

LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.

constante y existente de conformidad con las leyes
del Estado de ESPAÑA

a corporation constituted and existing in conformity
with the laws of the State of

desarrollada en
Aving. Mare de Déu de Montserrat, 221, 08041
BARCELONA

developed in

todas las acciones inherentes a dicha invención y que
la dicha Corporación queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.

all rights inherent to said invention and that the above
mentioned company hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.

Hecho y firmado hoy / Given and signed this 23 SET. 2003

en /
Firma / Signature

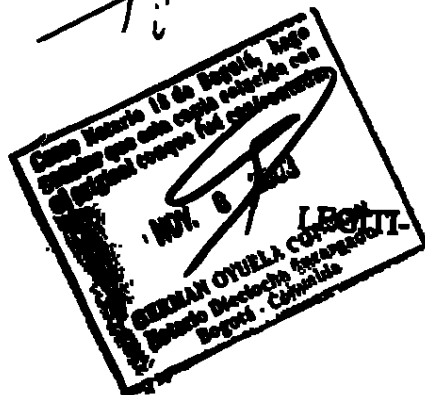
José María RAÍFOLS-FERRER
Apoderado / Attorney

(A)

(B)

(C)

(D)

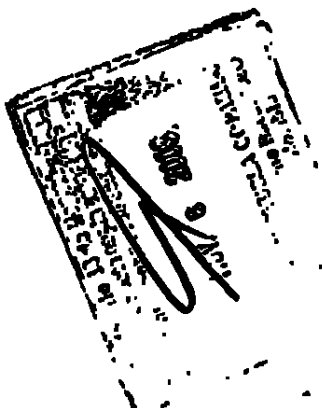
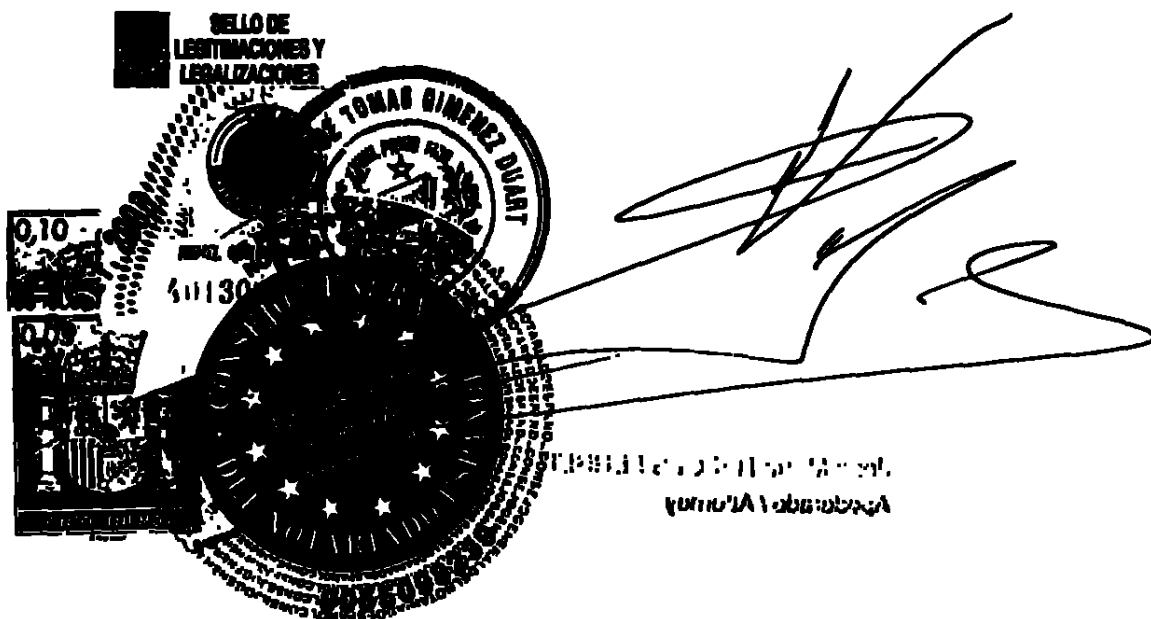


-MACIÓN.-

YO, TOMÁS GIMÉNEZ DUART, NOTARIO DEL IL·LUSTRE COL·LEGI
DE NOTARIS DE CATALUNYA, Y POR OPOSICIÓN NOTARIO DE
BARCELONA, _____

DOY FE: De que considero legítima las firmas que anteceden de
DOÑA MARÍA ROSA CUBERES ALTISEN, DOÑA JUANA MARÍA
BERROCAL ROMERO, DOÑA MARÍA MONTSERRAT CONTIJOCH
LLOBET, DON JORDI FRIGOLA CONSTANSA y de DON JOSÉ MARÍA
RAFOLS FERRER. La presente legitimación se efectúa a los solos fines de
surtir efecto en Colombia y causa el asiento número 414 del libro indicador
número 6. _____

En Barcelona, a 23 de septiembre de 2003. _____





5B3976011

06/2003

APOSTILLE

APOSTILLE (o legalización única)

(Convención de la Haya du 5 de octubre, 1961-Real Decreto/1978, de 2 de octubre)

1. País ESPAÑA

El presente documento público

2. ha sido firmado por D. Tomás Giménez Duart-----

3. Actuando en calidad de Notario, en legitimación de firmas de D^a. María Rosa Cuberes Altisen, D^a. Juana María Berrocal Romero, D^a. María Montserrat Contijoch Llobet, D. Jordi Frigola Constansa y D. José María Rafols Ferrer, puestas al pie de un documento de Cesión, Libro Indicador N^o. 414, de fecha 23 de septiembre de 2003.-----

4. Se halla sellado/timbrado con el de su Notaría.

C E R T I F I C A D O

5. En BARCELONA

6. El 25 de Septiembre de 2003.

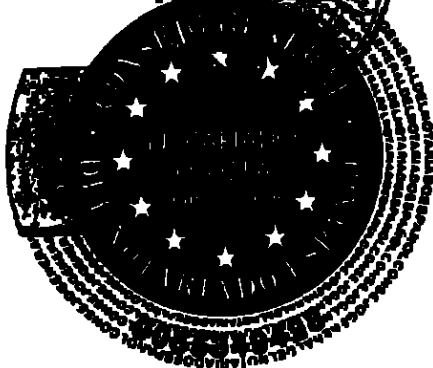
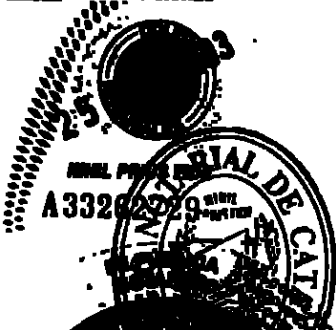
7. Por DON MARIANO GIMENO VALENTIN-GAMAZO, Censor Segundo.

8. Con el N^o : -32426-

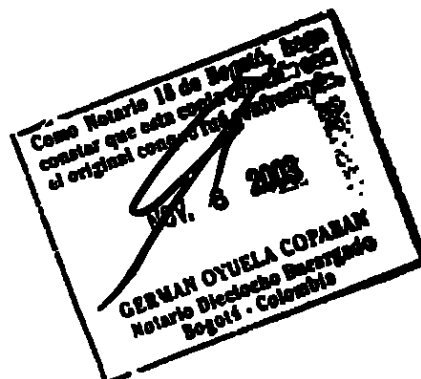
9. Sello/timbre:

10. Firma:

SELLO DE
LEGITIMACIONES Y
LEGALIZACIONES



Mariano Gimeno Valentín-Gamazo
Censor Segundo



26

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 03090219 00000000

Folios: 65

Fecha (AMD): 2003-11-06 11:12:20

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓ MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()		
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()		
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()		

Firma Responsable:

ANDREA PEREZ

Fecha: