

Q.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-21424

54. TITULO

**6,7-DIHIIDRO-5H-PIRAZOL(1,2-a)PIRAZOL-1-ONAS QUE CONTROLAN
CITOCINAS INFLAMATORIAS.**

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

C 07D 487/04 A61P29/00

71. SOLICITANTE

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

DOMICILIO

CINCINNATI, OHIO, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

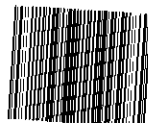
74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTA, D.C.,

MARZO 9, 2004

DF SS



FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **The Procter & Gamble
Company**

Dirección: One Procter & Gamble Plaza

Nacionalidad o Domicilio: Cincinnati, Ohio,
Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Ohio, Estados
Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US02/30135

Fecha Septiembre 20, 2002

Publicación Internacional No. WO 03/024971 A1

Fecha Marzo 27, 2003

6 TÍTULO (54)

6,7-DIHIDRO-5H-PIRAZOL[1,2-a]PIRAZOL-1-ONAS QUE CONTROLAN
CITOCINAS INFLAMATORIAS.

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 487/04 A61P 29/00

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
Estados Unidos
de América

(32) Fecha

Septiembre 20, 2001

(31) Número de Solicitud

60/323,625

9

Comprobante de pago No. 04 - 15.046

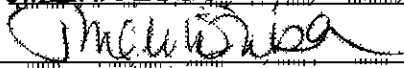
Fecha Febrero 25, 2004

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica Prot. 15.698
- ☒ Poderes si fuere el caso **Protocolo No. 15.698**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de 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 deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA

12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: 

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 2651/PCT

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **CLARK, MICHAEL PHILLIP**
(10563 S. State Route 48, Loveland, Ohio, 45140 Estados Unidos de América);
- 2.) **LAUFERSWEILER, Matthew John**
(6590 Black Forest CT. Morrow, Ohio, 45152-8470 Estados Unidos de América);
- 3.) **DJUNG, Jane Far-Jine**
(5747 W. Fountain CR., Mason, Ohio, 45040 Estados Unidos de América);
- 5.) **NATCHUS, Michael George**
(555 Waterview Trail, Alpharetta, Georgia, 30022 Estados Unidos de América);
- 6.) **DE, BISWANATH**
(11269 Cornell Woods Drive, Cincinnati, Ohio, 45241 Estados Unidos de América).

2651

3

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiacion : 04021424 00000000 Folios: 146
Fecha (HH): 2004-03-09 16:09:21
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 15,046
FECHA : FEBRERO 25 DE 2004

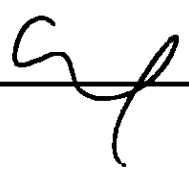
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	9706081	25/02/2004	6,928.7 .00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

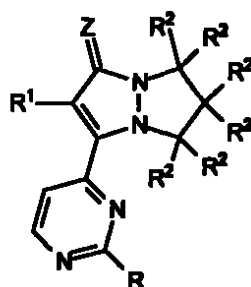
Solicito expresamente a nombre de la sociedad **THE PROCTER & GAMBLE COMPANY**, sociedad constituida de conformidad con las leyes del Estado de Ohio, Estados Unidos de América, domiciliada en One Procter & Gamble, Plaza, Cincinnati, Ohio, 45202 Estados Unidos de América, el otorgamiento de Patente para la invención titulada "6,7-DIHIDRO-5H-PIRAZOL[1,2-a]PIRAZOL-1-ONAS QUE CONTROLAN CITOCINAS INFLAMATORIAS".

Clase: C07D 487/04


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con compuestos que tienen la capacidad de prevenir la liberación extracelular de citocinas inflamatorias, los compuestos que incluyen todas las formas enantioméricas y diastereoméricas y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, corresponden a la fórmula (I):



10

en donde R comprende éteres o aminas;

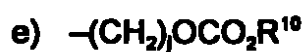
R¹ es:

- a) arilo sustituido o no sustituido; o
- b) heteroarilo sustituido o no sustituido;

15 cada unidad R² de manera independiente se selecciona del grupo que consiste de:

- a) hidrógeno,
- b) $-(CH_2)_lO(CH_2)_nR^b$;
- c) $-(CH_2)_lNR^{b1}R^{b2}$;

6



5 h) dos unidades R^2 se pueden unir entre sí para formar una unidad carbonilo;

i) y mezclas de los mismos;

R^8 , R^{9a} , R^{9b} y R^{10} son independientemente hidrógeno, alquilo C_1 - C_4 , y mezclas de los mismos; R^{9a} y R^{9b} se pueden unir entre sí y formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que tiene de 3 a 7 átomos; dos unidades R^{10} se pueden unir entre sí y formar a anillo carbocíclico o heterocíclico que tiene de 3 a 7 átomos; el subíndice j tiene un valor de 0 a 5, el subíndice n tiene un valor de 0 a 5;

10

Z es O, S, NR^{11} o NOR^{11} ; R^{11} es hidrógeno o alquilo C_1 - C_4 .

6,7-DIHIDRO-5H-PIRAZOL[1,2-a]PIRAZOL-1-ONAS
QUE CONTROLAN CITOCINAS INFLAMATORIAS

CAMPO DE LA INVENCION

5

La presente invención se relaciona con las 6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2a]pirazol-1-onas, las cuales inhiben la liberación extracelular de las citocinas inflamatorias, que son responsables de más de una enfermedad en humanos o en mamíferos de grandes especies. La presente
10 invención también se relaciona con composiciones que contienen las 6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2a]pirazol-1-onas y con el método para prevenir, disminuir o controlar de otra forma ciertas enzimas que se consideran los componentes activos causantes de las enfermedades aquí descritas.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La interleukina -1 (IL-1) y el factor de Necrosis Tumoral - α (TNF- α) se encuentran entre las sustancias biológicas importantes conocidas colectivamente como "citocinas." Se considera que estas
20 moléculas son mediadoras de la respuesta inflamatoria asociada con el reconocimiento inmunológico de agentes infecciosos.

Se ha sugerido que estas citocinas que inducen inflamación son importantes mediadores en muchos estados sintomáticos de

enfermedad o síndromes, entre otros, artritis reumatoidea, osteoartritis, síndrome de colon irritable, choque séptico, disfunción cardiopulmonar, enfermedad respiratoria aguda, caquexia, y por lo tanto son responsables por el avance y manifestación de estados sintomáticos de enfermedad en

5 humanos.

Por lo tanto, persiste la necesidad de compuestos y composiciones farmacéuticas que contengan compuestos que puedan bloquear, disminuir, controlar, mitigar o impedir la liberación de citocinas a partir de las células que las producen.

10

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención satisface las necesidades mencionadas ya que sorprendentemente se ha encontrado que algunas

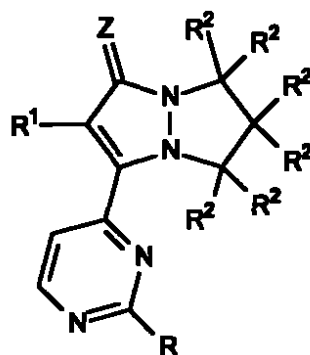
15 pirazolonas bicíclicas y sus derivados son eficaces para inhibir la liberación de citocinas inflamatorias, entre otras, la interleukina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF) en las células y de ese modo prevenir, disminuir o controlar de cualquier otra forma ciertas enzimas consideradas como componentes activos responsables de los estados sintomáticos de

20 enfermedad descritos aquí.

El primer aspecto de la presente invención se relaciona con compuestos, incluidas sus formas enantioméricas y diasterioméricas y las

-

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estos compuestos corresponden a la fórmula:



5

en donde R es:

a) $-O[CH_2]_kR^3$; o

b) $-NR^{4a}R^{4b}$;

R^3 es alquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido, hidrocarbilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo o alquilenarilo sustituido o no sustituido, heteroarilo o alquilenoheteroarilo sustituido o no sustituido; el subíndice k es de 0 a 5;

cada R^{4a} y R^{4b} son independientemente:

a) hidrógeno; o

15 b) $-[C(R^{5a}R^{5b})]_mR^6$;

cada R^{5a} y R^{5b} es de manera independiente hidrógeno, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; alquilo C_1-C_4 lineal, ramificado o cíclico, y mezclas de los mismos; R^6 es hidrógeno, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; alquilo

sustituido o no sustituido C_1-C_4 , heterociclo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; R^7 es hidrógeno, un catión hidrosoluble, alquilo $_1-C_4$ o arilo sustituido o no sustituido; el subíndice m tiene un valor de 0 a 5;

5 R^1 es:

- a) arilo sustituido o no sustituido; o
- b) heteroarilo sustituido o no sustituido;

Cada unidad R^2 de manera independiente se selecciona del grupo que consta de:

- 10 a) hidrógeno,
- b) $-(CH_2)_jO(CH_2)_nR^8$;
- c) $-(CH_2)_jNR^{9a}R^{9b}$;
- d) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$;
- e) $-(CH_2)_jOCO_2R^{10}$
- 15 f) $-(CH_2)_jCON(R^{10})_2$;
- g) $-(CH_2)_jOCON(R^{10})_2$;
- h) dos unidades R^2 se pueden unir entre sí para formar una unidad de carbonilo;
- i) y mezclas de los mismos;

20 R^8 , R^{9a} , R^{9b} y R^{10} son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , y mezclas de los mismos; R^{9a} y R^{9b} se pueden unir entre sí y formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que tiene de 3 a 7 átomos; dos unidades R^{10} se

pueden unir entre sí para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que tiene de 3 a 7 átomos; el subíndice j tiene un valor de 0 a 5, el subíndice n tiene un valor de 0 a 5;

Z es O, S, NR^{11} o NOR^{11} ; R^{11} es hidrógeno o alquilo C_1 - C_4 .

5 Otro aspecto de la presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que pueden suministrar los compuestos de la presente invención a un mamífero superior o a un humano. Estas composiciones constan de :

- 10 a) una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos según la presente invención; y
- b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la presente invención se relaciona con métodos para controlar en mamíferos una o más enfermedades o
15 condiciones mediadas o moduladas por citocinas inflamatorias, el método consta de una etapa en la que se administra a un mamífero superior o a un humano una cantidad eficaz de una composición constituida por uno o más de los compuestos según la presente invención.

Otro aspecto de la presente invención se relaciona con las
20 formas en las que se presentan los compuestos de la presente invención, los cuales en las condiciones fisiológicas normales liberarán los compuestos descritos en la presente invención.

Estos y otros objetivos, características y ventajas serán evidentes para aquellos con experiencia excepcional en el campo técnico a partir de la lectura de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones anexas. Todos los porcentajes, relaciones y proporciones de la presente invención están en peso, a menos que se especifique lo contrario. Todas las temperaturas se muestran en grados Celsius (°C) a menos que se indique lo contrario. Las partes relevantes de todos los documentos citados se incorporan en la presente como referencia; la mención de cualquier documento no se interpretará como una admisión de que el mismo constituye una técnica anterior con respecto a la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con compuestos que tienen la capacidad de mediar, controlar o de cualquier otra forma inhibir la liberación extracelular de ciertas citocinas, principalmente las citocinas inflamatorias. Estas citocinas desempeñan una función clave en la estimulación, causa o manifestación de una amplia gama de enfermedades, estados sintomáticos de enfermedad o síndromes.

Para el propósito de la presente invención, el término "hidrocarbilo" se define aquí como cualquier unidad o entidad orgánica

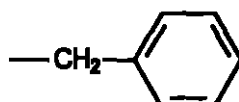
constituida por átomos de carbono y átomos de hidrógeno. El término hidrocarbilo incluye los heterociclos que se describen más adelante. Ejemplos de varias unidades hidrocarbilo no heterocíclicas y no sustituidas incluyen pentilo, 3-etiloctanilo, 1,3-dimetilfenilo, ciclohexilo, cis-3-hexilo, 5 7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]-heptan-1-ilo y naft-2-ilo.

En la definición de "hidrocarbilo" se incluyen los anillos carbocíclicos aromáticos (arilo) y no aromáticos, cuyos ejemplos no restrictivos incluyen ciclopropilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexano, ciclohexenilo, cicloheptanilo, biciclo-[0.1.1]-butilo, biciclo-[0.1.2]-pentilo, 10 biciclo-[0.1.3]-hexilo (tujanil), biciclo-[0.2.2]-hexilo, biciclo-[0.1.4]-heptanilo (caranil), biciclo-[2.2.1]-heptilo (norboranilo), biciclo-[0.2.4]-octilo (cariofilenilo), espiropentilo, dicitlopentanoespiranilo, decalinilo, fenilo, bencilo, naftilo, indenilo, 2H-indenilo, azulenilo, fenantrilo, antrilo, fluorenilo, acenaftilenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, y otros similares.

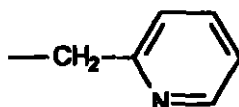
15 El término "heterociclo" incluye tanto anillos heterocíclicos aromáticos (heteroarilos) como no aromáticos, cuyos ejemplos no restrictivos comprenden: pirrolilo, 2H-pirrolilo, 3H-pirrolilo, pirazolilo, 2H-imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, 2H-piran-2-ona-ilo, piridinilo, 20 piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, s-triazinilo, 4H-1,2-oxazinilo, 2H-1,3-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, 4H-1,2-diazepinilo, indenilo, 2H-indenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, indolilo,

3H-indolilo, 1H-indolilo, benzoxazolilo, 2H-1-benzopiraniilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, 2H-1,4-benzoxazinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, quinoxalinilo, furanilo, tiofenilo, benzimidazolilo, y otros similares, cada uno de los cuales puede estar sustituido o sin substituir.

- 5 Un ejemplo de una unidad definida por el término "alquilenarilo" es una unidad bencilo que corresponda a la fórmula:



- 10 mientras que un ejemplo de una unidad definida por el término "alquilenheteroarilo" es una unidad 2-picolilo que corresponde a la fórmula:



- 15 El término "sustituido" se usa a lo largo de toda la especificación. En la presente descripción, el término "sustituido" significa que "abarca entidades o unidades que pueden reemplazar uno, dos o tres átomos de hidrógeno de una entidad hidrocarbilo. El término "sustituido" también puede incluir el reemplazo de átomos de hidrógeno en dos carbonos
- 20 adyacentes para formar una nueva entidad o unidad." Por ejemplo, una

unidad sustituida que requiera el reemplazo de un solo átomo de hidrógeno incluye halógeno, hidroxilo, y similares. Una sustitución de dos átomos de hidrógeno incluye carbonilo, oximino y similares. El reemplazo de dos átomos de hidrógeno en dos átomos de carbono adyacentes incluye el grupo epoxi, y otros similares. Un reemplazo de tres hidrógenos incluye ciano y similares. Una unidad epóxido es un ejemplo de una unidad sustituida que requiere el reemplazo de un átomo de hidrógeno en carbonos adyacentes. En la presente especificación, el término "sustituido" se usa para indicar que una entidad hidrocarbilo, entre las que se incluyen, un anillo aromático, una cadena alquímica, etc., puede tener uno o más átomos de hidrógeno sustituidos por un sustituyente. Cuando una entidad se describe como "sustituida", pueden estar sustituidos cualquier cantidad de átomos de hidrógeno. Por ejemplo, el 4-hidroxifenilo es un "anillo carbocíclico aromático sustituido", el (N,N-dimetil-5-amino)octilo es una "unidad alquilo C₈ sustituida", el 3-guanidinopropilo es una "unidad alquilo C₃ sustituido," y el 2-carboxipiridinilo es una "unidad heteroaril sustituida." Los siguientes son ejemplos no restrictivos de unidades que pueden servir como sustituyentes de los átomos de hidrógeno en una unidad hidrocarbilo que se describe como "sustituida."

- 20 i) $-[C(R^{12})_2]_p(CH=CH)_qR^{12}$; donde p tiene un valor de 0 a 12; q de 0 a 12;
- ii) $-C(Z)R^{12}$;

- iii) $-\text{C}(\text{Z})_2\text{R}^{12}_i$;
 iv) $-\text{C}(\text{Z})\text{CH}=\text{CH}_2$;
 v) $-\text{C}(\text{Z})\text{N}(\text{R}^{12})_2$;
 vi) $-\text{C}(\text{Z})\text{NR}^{12}\text{N}(\text{R}^{12})_2$;
 5 vii) $-\text{CN}$;
 viii) $-\text{CNO}$;
 ix) $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$;
 Z) $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$;
 xi) $-\text{NR}^{12}\text{CN}$;
 10 xii) $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{Z})\text{R}^{12}_i$;
 xiii) $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{Z})\text{N}(\text{R}^{12})_2$;
 xiv) $-\text{NHN}(\text{R}^{12})_2$;
 xv) $-\text{NHOR}^{12}_i$;
 xvi) $-\text{NCS}$;
 15 xvii) $-\text{NO}_2$;
 xviii) $-\text{OR}^{12}_i$;
 xix) $-\text{OCN}$;
 xx) $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCBr}_3$;
 xxi) $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, y mezclas de los mismos;
 20 xxii) $-\text{SCN}$;
 xxiii) $-\text{SO}_3\text{M}$;
 xxiv) $-\text{OSO}_3\text{M}$;

xxv) $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{12})_2$;

xxvi) $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$;

xxvii) $-\text{P}(\text{O})\text{H}_2$;

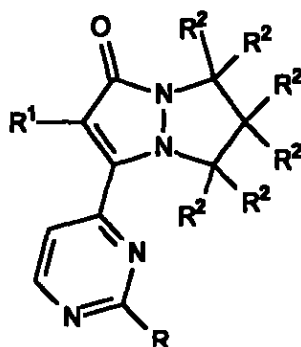
xxviii) $-\text{PO}_2$;

5 xxix) $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$;

xxx) y mezclas de los mismos;

en donde R^{12} es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ lineal, ramificado o cíclico, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$, alquilenarilo $\text{C}_7\text{-C}_{20}$, y mezclas de los mismos; M es hidrógeno o catión formador de sal; Z es $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NR}^{11}$, y
10 mezclas de los mismos. Los cationes formadores de sales incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, amonio y similares.

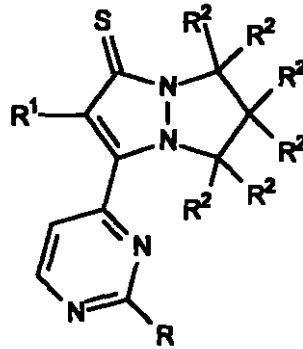
La primera modalidad de la presente invención se relaciona con compuestos que corresponden a la fórmula:



15

los cuales son 2- R^1 -sustituidas-3-(2-R-sustituidas-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2a]pirazol-1-onas.

La segunda modalidad de la presente invención se relaciona con compuestos que tienen la fórmula:

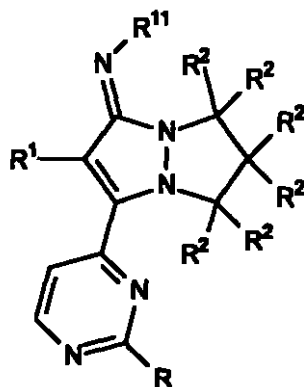


5

los cuales son 2-R¹sustituidas-3-(2-R-sustituidas-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2a]pirazol-1-tionas.

La tercera modalidad de la presente invención se relaciona con compuestos que tienen la fórmula:

10



los cuales son 2-R¹sustituidas-3-(2-R-sustituidas-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2a]pirazol-1-ilidenaminas y sus derivados.

R es un sustituyente en la posición 2 de la porción pirimidin-4-ilo del esquema general y es:

- a) un éter que corresponde a la fórmula $-O[CH_2]_kR^3$; o
- b) una unidad amina primaria o secundaria que corresponde a la fórmula $-NR^{4a}R^{4b}$;

en donde R^3 es un alquilo C_1 - C_4 sustituido o no sustituido, hidrocarbilo cíclico sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo o alquilenarilo sustituido o no sustituido, heteroarilo o alquilenoheteroarilo sustituido o no sustituido; el subíndice k es de 0 a 5.

Los siguientes son las diversas modalidades de las unidades R según la presente invención, en donde R es un éter que corresponde a la fórmula $-OR^3$ (el subíndice k es igual a 0) y R^3 es un arilo sustituido o no sustituido. Sin embargo, el formulador no estará limitado por las iteraciones y ejemplos que aquí se ilustran.

A) Unidades R que incluyen éteres que corresponden a la fórmula $-OR^3$ (el subíndice k es igual a 0) y R^3 es un arilo sustituido o no sustituido.

i) Una iteración de esta modalidad de la unidad R comprende éteres que tienen la fórmula $-O^3$ y en donde R^3 es arilo sustituido o no sustituido. Esta iteración incluye el siguiente ejemplo no restrictivo de R: fenoxi, 2-fluorofenoxi, 3-fluorofenoxi, 4-fluorofenoxi, 2,4-

difluorofenoxi, 3-trifluorometilfenoxi, 4-trifluorometilfenoxi, 2,4-trifluorometil fenoxi, y similares.

5 ii) Otra iteración de esta modalidad de R comprende éteres que tienen la fórmula $-OR^3$ y R^3 es arilo sustituido o no sustituido. Esta iteración incluye los siguientes ejemplos no restrictivos: 2-metilfenoxi, 3-metilfenoxi, 4-metilfenoxi, 2,4-dimetilfenoxi, 2-cianofenoxi, 3-cianofenoxi, 4-cianofenoxi, 4-etilfenoxi, y lo similar.

10 iii) Otra iteración de esta modalidad de R comprende éteres que corresponden a la fórmula $-OR^3$ y R^3 es un arilo sustituido o no sustituido. Esta iteración incluye los siguientes ejemplos no restrictivos: (2-metiloxi)fenoxi, (3-metoxi)fenoxi, (4-metoxi)fenoxi, 3-[(N-acetil)amino]fenoxi, 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo, y lo similar.

15 B) Unidades R que incluyen éteres que corresponden a la fórmula $-OR^3$ (el subíndice k es igual a 0) y R^3 es heteroarilo sustituido o no sustituido.

20 i) Una primera iteración de esta modalidad de R comprende éteres que corresponden a la fórmula $-OR^3$ y R^3 es un heteroarilo no sustituido. Esta iteración incluye los siguientes ejemplos no restrictivos: pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, y similares.

- ii) Una segunda iteración de esta modalidad de R comprende éteres que corresponden a la fórmula $-O^3$ y R^3 es heteroarilo sustituido. Esta iteración incluye los siguientes ejemplos no restrictivos: 2-aminopirimidin-4-ilo, y similar.

5

C) Unidades R que incluyen éteres que corresponden a la fórmula $-OCH_2R^3$ (el subíndice k es igual a 1) y R^3 es arilo sustituido o no sustituido.

- i) Una primera iteración de esta modalidad de R comprende éteres que corresponden a la fórmula $-OCH_2R^3$ y R^3 es heteroarilo sustituido o no sustituido. Esta iteración incluye los siguientes ejemplos no restrictivos: pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, 2-aminopirimidin-4-ilo, 4-aminopirimidin-6-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, y similares.

10

15

- ii) En una segunda iteración de esta modalidad de R, R es un éter que corresponde a la fórmula $-OCH_2R^3$ y R^3 es un alquilenheteroaril-arilo sustituido o no sustituido. Esta iteración incluye los siguientes ejemplos no restrictivos: piridin-3-iletilo, (2-metil-2-piridin-3-il)etilo, y similares.

20

D) Unidades R que incluyen éteres que tienen la fórmula $-OR^3$ (el subíndice k es igual a 1) y R^3 es alquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido.

5 i) Una primera iteración de esta modalidad de R es un éter que corresponde a la fórmula $-O^3$ y R^3 es alquilo no sustituido C_1-C_4 , lineal, ramificado o cíclico. Esta iteración incluye los siguientes ejemplos no restrictivos: metilo, etilo, isopropilo, (S)-1-metilpropilo, y similares.

10 ii) Una segunda iteración de esta modalidad de R es un éter que corresponde a la fórmula $-O^3$ y R^3 es un alquilo sustituido C_1-C_4 , lineal, ramificado o cíclico. Esta iteración incluye los siguientes ejemplos no restrictivos: 2-metoxietilo, (S)-1-metil-3-metoxipropilo, y similares.

15 Los siguientes son las diversas modalidades de las unidades R según la presente invención, en donde R es una amina que corresponde a la fórmula $-NR^{4a}R^{4b}$, R^{4a} y R^{4b} son independientes.:

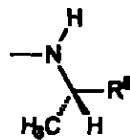
a) hidrógeno; o

b) $-[C(R^{5a}R^{5b})]_mR^6$;

20 cada unidad R^{5a} y R^{5b} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_4 , lineal, ramificado, $-O^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; alquilo cíclico, y mezclas de los mismos; R^6 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido, anillo sustituido o no

sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; $-\text{OR}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$, R^7 es hidrógeno, un catión hidrosoluble, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o arilo sustituido o no sustituido; el subíndice m tiene un valor de 0 a 5. Sin embargo, el formulador no estará limitado por las iteraciones y ejemplos que aquí se ilustran.

A) Unidades R que incluyen grupos amino quirales en los que R^{4a} es hidrógeno, R^{5a} es hidrógeno y R^{5b} es metilo, estas unidades corresponden a la fórmula:

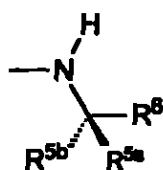


y la estereoquímica que se indica.

- i) Una primera iteración de esta modalidad de R es una amina que tiene un grupo R^6 que es un fenilo sustituido o no sustituido. Esta iteración incluye los siguientes ejemplos no restrictivos: (S)-1-metil-1-fenilmetilamino, (S)-1-metil-1-(4-fluorofenil)metilamino, (S)-1-metil-1-(4-metilfenil)metil-amino, (S)-1-metil-1-(4-metoxifenil)metilamino, (S)-1-metil-1-(2-aminofenil)metilamino, (S)-1-metil-1-(4-aminofenil)metilamino, y similares.

- ii) Una segunda iteración de esta modalidad de R es una amina que contiene un grupo R^6 que es un heteroarilo sustituido o no sustituido. Esta iteración incluye los siguientes ejemplos no restrictivos: (S)-1-metil-1-(piridin-2-il)metilamino, (S)-1-metil-1-(piridin-3-il)metilamino, (S)-1-metil-1-(piridin-4-il)metilamino, (S)-1-metil-1-(furan-2-il)metilamino, (S)-1-metil-1-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il)metilamino, y lo similar.
- iii) Una tercera iteración de esta modalidad de R es una amina que tiene un grupo R^6 que es un alquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido. Esta iteración incluye los siguientes ejemplos no restrictivos: (S)-1-metilpropilamino, (S)-1-metil-2-(metoxi)etilamino.

B) Unidades R que incluyen grupos amino quirales en las que R^{4a} es hidrógeno y R^{5a} y R^{5b} son alquilo C_1-C_4 , estas unidades corresponden a la fórmula:



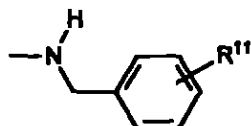
y la estereoquímica que se indica cuando R^{5a} , R^{5b} y R^6 no son iguales.

i) Una primera iteración de esta modalidad de R es una amina que no tiene centro quiral, cuyos ejemplos no restrictivos incluyen 1,1-dimetiletilamina, 1,1-dimetilbencilamina y similares.

5 ii) Una segunda iteración de esta modalidad de R es una amina que tiene un grupo R^6 que es un alquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido. Esta iteración incluye los siguientes ejemplos no restrictivos: (S)-1-metil-2-hidroxi-2-metilpropilamina, (S)-1-metil-2-hidroxi-2-metilbutilamina, y lo similar.

10

C) Unidades R que incluyen alquilenoarilo aminas en las que R^{4a} es hidrógeno, tanto R^{5a} como R^{5b} de R^{4b} son hidrógeno y R^6 es arilo sustituido o no sustituido, la unidad corresponde a la fórmula:



15

en donde R^{11} es hidrógeno o una "unidad sustituida" según se definió antes.

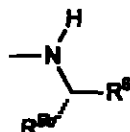
i) Una primera iteración de esta modalidad incluye los siguientes ejemplos no restrictivos de unidades R: bencilamino, (2-aminofenil)metilamino; (4-

20

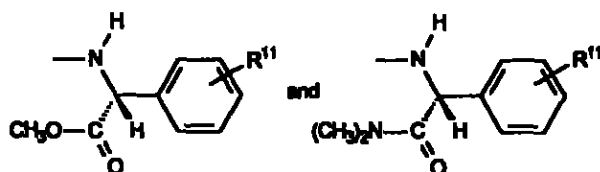
fluorofenil)metilamino, (4-metoxifenil)metilamino; (4-propansulfonilfenil)metilamino; y lo similar.

- i) Una segunda iteración de esta modalidad incluye los siguientes ejemplos no restrictivos de unidades R: (2-metilfenil)metilamino; (3-metilfenil)-metilamino; (4-metilfenil)metilamino; y similares.

- D) Unidades R que incluyen aminas en las que R^{4a} es hidrógeno, R^{4b} comprende R^{5a} que es igual a hidrógeno y R^{5b} que es igual a $-\text{CO}_2\text{R}^7$ o $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$; unidad que corresponde a la fórmula:

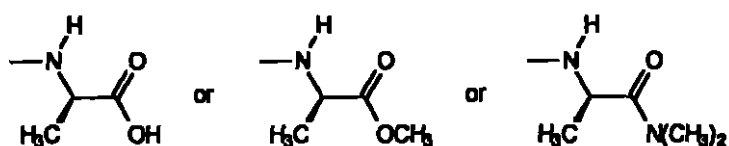


- i) Una primera iteración de esta modalidad de R es una amina que tiene un grupo R^6 que es un fenilo sustituido o sin sustituir. Esta iteración incluye los siguientes ejemplos no restrictivos:



en donde R^{11} es hidrógeno o un "substituto" según lo definido antes.

- 5 ii) Una segunda iteración de esta modalidad de R es una amina que contiene un grupo R^6 que es un alquilo sustituido o sin sustituir. Esta iteración incluye los siguientes ejemplos no restrictivos:



10

Las unidades R^1 se seleccionan entre:

- a) arilo sustituido o no sustituido; o
- b) heteroarilo sustituido o no sustituido.

15 La primera modalidad de unidades R^1 incluye unidades fenilo sustituidas con halógeno, cuyos ejemplos no restrictivos incluyen 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 4-clorofenilo, y otras similares.

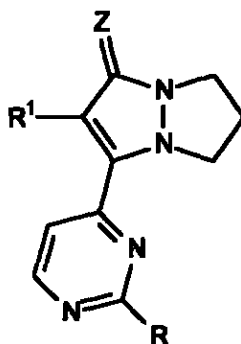
Cada unidad R^2 se selecciona de manera independiente se selecciona del grupo consiste de:

- a) hidrógeno,
- 20 b) $-(CH_2)_jO(CH_2)_nR^6$;
- c) $-(CH_2)_jNR^{9a}R^{9b}$;

- d) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$;
 e) $-(CH_2)_jOCO_2R^{10}$
 f) $-(CH_2)_jCON(R^{10})_2$;
 g) $-(CH_2)_jOCON(R^{10})_2$;
 5 h) dos unidades R^2 pueden unirse entre sí y formar una unidad carbonilo;
 i) y mezclas de los mismos;

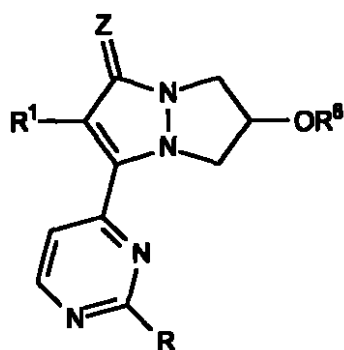
R^8 , R^{9a} , R^{9b} y R^{10} son independientemente hidrógeno, alquilo C_1 - C_4 , y mezclas de los mismos; R^{9a} y R^{9b} pueden unirse entre sí y formar
 10 un anillo carbocíclico o heterocíclico que consta de 3 a 7 átomos; dos unidades R^{10} pueden unirse entre sí y formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que tenga de 3 a 7 átomos; el subíndice j tiene un valor de 0 a 5, n de 0 a 5.

La primera modalidad de la presente se relaciona con
 15 unidades R^2 que incluyen esquemas que corresponden a la fórmula:



en donde cada unidad R^2 es hidrógeno.

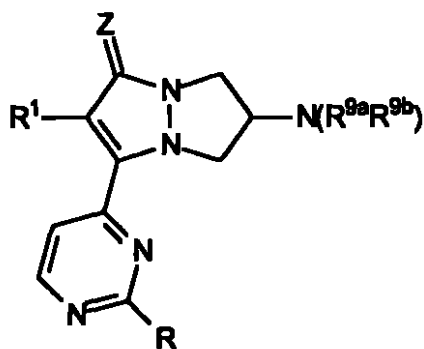
Una segunda modalidad se relaciona con estructuras que corresponden a la fórmula:



5

en donde R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

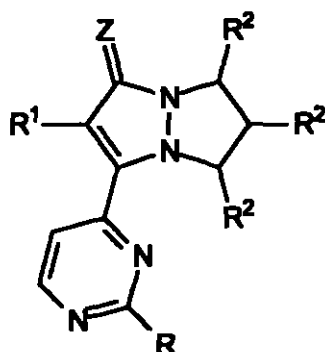
Una tercera modalidad se relaciona con estructuras que corresponden a la fórmula:



10

en donde R^{9ᵃ} y R^{9ᵇ} son independientemente hidrógeno o metilo, o bien R^{9ᵃ} y R^{9ᵇ} pueden unirse entre sí y formar un anillo piperidina o morfolina.

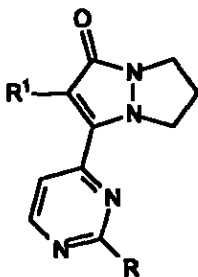
Una cuarta modalidad se relaciona con esquemas que corresponden a la fórmula:



en donde una unidad R^2 es $-\text{CO}_2R^{10}$ y las otras unidades R^2 son
 5 hidrógeno; una unidad R^{10} es hidrógeno o metilo.

Z es O, S, NR^{11} o NOR^{11} ; R^{11} es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$. La
 primera modalidad de la presente invención comprende unidades Z , que
 contienen átomos de oxígeno que dan lugar a 2- R^1 sustituidas-3-(2- R -
 sustituidas-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirazol[1,2a]pirazol-1-onas, la
 10 segunda modalidad comprende unidades Z que contienen átomos de
 azufre que dan lugar a 2- R^1 sustituidas-3-(2- R -sustituidas-pirimidin-4-il)-6,7-
 dihidro-5*H*-pirazol[1,2a]pirazol-1-tionas, y la tercera modalidad de la
 presente invención comprende unidades Z que contienen unidades NR^{11}
 que dan lugar a 2- R^1 sustituidas-3-(2- R -sustituidas-pirimidin-4-il)-6,7-
 15 dihidro-5*H*-pirazol[1,2a]pirazol-1-ilideneaminas y derivados de las mismas.

La primera categoría de compuestos inhibidores de liberación
 de citocinas inflamatorias según la presente invención, tienen la estructura
 general que corresponde a la fórmula:



en donde las unidades R son éteres que corresponden a la fórmula –OR³,
5 en las que R¹ y R³ se describen a continuación en el Cuadro I

CUADRO I

Núm.	R¹	R
1	4-fluorofenilo	fenoxi
2	4-fluorofenilo	2-fluorofenoxi
3	4-fluorofenilo	3-fluorofenoxi
4	4-fluorofenilo	4-fluorofenoxi
5	4-fluorofenilo	2,6-difluorofenoxi
6	4-fluorofenilo	2-cianofenoxi
7	4-fluorofenilo	3-cianofenoxi
8	4-fluorofenilo	2-trifluorometilfenoxi
9	4-fluorofenilo	4-trifluorometilfenoxi
10	4-fluorofenilo	N-metilpiperadín-4-ilo
11	4-fluorofenilo	4-metilfenoxi
12	4-fluorofenilo	2,4-dimetilfenoxi
13	4-fluorofenilo	3-N-acetilaminofenoxi
14	4-fluorofenilo	piran-4-ilo
15	4-fluorofenilo	4-metoxifenoxi
16	4-fluorofenilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo
17	2,4-difluorofenilo	fenoxi
18	2,4-difluorofenilo	2-fluorofenoxi
19	2,4-difluorofenilo	3-fluorofenoxi
20	2,4-difluorofenilo	4-fluorofenoxi

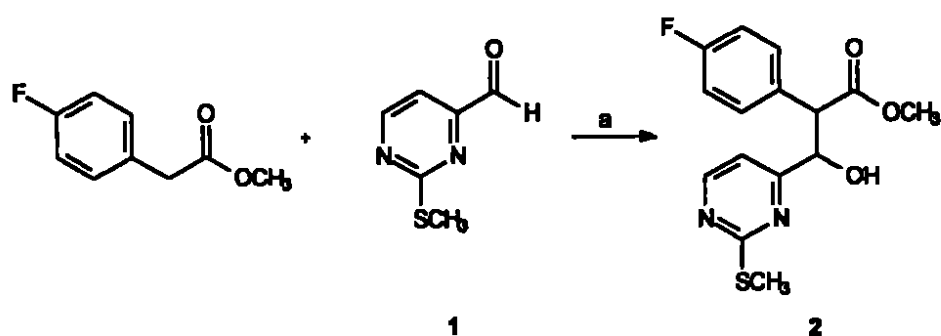
21	2,4-difluorofenilo	2,6-difluorofenoxi
22	2,4-difluorofenilo	2-cianofenoxi
23	2,4-difluorofenilo	3-cianofenoxi
24	2,4-difluorofenilo	2-trifluorometilfenoxi
25	2,4-difluorofenilo	4-trifluorometilfenoxi
26	2,4-difluorofenilo	N-metilpiperidin-4-ilo
27	2,4-difluorofenilo	4-metilfenoxi
28	2,4-difluorofenilo	2,4-dimetilfenoxi
29	2,4-difluorofenilo	3-N-acetilaminofenoxi
30	2,4-difluorofenilo	piran-4-iloxi
31	2,4-difluorofenilo	4-metoxifenoxi
32	2,4-difluorofenilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo
33	3-trifluorometilfenilo	fenoxi
34	3-trifluorometilfenilo	2-fluorofenoxi
35	3-trifluorometilfenilo	3-fluorofenoxi
36	3-trifluorometilfenilo	4-fluorofenoxi
37	3-trifluorometilfenilo	2,6-difluorofenoxi
38	3-trifluorometilfenilo	2-cianofenoxi
39	3-trifluorometilfenilo	3-cianofenoxi
40	3-trifluorometilfenilo	2-trifluorometilfenoxi
41	3-trifluorometilfenilo	4-trifluorometilfenoxi
42	3-trifluorometilfenilo	N-metilpiperadín-4-ilo
43	3-trifluorometilfenilo	4-metilfenoxi
44	3-trifluorometilfenilo	2,4-dimetilfenoxi
45	3-trifluorometilfenilo	3-N-acetilaminofenoxi
46	3-trifluorometilfenilo	piran-4-iloxi
47	3-trifluorometilfenilo	4-metoxifenoxi
48	3-trifluorometilfenilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo

Los análogos 1-48 y otros similares que constituyen esta categoría se pueden preparar adecuadamente mediante el procedimiento que se describe más adelante. En el siguiente ejemplo, R¹ es 4-
5 fluorofenilo, sin embargo, el formulador puede sustituirlo por cualquier materia prima que sea compatible con este procedimiento, entre otras,

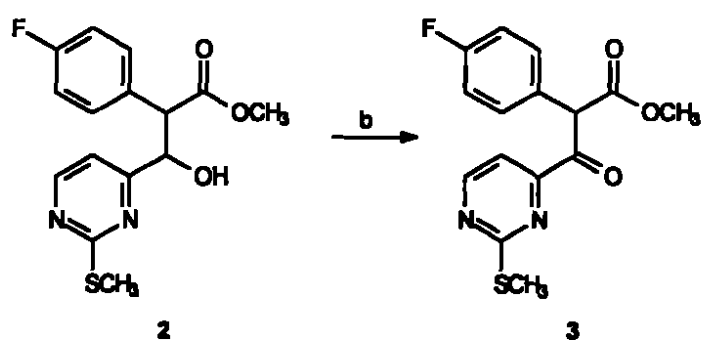
fenilacetato de metilo, 4-clorofenilacetato de metilo y 3-(trifluorometil)fenilacetato de metilo.

Esquema general para los intermediarios Tipo I

5



Reactivos y condiciones: (a) LDA, THF; -78°C , 1 h.



10 Reactivos y condiciones: (b) CrO_3 , CH_2Cl_2 ; ta (temperatura ambiente) 16 h.

EJEMPLO 1**Éster metílico del ácido 2-(4-fluorofenil)-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-3-oxo-propiónico (3)**

5 El siguiente es un procedimiento para la preparación de 2-metilsulfanil-pirimidin-4-carbaldehído, 1, adaptado a partir del procedimiento de H. Brederick y col., *Chem. Ber.*, 97, págs. 3407-3417 (1964), la cual se considera incorporada a esta descripción como referencia.

10 A un matraz de 3 bocas de 12 L en atmósfera inerte, se agregan N,N-dimetil-formamida dimetil acetilo (801g) y aldehído pirúvico dimetil acetal (779g). La mezcla se calienta a reflujo durante 18 horas a lo largo de las cuales la temperatura disminuye aproximadamente de 109°C a 80°C. La solución se enfría y se agrega metanol (4L) para disolver el
15 residuo crudo. Luego la solución se enfría a 20°C y se adiciona tiourea (892g, 11.7 moles). Después de que la mezcla se mantiene en agitación durante aproximadamente 15 minutos, se adiciona metóxido de sodio (741g, 13.7 moles) en 4 porciones iguales, en el transcurso de 1 hora, mientras que la temperatura de la solución se mantiene en el intervalo de
20 18 – 28°C. La mezcla se mantiene en agitación durante 5 horas a temperatura ambiente, se enfría a 20°C, se adiciona yoduro de metilo (2kg) en el transcurso de 1.25 horas y se mantiene la temperatura de

reacción en el intervalo de 17 – 29°C. La agitación se mantiene durante 18 horas a temperatura ambiente. El metanol y el yoduro de metilo sin reaccionar se eliminan al calentar la solución a 35°C @ 40 torr y se obtienen aproximadamente 4.46kg de un residuo de color oscuro que se reparte entre 14L de agua y 5L de acetato de etilo. La fracción acuosa se extrae por segunda vez con acetato de etilo, las fases orgánicas se combinan y se concentran al vacío hasta obtener 685g de un aceite que se purifica por medio de sílice y se producen 522g de 4-dimetoximetil-2-metilsulfanil-pirimidina.

El dimetil acetal así obtenido se hidroliza para obtener el aldehído libre calentando a 60°C durante 3 horas en HCl 1 M. La extracción con acetato de etilo en medio neutro produce 347g del producto crudo que se purifica por medio de sílice y se obtienen 401g de 2-metilsulfanil-pirimidin-4-carbaldehído, 1.

Preparación de éster metílico del ácido 2-(4-fluorofenil)-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-3-hidroxi-propiónico (2): A una solución en frío (-78°C) diisopropilamida de litio (21.4mL de solución 2M en THF, 42.8 mmoles) en THF (70mL) se le agrega gota a gota una solución de 4-fluorofenil-acetato de metilo (6.0g, 35.7 mmoles) en THF (30mL). La solución se mantiene en agitación durante 1 hora a -78°C y después gota a gota se adiciona a la mezcla de reacción una solución de 2-metilsulfanil-pirimidin-4-carbaldehído, 1, (6.0g, 39.3mmoles) en THF (30mL). La

agitación se mantiene durante 45 minutos más a -78°C , después la reacción se interrumpe vertiendo la solución de reacción en una solución acuosa de NH_4Cl saturada. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran al vacío. El residuo crudo se purifica por medio de sílice (33%EtOAc/hexanos) y se obtienen 8.7g (76%) del producto deseado como mezcla (1:1) de diastereómeros.

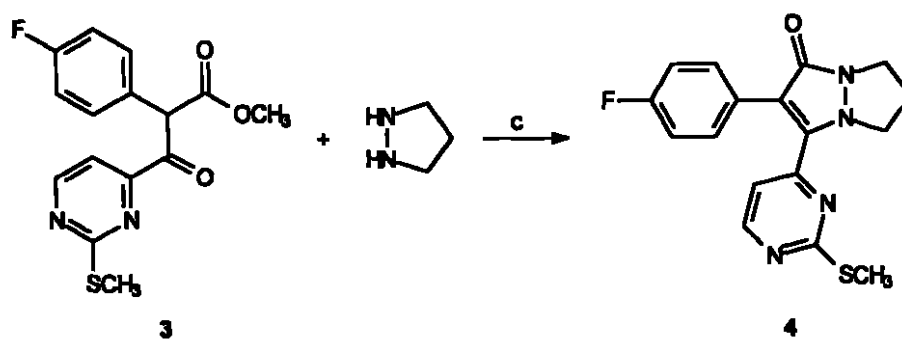
Preparación de éster metílico del ácido 2-(4-fluorofenil)-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-3-oxo-propiónico (3): A una suspensión de CrO_3 en CH_2Cl_2 (300mL) se le adiciona piridina. La mezcla se agita vigorosamente durante 1 hora a temperatura ambiente. Una solución del éster metílico del ácido 2-(4-fluorofenil)-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-3-hidroxipropiónico crudo, 2, preparado antes, en CH_2Cl_2 (50mL) se adiciona gota a gota a la suspensión de cromo. La mezcla de reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluye con éter (1L) y se filtra a través de una capa de Celite. El filtrado se concentra al vacío y el residuo resultante se purifica por medio de sílice (25% EtOAc/hexanos) y se obtienen 3.7g (43% de rendimiento) del producto esperado que se presenta como un sólido amarillo.

El siguiente ejemplo se relaciona con la formación de sistemas de anillos 6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona utilizando

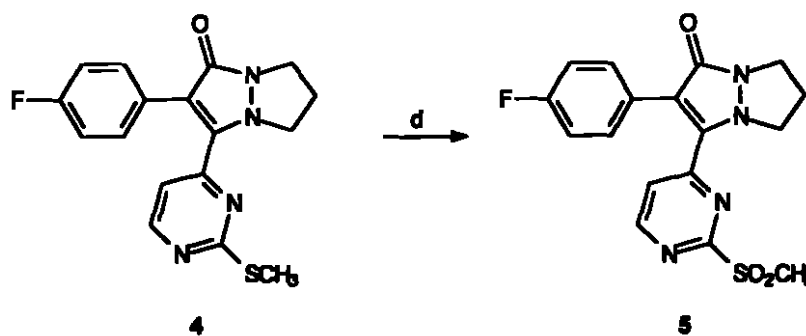
pirazolidina, sin embargo el formulador podría utilizar reactivos de hidrazina cíclica sustituida para llegar a otras estructuras que tengan unidades de anillo R² que no sean hidrógeno, entre otras, 3-metilpirazolidina.

5

Estructura general para los intermediarios Tipo II



Reactivos y condiciones: (c) piridina; 90°C, 16h.



10

Reactivos y condiciones: (d) Oxona[®], MeOH/THF/H₂O; ta 1h.

EJEMPLO 2**2-(4-Fluorofenil)-3-(2-metansulfonil-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona (5)**

Preparación de 2-(4-fluorofenil)-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona (4): A una solución de pirazolidina (7.8g, 54.16mmoles) en piridina (100mL) se le adiciona éster metílico del ácido 2-(4-fluorofenil)-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-3-oxo-propiónico, 3, (11.5g, 36.1mmoles). La mezcla de reacción se calienta a 90°C durante 16 horas. El disolvente se elimina al vacío y el residuo resultante se purifica por medio de sílice (100% EtOAc y después 10% MeOH/EtOAc) y se obtienen 3.9g (37% de rendimiento) del producto esperado que se presenta como un sólido amarillo.

Preparación de 2-(4-fluorofenil)-3-(2-metansulfonil-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona (5): A una solución de 2-(4-fluorofenil)-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona, 4, (1.3g, 3.8mmoles) en THF:metanol (56mL de una mezcla 1:1) se le adiciona gota a gota una solución de Oxone® (peroximonosulfato de potasio) (9.34g, 15.2mmoles) en agua (42mL). La reacción se mantiene en agitación 1 hora a temperatura ambiente, se diluye con NaHCO₃ acuoso y se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan y se concentran al vacío, se

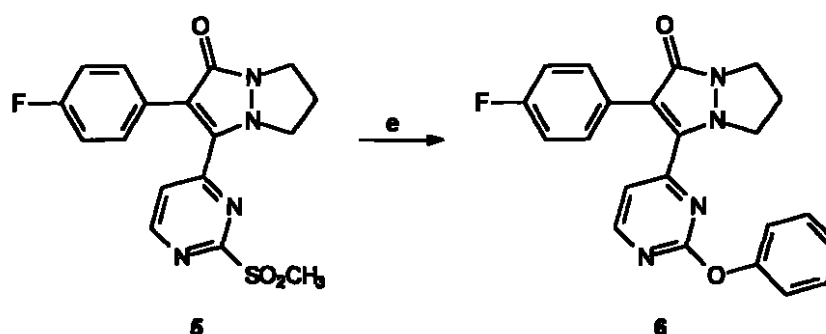
obtiene el producto esperado crudo, que se utiliza sin someterlo a purificación adicional.

El siguiente es un procedimiento en el que se pueden utilizar los compuestos intermedios Tipo II para la preparación de los inhibidores de liberación de citocinas inflamatorias de la Categoría I.

EJEMPLO 3

2-(4-Fluorofenil)-3-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol-[1,2-a]pirazol-1-ona (6)

10



Reactivos y condiciones: (e) fenol, NaH, THF, 1.5h ta.

Preparación de 2-(4-fluorofenil)-3-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol-[1,2-a]pirazol-1-ona (6): A una solución de fenol (0.66g, 7.08 mmoles) en THF (5mL) se le adiciona NaH (0.24g, 5.91 mmoles) y luego una solución del producto crudo 2-(4-fluorofenil)-3-(2-metansulfonil-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona, preparado antes (0.25g, 0.67mmoles), en THF (2mL). La mezcla de

reacción se mantiene en agitación durante 1.5 horas a temperatura ambiente, se diluye con NaHCO_3 acuoso y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan en MgSO_4 , y se concentran al vacío para dar el producto crudo que se purifica por medio de sílice (100% EtOAc y luego 10% MeOH/EtOAc) y se obtienen 0.35g (38% de rendimiento) del producto esperado que se presenta como un sólido amarillo. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 2H), 7.40 (ddd, J = 5.4, 5.4 Hz, 2H), 7.35-7.22 (m, 3H), 7.10 (dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.59 (dt, J = 7.2, 7.2 Hz, 2H); HRMS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{FN}_4\text{O}_2$ ($M + \text{H}$) $^+$ 389.1414; encontrado 389.1407. Este compuesto corresponde al análogo 1 del Cuadro I.

Los siguientes compuestos comprendidos en la primera modalidad de la Categoría I, se pueden preparar mediante el procedimiento antes descrito.

N-(3-{4-[2-(4-Fluoro-fenil)-3-oxo-6,7-dihidro-3H,5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ilo]-pirimidin-2-iloxi}-fenil)-acetamida; ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.11 (s, 1H), 8.66 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 4H), 7.17 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 5.1 Hz, 6.92-6.80 (m, 1H), 3.84 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.06 (s, 3H); HRMS calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_3$ ($M + \text{H}$) $^+$ 446.1628; encontrado 446.1606.

2-(4-Fluorofenil)-3-[2-(2,4-dimetilfenoxi)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirazol-[1,2-*a*]pirazol-1-ona; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (dd, *J* = 5.4, 1.5 Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.14-7.00 (m, 5H), 6.88 (dd, *J* = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.59 (dt, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); HRMS calculado para C₂₄H₂₁FN₄O₂ (M + H)⁺ 417.1727; encontrado 417.1727.

2-(2,4-Difluorofenil)-3-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirazol-[1,2-*a*]pirazol-1-ona; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.60-7.46 (m, 3H), 7.33 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.01 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.91-6.83 (m, 2H), 4.09 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.92 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.59 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H); MS (M + H)⁺ 407.2.

2-(4-Fluorofenil)-3-[2-(4-fluorofenoxi)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirazol-[1,2-*a*]pirazol-1-ona; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.7, 5.4 Hz, 2H), 7.21-7.10 (m, 5H), 6.91 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.42-4.35 (m, 2H), 4.10-4.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.71 (dt, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 2H); MS (M + H)⁺ 406.9.

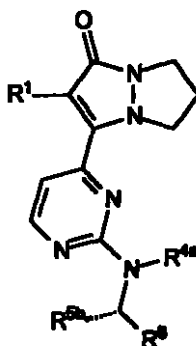
2-(4-Fluorofenil)-3-[2-(2,6-difluorofenoxi)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirazol-[1,2-*a*]pirazol-1-ona; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.7, 5.4 Hz, 2H), 7.15-7.07 (m, 5H), 6.98 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.31 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.09 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.70 (dt, *J* = 8.2, 8.2 Hz, 2H); MS (M + H)⁺ 425.2.

2-(4-Fluorofenil)-3-[2-(2-fluorofenoxi)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-
 5*H*-pirazol-[1,2-*a*]pirazol-1-ona; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.51 (d, J =
 5.1 Hz, 1H), 7.41-7.23 (m, 6H), 7.11 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 5.1 Hz,
 1H), 4.27 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.66 (dt, J = 8.2, 8.2
 5 Hz, 2H); MS ($M + H$) $^+$ 407.2.

2-(4-Fluorofenil)-3-[2-(3-fluorofenoxi)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-
 5*H*-pirazol-[1,2-*a*]pirazol-1-ona; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (d, J =
 5.1 Hz, 1H), 7.49-7.38 (m, 3H), 7.11 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.04-6.98 (m, 3H),
 10 6.94 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 6.9 Hz, 2H),
 2.66 (dt, J = 6.9, 6.9 Hz, 2H); MS ($M + H$) $^+$ 406.9.

Una segunda modalidad de los compuestos inhibidores de
 liberación de citocinas inflamatorias de Categoría I, según la presente
 invención, tiene la estructura general que corresponde a la fórmula:

15



en donde las unidades R son aminas que corresponden a la fórmula –
 NR^{4a}[CHR^{5b}]R⁵ y R¹, R^{4a}, R^{5b} y R⁵ se describen a continuación en el Cuadro

II. La estereoquímica de R^{5b} es la configuración que se presenta cuando R^{5b} o R⁶ no son hidrógeno.

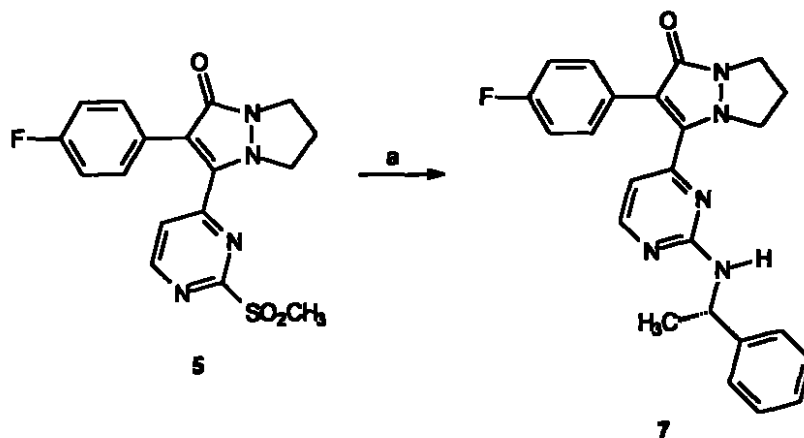
CUADRO II

Núm.	R ¹	R ^{4a}	R ^{5b}	R ⁶
49	4-fluorofenilo	H	H	fenilo
50	4-fluorofenilo	H	H	4-fluorofenilo
51	4-fluorofenilo	H	H	2-aminofenilo
52	4-fluorofenilo	H	H	2-metilfenilo
53	4-fluorofenilo	H	H	4-metilfenilo
54	4-fluorofenilo	H	H	4-metoxifenilo
55	4-fluorofenilo	H	H	4-(propansulfonil)fenilo
56	4-fluorofenilo	H	H	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo
57	4-fluorofenilo	H	H	piridin-2-ilo
58	4-fluorofenilo	H	H	piridin-3-ilo
59	4-fluorofenilo	H	metilo	fenilo
60	4-fluorofenilo	H	metilo	4-fluorofenilo
61	4-fluorofenilo	H	metilo	2-aminofenilo
62	4-fluorofenilo	H	metilo	2-metilfenilo
63	4-fluorofenilo	H	metilo	4-metilfenilo
64	4-fluorofenilo	H	metilo	4-metoxifenilo
65	4-fluorofenilo	H	metilo	4-(propansulfonil)fenilo
66	4-fluorofenilo	H	metilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo
67	4-fluorofenilo	H	metilo	piridin-2-ilo
68	4-fluorofenilo	H	metilo	piridin-3-ilo
69	4-fluorofenilo	H	H	H
70	4-fluorofenilo	H	H	metilo
71	4-fluorofenilo	H	H	etilo
72	4-fluorofenilo	H	H	vinilo
73	4-fluorofenilo	H	H	ciclopropilo
74	4-fluorofenilo	H	H	ciclohexilo
75	4-fluorofenilo	H	H	metoximetilo
76	4-fluorofenilo	H	H	metoxietilo
77	4-fluorofenilo	H	H	1-hidroxil-1-metiletilo
78	4-fluorofenilo	H	H	-CO ₂ H
79	4-fluorofenilo	H	metilo	H

80	4-fluorofenilo	H	metilo	metilo
81	4-fluorofenilo	H	metilo	etilo
82	4-fluorofenilo	H	metilo	vinilo
83	4-fluorofenilo	H	metilo	ciclopropilo
84	4-fluorofenilo	H	metilo	ciclohexilo
85	4-fluorofenilo	H	metilo	metoximetilo
86	4-fluorofenilo	H	metilo	metoxietilo
87	4-fluorofenilo	H	metilo	1-hidroxi-1-metiletilo
88	4-fluorofenilo	H	metilo	-CO ₂ H
89	3-trifluorometilfenilo	H	metilo	fenilo
90	3-trifluorometilfenilo	H	metilo	4-fluorofenilo
91	3-trifluorometilfenilo	H	metilo	2-aminofenilo
92	3-trifluorometilfenilo	H	metilo	2-metilfenilo
93	3-trifluorometilfenilo	H	metilo	4-metilfenilo
94	3-trifluorometilfenilo	H	metilo	4-metoxifenilo
95	3-trifluorometilfenilo	H	metilo	4-(propanosulfonyl)fenilo
96	3-trifluorometilfenilo	H	metilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo
97	3-trifluorometilfenilo	H	metilo	piridin-2-ilo
98	3-trifluorometilfenilo	H	metilo	piridin-3-ilo
99	3-trifluorometilfenilo	H	metilo	H
100	3-trifluorometilfenilo	H	metilo	metilo
101	3-trifluorometilfenilo	H	metilo	etilo
102	3-trifluorometilfenilo	H	metilo	vinilo
103	3-trifluorometilfenilo	H	metilo	ciclopropilo
104	3-trifluorometilfenilo	H	metilo	ciclohexilo
105	3-trifluorometilfenilo	H	metilo	metoximetilo
106	3-trifluorometilfenilo	H	metilo	metoxietilo
107	3-trifluorometilfenilo	H	metilo	1-hidroxi-1-metiletilo
108	3-trifluorometilfenilo	H	metilo	-CO ₂ H

Utilizando intermedios como el compuesto 5, se pueden preparar adecuadamente los análogos 49-108 y otros que se incluyen en la descripción de esta categoría, mediante el procedimiento señalado más adelante. En el siguiente ejemplo, R¹ es 4-fluorofenilo, sin embargo, puede

adecuadamente sustituirlo por cualquier materia prima que sea compatible con este procedimiento, entre otras, fenilacetato de metilo, 4-clorofenilacetato de metilo y 3-(trifluorometil)fenilacetato de metilo.



5

7

Reactivos y condiciones: (a) (S)-(-)-α-metilbencilamina, tolueno, 140°C, 12h.

EJEMPLO 4

2-(4-Fluorofenil)-3-[2-(S)-(1-feniletilamino)pirimidin-4-ilo]-6,7-dihidro-5H-

10

pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona (7)

Preparación de 2-(4-fluorofenil)-3-[2-(S)-(1-

feniletilamino)pirimidin-4-ilo]-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-

ona (7): Una solución del 2-(4-fluorofenil)-3-(2-metansulfonil-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona, 5 crudo preparado antes (0.86g,

15 2.3 mmoles) y (S)-(-)-α-metilbencilamina (10.5mL, 81.6 mmoles) se

disuelve en tolueno (18 mL). La mezcla resultante se calienta a 140 °C

durante 12 horas, se enfría a temperatura ambiente y el disolvente se

elimina *al vacío*. El residuo resultante se purifica por medio de sílice

(EtOAc/hexanos, 1:1) para dar el producto esperado que es el análogo 59 del Cuadro II. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 7H), 7.04 (ddd, $J = 9.0, 6.9, 2.1$ Hz, 2H), 6.39 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.68 (bd s, 1H), 5.10 (m, 1H), 3.97 (dt, $J = 7.5, 7.5, 7.5$ Hz, 2H), 2.45 (bd s, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.60 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H); HRMS calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}$ ($M + H$) $^+$ 416.1887; encontrado 416.1897.

Los siguientes compuestos comprendidos en la segunda modalidad de la Categoría I se pueden preparar mediante el procedimiento descrito antes.

10 2-(4-Fluorofenil)-3-[2-(N'-metil-N'-fenilhidrazin)-pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.4, 5.4$ Hz, 2H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.06 (dd, $J = 8.4, 8.4$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.85 (t, 7.8 Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.00 (t, $J = 6.9$ Hz, 4H), 3.39 (s, 3H), 2.48-2.33 (m, 15 2H); MS ($M + H$) $^+$ 417.2.

Éster metílico del ácido (*R*)-{4-[2-(4-fluorofenil)-3-oxo-6,7-dihidro-3H,5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-fenilacético; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 7.54-7.24 (m, 7H), 7.04 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.47 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.65-5.58 (m, 2H), 4.05-4.00 (m, 20 2H), 3.79 (s, 3H), 3.78-3.68 (m, 2H), 1.67 (m, 2H); MS ($M + H$) $^+$ 460.0.

2-(4-Fluorofenil)-3-(2-bencilaminopirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (d, $J = 4.5$

Hz, 1H), 7.45-7.29 (m, 9H), 7.06 (dd, $J = 9.0, 8.4$ Hz, 2H), 6.47 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.04 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.80-3.65 (m, 2H), 2.65-2.52 (m, 2H); MS (M + H)⁺ 402.1.

2-(4-Fluorofenil)-3-[2-(1-(S)-metiletilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, $J = 4.8$ Hz, 7.46-7.40 (m, 2H), 7.05 (dt, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 2H), 6.38 (dd, $J = 4.8, 3.0$ Hz, 1H), 5.11 (bd s, 1H), 4.13-3.96 (m, 5H), 2.73 (dt, $J = 6.9, 6.9$ Hz, 2H), 1.66-1.55 (m, 2H), 1.24 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); HRMS calculado para C₂₀H₂₂FN₅O (M + H)⁺ 368.1886; encontrado 386.1880.

2-(4-Fluorofenil)-3-[2-(alilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 9.0, 5.4$ Hz, 2H), 7.05 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.43 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.00 (dddd, $J = 7.2, 7.2, 7.2, 5.1$ Hz, 1H), 5.45 (bd s, 1H), 5.28 (dd, $J = 17.1, 1.5$ Hz, 1H), 5.20 (dd, $J = 10.2, 1.5$ Hz, 1H), 4.13-4.04 (m, 6H), 2.71 (dt, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 2H); HRMS calculado para C₁₉H₁₈FN₅O (M + H)⁺ 352.1573; encontrado 352.1582.

2-(4-Fluorofenil)-3-[2-[1-(S)-(4-metilfenil)etilamino]pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.7, 5.7$ Hz, 2H), 7.28-7.27 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.04 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.41 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.02-3.96 (m, 4H), 2.52-2.45 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.60 (d, J

= 6.9 Hz, 3H); HRMS calculado para $C_{25}H_{24}FN_5O$ ($M + H$)⁺ 430.2043; encontrado 430.2057.

2-(4-Fluorofenil)-3-[2-(1-(*S*)-ciclohexil-etilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirazol[1,2-*a*]pirazol-1-ona; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 9.0, 5.7 Hz, 2H), 7.05 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.37 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.12 (bd s, 1H), 4.14-4.02 (m, 4H), 3.99-3.92 (m, 1H), 2.73 (dt, *J* = 6.9, 6.9 Hz, 2H), 1.88-1.63 (m, 4H), 1.54-1.40 (m, 1H), 1.28-1.03 (m, 6H), 1.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); HRMS calculado para $C_{24}H_{23}FN_5O$ ($M + H$)⁺ 421.2279; encontrado 421.2264.

10 2-(4-Fluorofenil)-3-[2-(1-(*R*)-feniletilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirazol[1,2-*a*]pirazol-1-ona; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.43-7.23 (m, 7H), 7.05 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.43 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.16-3.94 (m, 2H), 2.58-2.38 (m, 2H), 1.63 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); MS ($M + H$)⁺ 416.0.

15 2-(4-Fluorofenil)-3-[2-(*ter*-butilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirazol[1,2-*a*]pirazol-1-ona; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 6.9, 3.3 Hz, 2H), 7.08 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 6.45 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.12-4.02 (m, 4H), 2.77 (dt, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H); MS ($M + H$)⁺ 368.1

20 2-(4-Fluorofenil)-3-[2-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirazol[1,2-*a*]pirazol-1-ona; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (m, 1H), 7.40 (dd, *J* = 9.0, 5.7 Hz, 2H),

7.10 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.55 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.24–4.10 (m, 5H), 2.83 (dt, $J = 8.4, 8.4$ Hz, 2H), 1.51–1.36 (m, 9H); MS (M + H)⁺ 398.1.

2-(4-Fluorofenil)-3-[(2-ciclopropilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirazol[1,2-*a*]pirazol-1-ona; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (m, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.7, 5.4$ Hz, 2H), 7.12 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.52 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.15 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.88–2.81 (m, 1H), 2.77 (dt, $J = 8.4, 8.4$ Hz, 2H), 0.93–0.87 (m, 2H), 0.71–0.66 (m, 2H); MS (M + H)⁺ 352.0.

2-(4-Fluorofenil)-3-[(2-ciclopropilmetil)aminopirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirazol[1,2-*a*]pirazol-1-ona; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.7, 5.4$ Hz, 2H), 7.07 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.41 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.55 (bd s, 1H), 4.15–4.05 (m, 4H), 3.31 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.78 (dt, $J = 6.9, 6.9$ Hz, 2H), 1.18 (m, 1H), 0.60 (m, 2H), 0.30 (m, 2H); MS (M + H)⁺ 366.0.

2-(4-Fluorofenil)-3-[(2-metoxietilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirazol[1,2-*a*]pirazol-1-ona; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.7, 5.7$ Hz, 2H), 7.06 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.42 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.20–4.03 (m, 4H), 3.68–3.41 (m, 4H), 3.42 (s, 3H), 2.74 (dt, $J = 6.9, 6.9$ Hz, 2H); MS (M + H)⁺ 370.0.

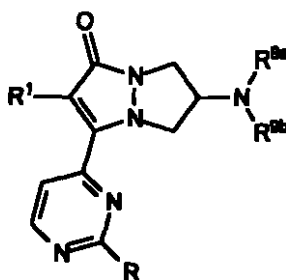
2-(4-Fluorofenil)-3-[2-(2-metoxi-1-(*S*)-metiletilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirazol[1,2-*a*]pirazol-1-ona; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.1, 5.4$ Hz, 2H), 7.04 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.39 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.26 (m, 1H),

4.13 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.06 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.72 (dt, J = 6.9, 6.9 Hz, 2H), 1.30 (s, 3H); MS (M + H)⁺ 384.0.

2-(4-Fluorofenil)-3-{2-[1-(S)-(4-fluorofenil)etilamino]pirimidin-4-ilo}-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)
 5 δ 8.10 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 7.8, 5.1 Hz, 2H), 7.07 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 6.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.18-3.98 (m, 2H), 2.61-2.45 (m, 2H), 1.64 (d, J = 6.9 Hz, 3H); MS (M + H)⁺ 433.9.

2-(4-Fluorofenil)-3-{2-[(piridin-3-ilmetil)amino]pirimidin-4-il}-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona; ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO)
 10 δ 8.69-8.51 (m, 2H), 8.22 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.42 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 2H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.04 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.77 (bd s, 1H), 4.69 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.80 (m, 2H), 2.62 (dt, J = 8.7, 8.7 Hz, 2H); MS (M + H)⁺ 403.1.

La segunda categoría de compuestos inhibidores de
 15 liberación de citocinas inflamatorias según la presente invención tienen el
 . esquema general que corresponde a la fórmula:



en donde las unidades R son éteres que corresponden a la fórmula –OR^a y R^a y R^b se unen entre sí y forman un anillo tal como se describe más adelante en el Cuadro III.

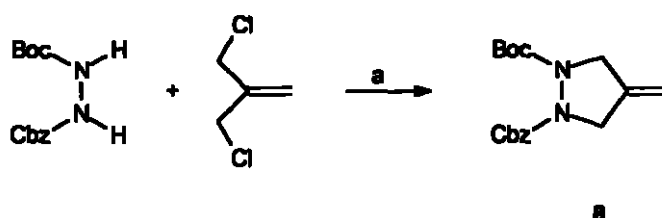
5 CUADRO III

Núm.	R ^a	R ^b	Anillo R ^a /R ^b
109	4-fluorofenilo	fenoxi	morfolinilo
110	4-fluorofenilo	2-fluorofenoxi	morfolinilo
111	4-fluorofenilo	3-fluorofenoxi	morfolinilo
112	4-fluorofenilo	4-fluorofenoxi	morfolinilo
113	4-fluorofenilo	2,6-difluorofenoxi	morfolinilo
114	4-fluorofenilo	2-cianofenoxi	morfolinilo
115	4-fluorofenilo	3-cianofenoxi	morfolinilo
116	4-fluorofenilo	2-trifluorometilfenoxi	morfolinilo
117	4-fluorofenilo	4-trifluorometilfenoxi	morfolinilo
118	4-fluorofenilo	2-metilfenoxi	morfolinilo
119	4-fluorofenilo	4-metilfenoxi	morfolinilo
120	4-fluorofenilo	2,4-dimetilfenoxi	morfolinilo
121	4-fluorofenilo	3-N-acetilaminofenoxi	morfolinilo
122	4-fluorofenilo	2-metoxifenoxi	morfolinilo
123	4-fluorofenilo	4-metoxifenoxi	morfolinilo
124	4-fluorofenilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo	morfolinilo
125	4-fluorofenilo	fenoxi	piperidin-1-ilo
126	4-fluorofenilo	2-fluorofenoxi	piperidin-1-ilo
127	4-fluorofenilo	3-fluorofenoxi	piperidin-1-ilo
128	4-fluorofenilo	4-fluorofenoxi	piperidin-1-ilo
129	4-fluorofenilo	2,6-difluorofenoxi	piperidin-1-ilo
130	4-fluorofenilo	2-cianofenoxi	piperidin-1-ilo
131	4-fluorofenilo	3-cianofenoxi	piperidin-1-ilo
132	4-fluorofenilo	2-trifluorometilfenoxi	piperidin-1-ilo
133	4-fluorofenilo	4-trifluorometilfenoxi	piperidin-1-ilo
134	4-fluorofenilo	2-metilfenoxi	piperidin-1-ilo
135	4-fluorofenilo	4-metilfenoxi	piperidin-1-ilo
136	4-fluorofenilo	2,4-dimetilfenoxi	piperidin-1-ilo
137	4-fluorofenilo	3-N-acetilaminofenoxi	piperidin-1-ilo

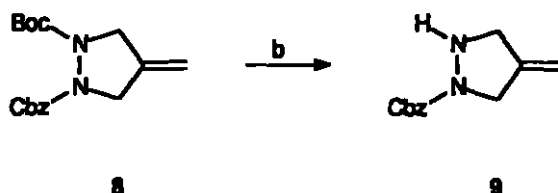
138	4-fluorofenilo	2-metoxifenoxi	piperidin-1-ilo
139	4-fluorofenilo	4-metoxifenoxi	piperidin-1-ilo
140	4-fluorofenilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo	piperidin-1-ilo
141	4-fluorofenilo	fenoxi	piperazin-1-ilo
142	4-fluorofenilo	2-fluorofenoxi	piperazin-1-ilo
143	4-fluorofenilo	3-fluorofenoxi	piperazin-1-ilo
144	4-fluorofenilo	4-fluorofenoxi	piperazin-1-ilo
145	4-fluorofenilo	2,6-difluorofenoxi	piperazin-1-ilo
146	4-fluorofenilo	2-cianofenoxi	piperazin-1-ilo
147	4-fluorofenilo	3-cianofenoxi	piperazin-1-ilo
148	4-fluorofenilo	2-trifluorometilfenoxi	piperazin-1-ilo
149	4-fluorofenilo	4-trifluorometilfenoxi	piperazin-1-ilo
150	4-fluorofenilo	2-metilfenoxi	piperazin-1-ilo
151	4-fluorofenilo	4-metilfenoxi	piperazin-1-ilo
152	4-fluorofenilo	2,4-dimetilfenoxi	piperazin-1-ilo
153	4-fluorofenilo	3-N-acetilaminofenoxi	piperazin-1-ilo
154	4-fluorofenilo	2-metoxifenoxi	piperazin-1-ilo
155	4-fluorofenilo	4-metoxifenoxi	piperazin-1-ilo
156	4-fluorofenilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo	piperazin-1-ilo
157	4-fluorofenilo	fenoxi	pirrolidin-1-ilo
158	4-fluorofenilo	2-fluorofenoxi	pirrolidin-1-ilo
159	4-fluorofenilo	3-fluorofenoxi	pirrolidin-1-ilo
160	4-fluorofenilo	4-fluorofenoxi	pirrolidin-1-ilo
161	4-fluorofenilo	2,6-difluorofenoxi	pirrolidin-1-ilo
162	4-fluorofenilo	2-cianofenoxi	pirrolidin-1-ilo
163	4-fluorofenilo	3-cianofenoxi	pirrolidin-1-ilo
164	4-fluorofenilo	2-trifluorometilfenoxi	pirrolidin-1-ilo
165	4-fluorofenilo	4-trifluorometilfenoxi	pirrolidin-1-ilo
166	4-fluorofenilo	2-metilfenoxi	pirrolidin-1-ilo
167	4-fluorofenilo	4-metilfenoxi	pirrolidin-1-ilo
167	4-fluorofenilo	2,4-dimetilfenoxi	pirrolidin-1-ilo
169	4-fluorofenilo	3-N-acetilaminofenoxi	pirrolidin-1-ilo
170	4-fluorofenilo	2-metoxifenoxi	pirrolidin-1-ilo
171	4-fluorofenilo	4-metoxifenoxi	pirrolidin-1-ilo
172	4-fluorofenilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo	pirrolidin-1-ilo

El siguiente es un esquema para la preparación de compuestos que pertenecen a la primera modalidad de la Categoría II según la presente invención. La primera etapa comprende la utilización de intermedios de Tipo III para introducir la unidad R¹ (en este ejemplo 4-fluorofenilo) a la molécula. En la siguiente secuencia se pueden usar cetonas intermedias como el compuesto 11 para introducir la unidad amino seleccionada en la posición -6 del sistema de anillos pirazol[1,2-*a*]pirazol-1-ona.

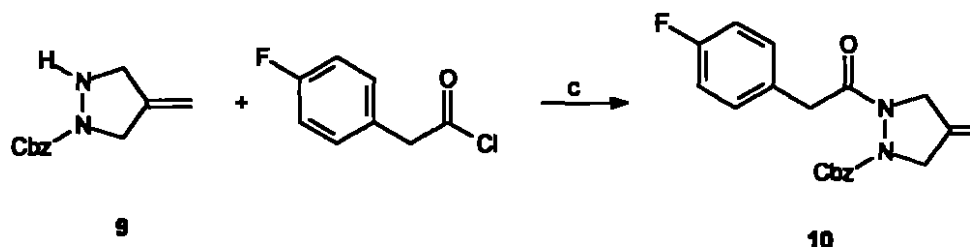
Esquema general para los intermediarios Tipo III



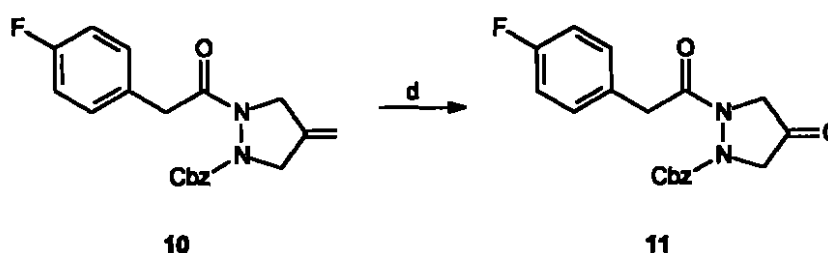
Reactivos y condiciones: (a) NaH, DMF, ta, 12h.



Reactivos y Condiciones: (b) SOCl_2 , MeOH, 0°C a t.a., 18h



Reactivos y condiciones: (c) NaOH, CH₂Cl₂/agua, ta. 18h.



5 Reactivos y Condiciones: (d) O₃, CH₂Cl₂, DMS; -78°C a ta. 18h.

EJEMPLO 5

Éster bencílico del ácido 2-[2-(4-fluorofenil)acetil]-4-oxo-pirazolidina-1-carboxílico (11)

10 Preparación del diéster 1-bencílico 2-ter-butílico del ácido 4-metilenpirazolidin-1,2-dicarboxílico (8): A una suspensión de NaH (3.81g, 95.4mmoles) en DMF (80mL) se le adiciona gota a gota una solución de N-Cbz-N'-Boc-hidrazina (12.1g, 45.4mmoles) en DMF (20mL). La mezcla de reacción se mantiene en agitación aproximadamente 20 minutos y gota a gota se adiciona 3-cloro-2-clorometil-propeno (5.8mL, 50mmoles) y la reacción se deja en agitación a temperatura ambiente hasta el término de la reacción según se confirma por TLC, esta se lleva a

15

cabo aproximadamente en 12 horas. La solución de reacción se reparte entre acetato de etilo y agua, la fase acuosa se extrae con disolvente varias veces más. Las fases orgánicas se combinan, se secan y se concentran para obtener el producto esperado que se presenta en forma de un aceite transparente que se usa sin purificación adicional.

Preparación del éster 1-bencílico del ácido 4-metilenpirazolidin-1-carboxílico (9): A una solución de diéster 1-bencílico 2-terbutílico del ácido 4-metilenpirazolidin-1,2-dicarboxílico, 8, (30g) crudo en metanol (300mL), se le adiciona gota a gota cloruro de tionilo a 0°C. La reacción se calienta a temperatura ambiente y se deja en agitación 18 horas más. La concentración de la reacción al vacío, proporciona un aceite de color amarillo que se cristaliza y se obtienen 23g (97% de rendimiento) del producto esperado que se presenta como sal de HCl.

Preparación de éster bencílico del ácido 2-[2-(4-fluorofenil)acetil]-4-metilenpirazolidin-1-carboxílico (10): Se disuelve hidróxido de sodio (0.12g, 3mmoles) en una solución de agua/cloruro de metileno 1:2 (30mL) mientras se agita vigorosamente, enseguida se adiciona a temperatura ambiente el éster 1-bencílico del ácido 4-metilenpirazolidin-1-carboxílico, 9, (0.62g, 2.8mmoles). Se adiciona cloruro de (4-fluorofenil)acetilo (0.39mL, 4.2mmoles) y la reacción se mantiene en agitación durante 18 horas después de las cuales la mezcla de reacción se diluye con agua (10mL) y se deja que las fases se separen. La fase

acuosa se extrae con cloruro de metileno, las fases orgánicas se combinan, se secan y se filtran. La concentración al vacío da el producto crudo, que se purifica por medio de sílice (acetato de etilo/hexano 1:3) y se obtienen 0.54g (62% de rendimiento) del producto esperado.

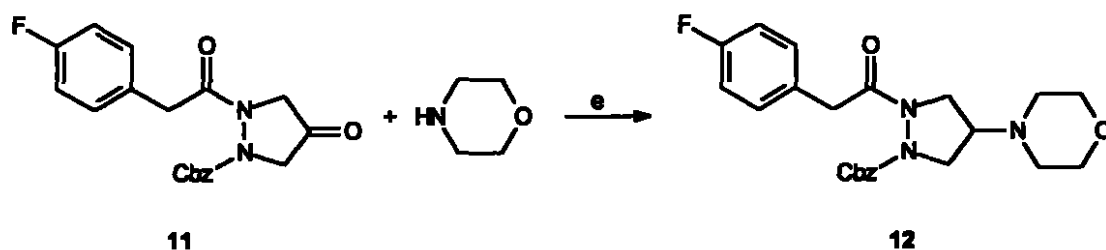
5 **Preparación del éster del ácido 2-[2-(4-fluorofenil)acetil]-4-oxo-pirazolidin-1-carboxílico (11):** Se burbujea gas ozono en una solución del éster del ácido 2-[2-(4-fluorofenil)-acetil]-4-metilen-pirazolidin-1-carboxílico, 10, (0.28g, 0.8mmoles) en cloruro de metileno (15mL) a – 78°C hasta que la solución obtiene una coloración azul. Se elimina la
10 fuente de ozono, se adiciona sulfóxido de dimetilo (0.23mL) y la solución de reacción se deja a la temperatura ambiente y se agita durante 18 horas. El disolvente se elimina al vacío y el aceite resultante se purifica por medio de sílice (acetato de etilo/hexano 1:3) y se obtienen 0.15g (53% de rendimiento) del producto esperado que se presenta como un aceite
15 transparente.

Los intermedios sintéticos de Tipo III, por ejemplo, el compuesto 11, se pueden usar como una plantilla para introducir la entidad con grupo amino en posición 6 tal como se describe a continuación en el ejemplo.

20

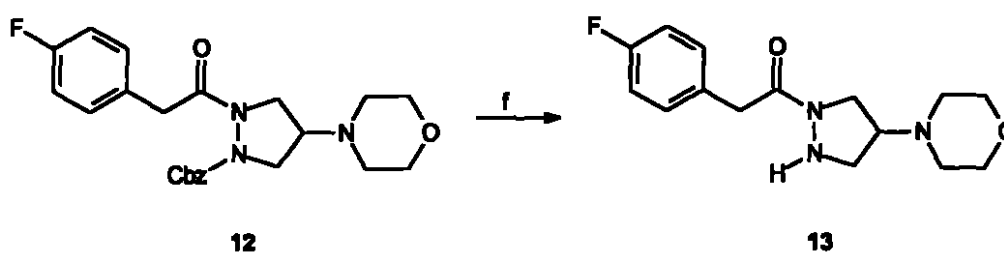
Esquema general para los intermedios Tipo IV

Introducción de una unidad 6-amino en el esquema de compuestos comprendidos en la primera modalidad de análogos de Categoría II.



5

Reactivos y condiciones: (e) $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$, HOAc, THF; ta.12h.



10

Reactivos y condiciones: (f) H_2 ; Pd/C, MeOH.

EJEMPLO 6

2-(4-Fluorofenil)-1-(4-morfolin-4-il-pirazolidin-1-il)-etanona (13)

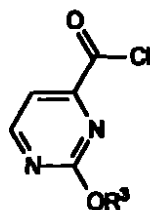
Preparación del éster bencílico del ácido 2-[2-(4-fluorofenil)acetil]-4-morfolin-4-il-pirazolidin-1-carboxílico (12): A una solución de éster bencílico del ácido 2-[2-(4-fluorofenil)acetil]-4-oxo-pirazolidin-1-carboxílico, 11, (0.14g, 0.4mmoles) y morfolina (0.038mL, 0.43 mmoles) en THF, se le adiciona a temperatura ambiente $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$

(0.125g, 0.6 mmoles) y HOAc (0.022mL, 0.4mmoles). La solución se mantiene en agitación 12 horas y luego se reparte entre éter dietílico y NaHCO₃. La fase acuosa se extrae varias veces con éter y las fases orgánicas se combinan, se secan y se concentran al vacío, después de lo cual se obtiene un aceite transparente que se vuelve a disolver en éter, se agrega un equivalente de HCl etéreo que da lugar a la formación de un sólido blanco. El sólido se recolecta por filtración; se aíslan 100mg (60% de rendimiento) del producto esperado en forma de clorhidrato.

Preparación de 2-(4-fluorofenil)-1-(4-morfolin-4-il-pirazolidin-1-il)-etanona (13): El clorhidrato del éster bencílico del ácido 2-[2-(4-fluorofenil)acetil]-4-morfolin-4-il-pirazolidin-1-carboxílico, **12**, (100mg, 0.2mmoles) se disuelve en metanol y se agrega Pd/C (5mg). Luego la solución se hidrogena en un aparato de hidrogenación Parr® durante 3 días, después de los cuales el catalizador se elimina por filtración y el filtrado se concentra al vacío. Se obtienen 55mg (81% de rendimiento) del producto esperado que se presenta como un sólido de color café.

Una vez que la unidad 6-amino seleccionada está en posición sobre la estructura 2-R¹-substituida-pirazol[1,2-*a*]pirazol-1-ona, los segmentos de los análogos finales que incluyen las unidades R seleccionadas, se pueden unir por medio de una etapa convergente de

síntesis. En esta etapa se utilizan compuestos intermediarios Tipo V que corresponden a la fórmula general:

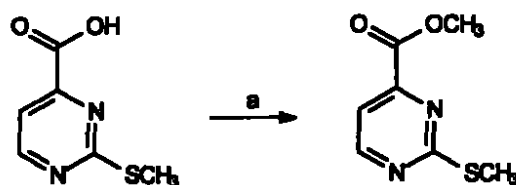


5

de ese modo al introducir en la estructura la unidad $-OR^3$ deseada, se pueden preparar los intermediarios Tipo V según el procedimiento señalado en el esquema que se presenta a continuación.

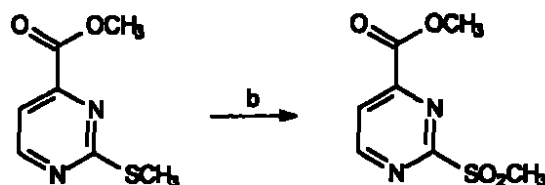
10

Esquema general para los intermedios Tipo V



14

Reactivos y condiciones: (a) $SOCl_2$, MeOH; ta 12h.

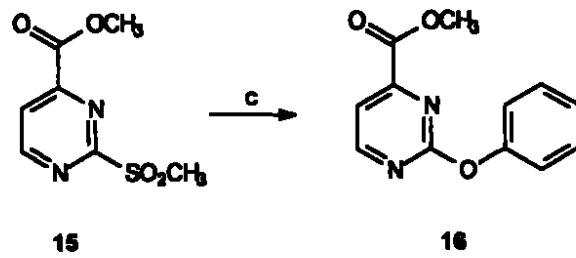


14

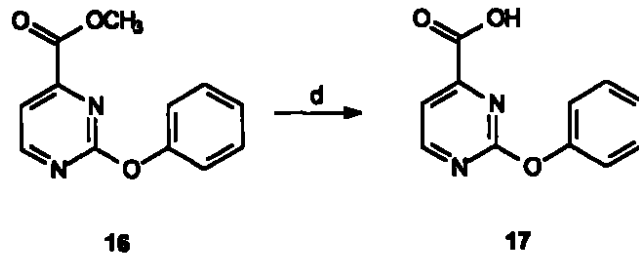
15

15

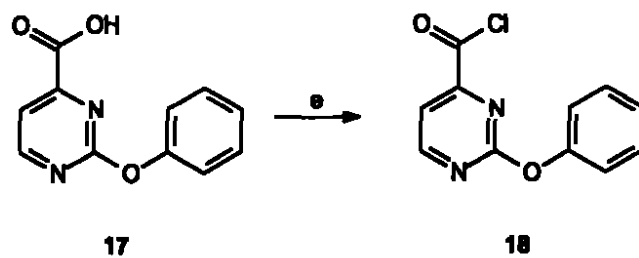
Reactivos y condiciones: (b) Oxone®, MeOH/THF/H₂O; ta 12h.



Reactivos y condiciones: (c) fenol, NaH, THF; ta 12h.



Reactivos y condiciones: (d) NaOH MeOH/H₂O; ta 1.5h.



Reactivos y condiciones: (e) cloruro de oxalilo, CH₂Cl₂/DMF; ta 2h.

EJEMPLO 7

Cloruro de 2-fenoxi-pirimidin-4-carbonilo (18)

Preparación del éster metílico del ácido 2-metilsulfanil-pirimidin-4-carboxílico (14): A una suspensión de ácido 2-metilsulfanil-pirimidin-4-carboxílico (15g, 88mmoles) en metanol (200mL) se le adiciona

gota a gota cloruro de tionilo (25mL). La solución se deja a temperatura ambiente y en agitación durante 12 horas. Después, la solución se concentra al vacío y el sólido amarillo que queda se mezcla con cloruro de metileno y se vuelve a concentrar. Se obtienen 19g (97% de rendimiento) de la sal en forma de clorhidrato del producto esperado, que se presenta como un sólido blanco.

Preparación del éster metílico del ácido 2-metansulfonil-pirimidin-4-carboxílico (15): Gota a gota se adiciona una solución acuosa (1 L) de Oxone® (211.7g, 344mmoles) a 0°C a una solución del éster metílico del ácido 2-metil-sulfanil-pirimidin-4-carboxílico, 14, (19g, 86.1 mmoles) en metanol/THF 1:1 (1 L). La solución de reacción se calienta hasta llegar a la temperatura ambiente y se mantiene en agitación durante 1.5 horas. La suspensión resultante se reparte entre cloruro de metileno y agua. La fase acuosa se alcaliniza mediante la adición de NaOH y se vuelve a extraer con disolvente. Las fases orgánicas combinadas se secan, se filtran y se concentran al vacío; se obtienen 18.4g del producto esperado que se presenta como un aceite de color amarillo.

Preparación del éster metílico del ácido 2-fenoxi-pirimidin-4-carboxílico (16): Se adiciona NaH (3.5g de una suspensión al 60%, 87.4 mmoles) a una solución de fenol (8.23g, 87.4mmoles) en THF (100mL), a temperatura ambiente. Se disuelve éster metílico del ácido 2-metansulfonil-pirimidin-4-carboxílico, 15, (6.3g, 29.1mmoles) en THF

(60mL) y se adiciona gota a gota a la solución de fenol. La reacción se deja en agitación durante 12 horas después de las cuales se interrumpe mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl . La fase acuosa se extrae con cloruro de metileno y las fases orgánicas combinadas se secan, se filtran y se concentran al vacío para dar un aceite crudo que se purifica por medio de sílice (acetato de etilo/hexano 2:3) y se obtienen 1.72g (25% de rendimiento) del producto esperado que se presenta como un sólido blanco.

Preparación del ácido 2-fenoxi-pirimidin-4-carboxílico

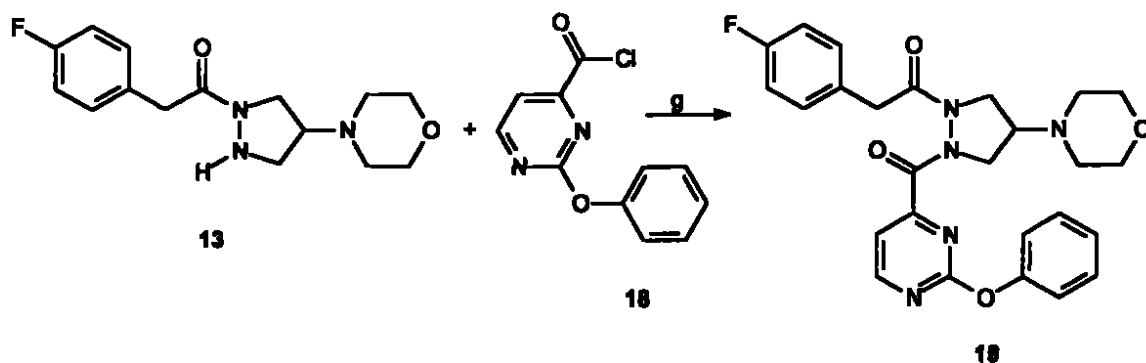
(17): A una solución de éster metílico del ácido 2-fenoxi-pirimidin-4-carboxílico, 16, (1.72g, 74.8mmoles) en metanol (50mL) se le adiciona una solución de NaOH al 50% (10mL), a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1.5 horas el disolvente se elimina al vacío y la fase acuosa restante se extrae con acetato de etilo. Después la fase acuosa se puede acidificar cuidadosamente con HCl concentrado y el sólido blanco que se forma se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan y se concentran al vacío para dar 0.95g (60% de rendimiento) del producto esperado que se presenta como un sólido blanco.

Preparación de cloruro de 2-fenoxi-pirimidin-4-carbonilo

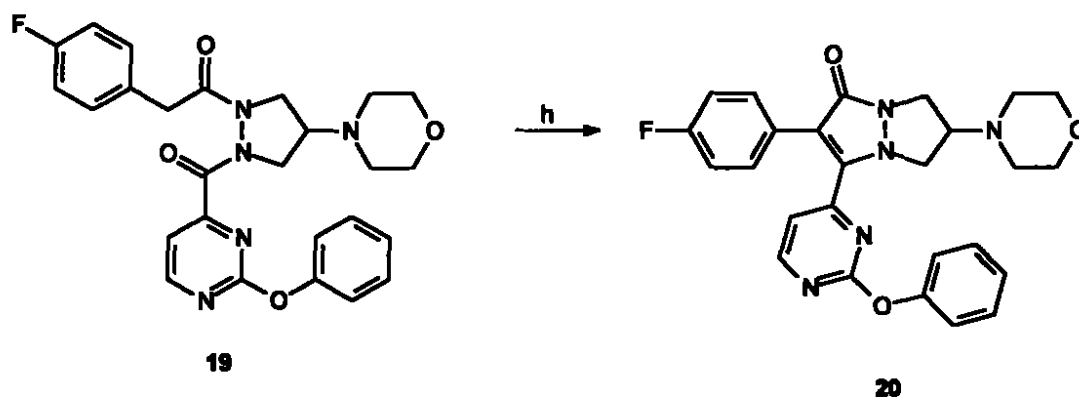
(18): A una solución de ácido 2-fenoxi-pirimidin-4-carboxílico, 17, (0.19g, 0.89mmoles) en cloruro de metileno (10mL) que contiene unas cuantas

gotas de DMF, se le adiciona cloruro de oxalilo (0.1mL). La solución se mantiene en agitación durante 2 horas a temperatura ambiente y se concentra al vacío para dar el producto esperado que se usa sin someterlo a purificación adicional.

- 5 La secuencia final de la preparación de los compuestos que constituyen la primera modalidad de los análogos de la Categoría II según la presente invención, se puede llevar a cabo mediante el procedimiento señalado a continuación. Este procedimiento comprende una etapa convergente en donde la primera mitad incluye la unidad R¹ seleccionada y
- 10 la unidad amino en posición 6, por ejemplo, como el intermedio 13, mientras que la segunda mitad incluye la unidad R final ya introducida en el anillo pirimidina, por ejemplo, como en intermedio 18.



- 15 Reactivos y condiciones: (g) NaOH: CH₂Cl₂/agua, ta 12h.



Reactivos y condiciones: (h) NaH, DMF; 0°C, 2 h.

EJEMPLO 8

5 **2-(4-Fluorofenil)-6-morfolin-4-il-3-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona (20)**

Preparación de 2-(4-fluorofenil)-1-[4-morfolin-4-il-2-(2-fenoxi-pirimidin-4-carbonil)pirazolidin-1-il]etanona (19): Gota a gota se adiciona cloruro de 2-fenoxipirimidin-4-carbonilo, 18, (0.07g, 0.28mmoles)

10 en cloruro de metileno (1.5mL) a una suspensión de 2-(4-fluorofenil)-1-(4-morfolin-4-ilo-pirazolidin-1-il)etanona, 13, (0.06g, 0.18mmoles) en una solución de agua/CH₂Cl₂ 2: 5 (7mL) que contiene NaOH (0.0112g, 0.28 mmoles), a temperatura ambiente. La solución se mantiene en agitación durante 18 horas y se diluye con una solución 2:5 de agua/CH₂Cl₂. Se deja

15 que las fases se separen y la fase acuosa se extrae en cloruro de metileno. Las fases orgánicas se combinan, se secan, se filtran y se concentran al vacío para dar un sólido de color café que se purifica por

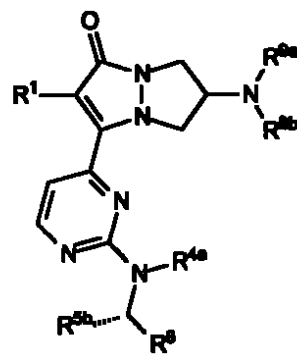
HPLC preparativa y se obtienen 0.021g (23% de rendimiento) del producto esperado que se presenta como un sólido aceitoso.

Preparación de 2-(4-fluorofenil)-6-morfolin-4-il-3-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona (20): A una solución de 2-(4-fluorofenil)-1-[4-morfolin-4-il-2-(2-fenoxi-pirimidin-4-carbonil)pirazolidin-1-il]etanona, **19**, (0.2g, 0.4mmoles) en DMF (10mL) a 0°C se le adiciona NaH (0.024g, 0.6mmoles) y la solución resultante se deja en agitación durante 2 horas. El disolvente se elimina al vacío, el residuo se disuelve en cloruro de metileno y se extrae con agua, se seca y se vuelve a concentrar para dar 37mg (20% de rendimiento) del producto esperado que se presenta como un sólido amarillo.

Los siguientes compuestos comprendidos en la primera modalidad de la Categoría I, se pueden preparar mediante el procedimiento descrito antes.

2-(4-Fluorofenil)-6-morfolin-4-il-3-[2-(4-fluorofenoxi)-pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.61 (s, 4H), 2.58 (s, 4H), 3.70-3.99 (m, 4H), 4.23-4.25 (m, 1H), 6.94 (d, 1H, J= 5.1 Hz), 7.10 (t, 2H, J= 8.7 Hz), 7.26-7.41 (m, 6H), 8.50 (d, 1H, J= 5.1 Hz). ESI⁺ MS: m/z (intensidad relativa) 491.9 (100, M⁺+H). Anal. calculado para C₂₂H₂₃F₂N₅O₃ · 0.5H₂O: C, 62.39; H, 4.83; N, 13.99. encontrado: C, 62.02; H, 4.38; N, 13.62.

La segunda modalidad de los análogos de la Categoría II se relaciona con compuestos que corresponden a la fórmula:



5

en donde R es una unidad amino tal como se indica en la fórmula. Los análogos del Cuadro IV contienen unidades R que corresponden a la fórmula $-NHC(HR^{5b})R^6$ en donde R^{4a} es hidrógeno y R^1 , R^{5a} , R^6 , R^{9a} y R^{9b} se describen en el mismo.

10

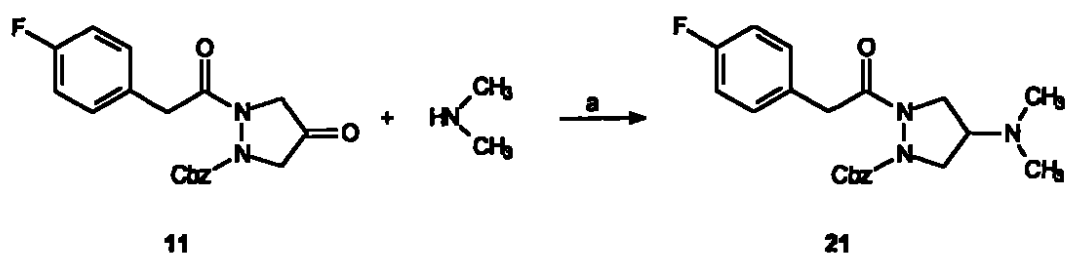
CUADRO IV

Núm.	R ¹	R ^{5b}	R ⁶	R ^{9a}	R ^{9b}
173	4-fluorofenilo	H	fenilo	H	H
174	4-fluorofenilo	H	4-fluorofenilo	H	H
175	4-fluorofenilo	H	2-aminofenilo	H	H
176	4-fluorofenilo	H	2-metilfenilo	H	H
177	4-fluorofenilo	H	4-metilfenilo	H	H
178	4-fluorofenilo	H	4-metoxifenilo	H	H
179	4-fluorofenilo	H	4-(propan sulfoni)fenilo	H	H
180	4-fluorofenilo	H	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo	H	H
181	4-fluorofenilo	H	piridin-2-ilo	H	H
182	4-fluorofenilo	H	piridin-3-ilo	H	H
183	4-fluorofenilo	metilo	fenilo	H	H
184	4-fluorofenilo	metilo	4-fluorofenilo	H	H

185	4-fluorofenilo	metilo	2-aminofenilo	H	H
186	4-fluorofenilo	metilo	2-metilfenilo	H	H
187	4-fluorofenilo	metilo	4-metilfenilo	H	H
188	4-fluorofenilo	metilo	4-metoxifenilo	H	H
189	4-fluorofenilo	metilo	4-(propansulfonil)fenilo	H	H
190	4-fluorofenilo	metilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo	H	H
191	4-fluorofenilo	metilo	piridin-2-ilo	H	H
192	4-fluorofenilo	metilo	piridin-3-ilo	H	H
193	4-fluorofenilo	H	fenilo	metilo	metilo
194	4-fluorofenilo	H	4-fluorofenilo	metilo	metilo
195	4-fluorofenilo	H	2-aminofenilo	metilo	metilo
196	4-fluorofenilo	H	2-metilfenilo	metilo	metilo
197	4-fluorofenilo	H	4-metilfenilo	metilo	metilo
198	4-fluorofenilo	H	4-metoxifenilo	metilo	metilo
199	4-fluorofenilo	H	4-(propansulfonil)fenilo	metilo	metilo
200	4-fluorofenilo	H	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo	metilo	metilo
201	4-fluorofenilo	H	piridin-2-ilo	metilo	metilo
202	4-fluorofenilo	H	piridin-3-ilo	metilo	metilo
203	4-fluorofenilo	metilo	fenilo	metilo	metilo
204	4-fluorofenilo	metilo	4-fluorofenilo	metilo	metilo
205	4-fluorofenilo	metilo	2-aminofenilo	metilo	metilo
206	4-fluorofenilo	metilo	2-metilfenilo	metilo	metilo
207	4-fluorofenilo	metilo	4-metilfenilo	metilo	metilo
208	4-fluorofenilo	metilo	4-metoxifenilo	metilo	metilo
209	4-fluorofenilo	metilo	4-(propansulfonil)fenilo	metilo	metilo
210	4-fluorofenilo	metilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo	metilo	metilo
211	4-fluorofenilo	metilo	piridin-2-ilo	metilo	metilo
212	4-fluorofenilo	metilo	piridin-3-ilo	metilo	metilo
213	4-fluorofenilo	-CO ₂ CH ₃	fenilo	H	H
214	4-fluorofenilo	-CO ₂ CH ₃	4-fluorofenilo	H	H
215	4-fluorofenilo	-CO ₂ CH ₃	2-aminofenilo	H	H
216	4-fluorofenilo	-CO ₂ CH ₃	2-metilfenilo	H	H
217	4-fluorofenilo	-CO ₂ CH ₃	4-metilfenilo	H	H
218	4-fluorofenilo	-CO ₂ CH ₃	4-metoxifenilo	H	H
219	4-fluorofenilo	-CO ₂ CH ₃	4-(propansulfonil)fenilo	H	H
220	4-fluorofenilo	-CO ₂ CH ₃	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo	H	H
221	4-fluorofenilo	-CO ₂ CH ₃	piridin-2-ilo	H	H
222	4-fluorofenilo	-CO ₂ CH ₃	piridin-3-ilo	H	H

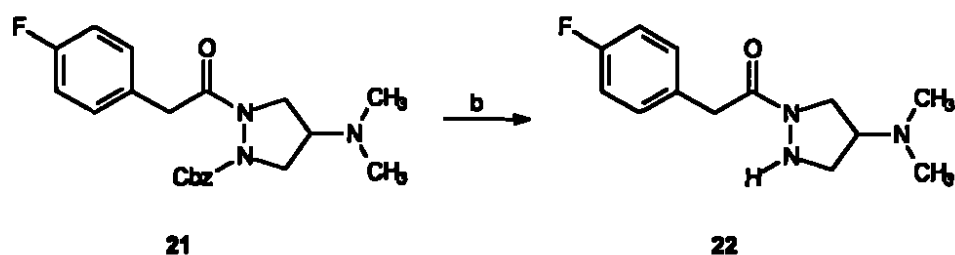
223	4-fluorofenilo	-CO ₂ CH ₃	fenilo	metilo	metilo
224	4-fluorofenilo	-CO ₂ CH ₃	4-fluorofenilo	metilo	metilo
225	4-fluorofenilo	-CO ₂ CH ₃	2-aminofenilo	metilo	metilo
226	4-fluorofenilo	-CO ₂ CH ₃	2-metilfenilo	metilo	metilo
227	4-fluorofenilo	-CO ₂ CH ₃	4-metilfenilo	metilo	metilo
228	4-fluorofenilo	-CO ₂ CH ₃	4-metoxifenilo	metilo	metilo
229	4-fluorofenilo	-CO ₂ CH ₃	4-(propansulfonil)fenilo	metilo	metilo
230	4-fluorofenilo	-CO ₂ CH ₃	3-benzof[1,3]dioxol-5-ilo	metilo	metilo
231	4-fluorofenilo	-CO ₂ CH ₃	piridin-2-ilo	metilo	metilo
232	4-fluorofenilo	-CO ₂ CH ₃	piridin-3-ilo	metilo	metilo

Los compuestos que constituyen la segunda modalidad de análogos de la Categoría II en donde R es una unidad amino, se pueden preparar mediante el Esquema que se presenta a continuación que parte de un intermedio común 11. En el siguiente ejemplo R^{aa} y R^{bb} son metilos y R es (S)-(1-fenil)etilamino.

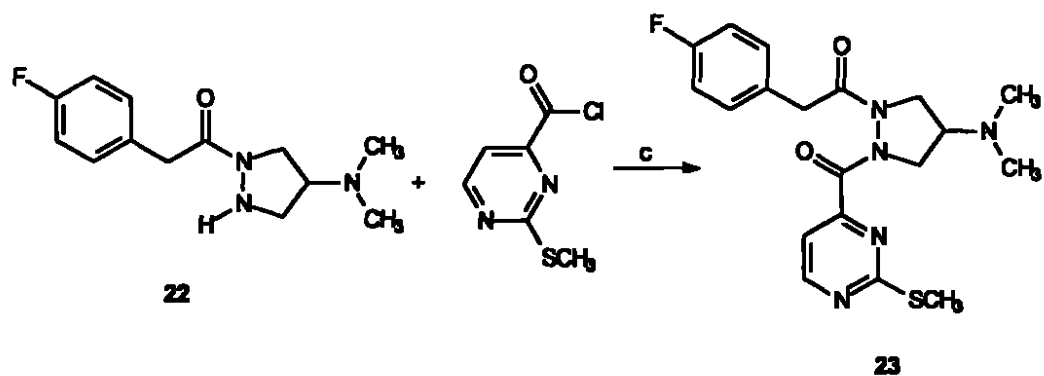


Reactivos y condiciones: (a) Na(OAc)₃BH, HOAc, THF; ta 12h.

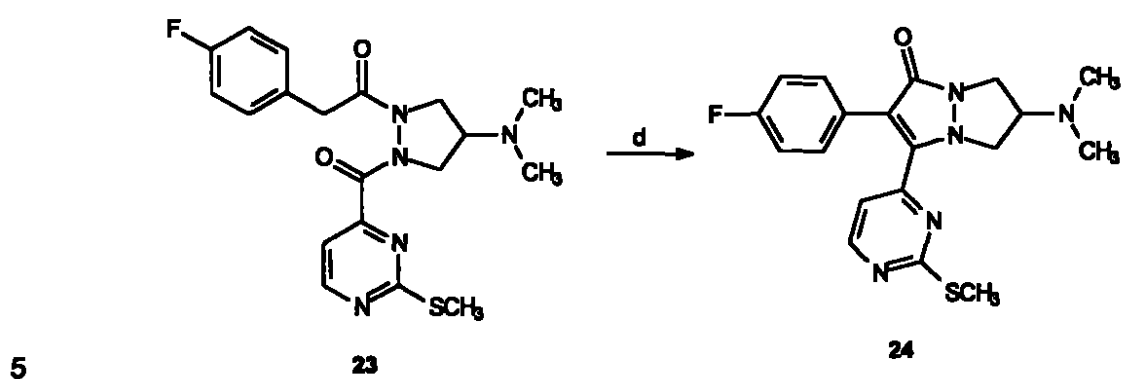
10



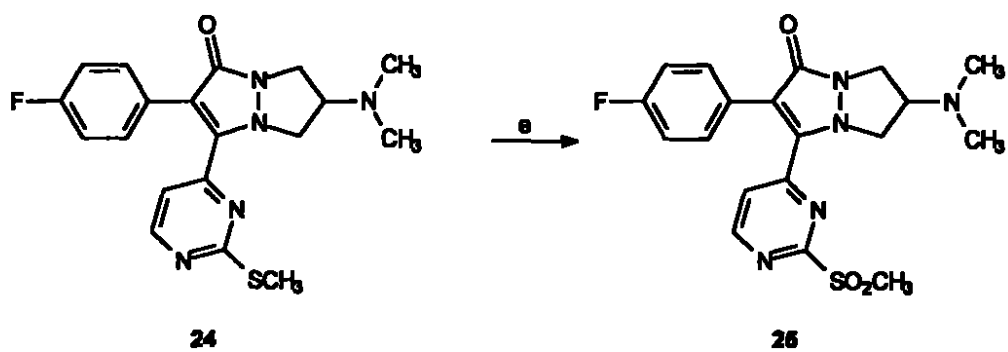
Reactivos y condiciones: (b) H₂; Pd/C, MeOH.



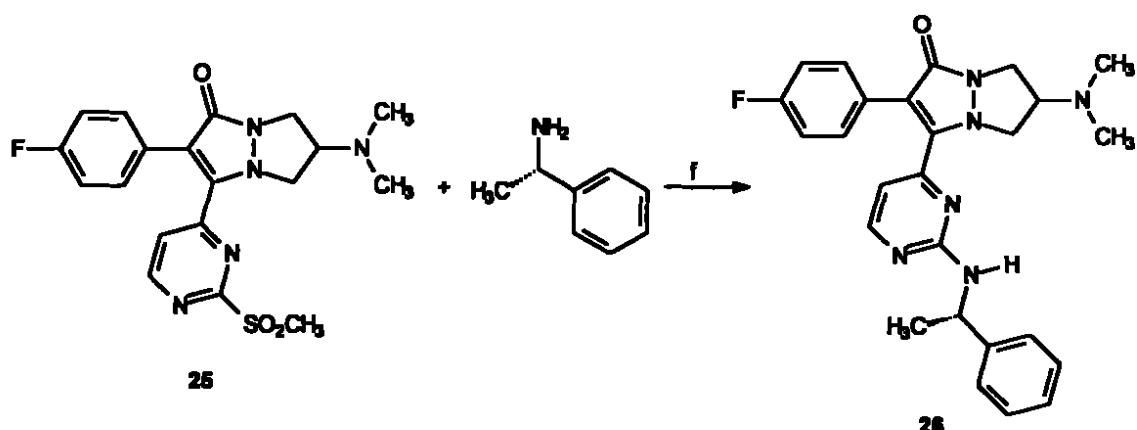
Reactivos y condiciones: (c) NaOH: CH₂Cl₂/agua, ta 12h.



Reactivos y condiciones: (d) NaH, DMF; 0°C a temperatura ambiente durante 2 horas.



10 Reactivos y condiciones: (e) Oxone®, MeOH/THF/H₂O; ta. 12h.



Reactivos y condiciones: (f) tolueno, 140°C, 12 h.

EJEMPLO 9

5 6-Dimetilamino-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(1-feniletilamino)pirimidin-4-il]-6,7- dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona (26)

Preparación de éster bencílico del ácido 4-dimetilamino-2-[2-(4-fluorofenil)acetil]-pirazolidin-1-carboxílico (21): A una solución de éster bencílico del ácido 2-[2-(4-fluorofenil)acetil]-4-oxo-pirazolidin-1-carboxílico, 11, (3.6g, 10mmoles) y dimetilamina (10mL de una solución 2M, 20mmoles) en THF a temperatura ambiente, se le adiciona Na(OAc)₃BH (3.1g, 15mmoles) y HOAc (0.6g, 10mmoles). La solución se deja en agitación durante 12 horas y luego se reparte entre éter dietílico y NaHCO₃. La fase acuosa se extrae varias veces con éter y las fases orgánicas se combinan, se secan y se concentran al vacío para dar un aceite transparente que se vuleve a disolver en éter, se le adiciona un equivalente de HCl etéreo y se forma un sólido blanco. El sólido se

recolecta por filtración y se obtiene la sal del producto esperado en forma de clorhidrato.

Preparación de 1-(4-dimetilamino-pirazolidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)-etanona (22): Se disuelve clorhidrato del éster bencílico del
5 ácido 4-dimetilamino-2-[2-(4-fluorofenil)acetil]-pirazolidin-1-carboxílico, 21, (4.22g, 10 mmoles) en metanol y se adiciona Pd/C (100mg). La solución se hidrogena en un aparato de hidrogenación Parr® durante 18 horas, después de las cuales el catalizador se elimina por filtración y el filtrado se concentra al vacío para dar producto esperado.

10 **Preparación de 1-[4-dimetilamino-2-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-carbonil)-pirazolidin-1-il]-2-(4-fluorofenil)-etanona (23):** A una solución de 1-(4-dimetilamino-pirazolidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)-etanona, 22, (2.5g, 10mmoles) en diclorometano (20mL), se le adiciona cloruro de 2-metilsulfonil-pirimidin-4-carbonilo (3.7g, 20mmoles) y después gota a
15 gota una solución acuosa 1.0N de hidróxido de sodio (35mL). La mezcla se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano (100mL) y se lava con agua (100mL). La fase acuosa se extrae otra vez con diclorometano (100mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución
20 acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100mL) y salmuera (100mL), se secan, se filtran y se concentran al vacío. El material crudo resultante se

purifica por medio de sílice (hexano/acetato de etilo 1:1 a 100% de acetato de etilo) y se obtiene el producto esperado.

Preparación de 6-dimetilamino-2-(4-fluorofenil)-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona

5 (24): Se disuelven 1-[4-dimetilamino-2-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-carbonil)-pirazolidin-1-il]-2-(4-fluorofenil)-etanona, 23, (4.0g, 10mmoles) se disuelven en THF (75mL). Después, esta solución se adiciona gota a gota mediante pipeta a una suspensión de NaH (0.440g de una dispersión al 60% en aceite mineral, 11mmoles) a -30°C. La reacción se deja calentar en forma
10 gradual a 0°C durante 3 horas. La reacción se interrumpe con una solución de NH₄Cl (acuosa y saturada) (15mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente y se concentra al vacío. El residuo se diluye con tetrahidrofurano (250mL) y la mezcla se filtra a través de Celite. El filtrado se concentra al vacío y se obtiene un aceite. El producto crudo se purifica por medio de
15 sílice (100% de acetato de etilo a 5% a 10% a 20% de alcohol metílico/acetato de etilo) y se obtiene el producto esperado.

Preparación de 6-dimetilamino-2-(4-fluorofenil)-3-(2-metansulfonil-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona

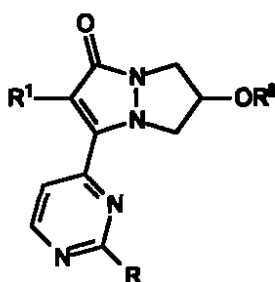
(25): A una solución de 6-dimetilamino-2-(4-fluorofenil)-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona, 24, (3.9g,
20 10mmoles) en THF:metanol (150mL de una mezcla 1:1) se le adiciona gota a gota una solución de Oxone® (peroximonosulfato de potasio)

(24.3g, 39.5mmoles) en agua (100mL). La reacción se mantiene en agitación 1 hora a temperatura ambiente, se diluye con NaHCO₃ acuoso y se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan y se concentran al vacío, se obtiene el producto crudo
5 esperado, que se utiliza sin que se someta a purificación adicional.

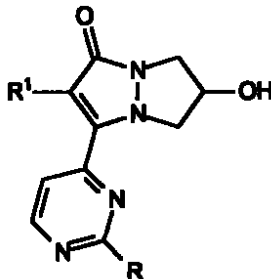
Preparación de 6-dimetilamino-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(1-(S)-feniletilamino)-pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona

(26): Una solución de 6-dimetilamino-2-(4-fluorofenil)-3-(2-metansulfonil-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona, 25, cruda, (4.2 g,
10 10mmoles) preparada tal como ya se describió y (S)-(-)-α-metil-bencil amina (45.2mL, 351mmoles), se disuelven en tolueno (100mL). La mezcla resultante se calienta a 140°C durante 12 horas, se enfría a temperatura ambiente y el disolvente se elimina al vacío. El residuo resultante se purifica por medio de sílice (1:1 EtOAc/hexanos) y se obtiene el producto esperado.

15 La Categoría III de compuestos inhibidores de la liberación de citocinas inflamatorias según la presente invención, tiene la estructura general que corresponde a la fórmula:



cuya primera modalidad se relaciona con análogos constituidos por éteres que corresponden a la fórmula:



5

en donde las unidades R y R¹ se definen a continuación en el Cuadro IV.

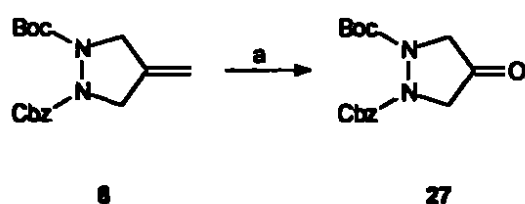
CUADRO IV

Núm.	R ¹	R
233	4-fluorofenilo	fenoxi
234	4-fluorofenilo	2-fluorofenoxi
235	4-fluorofenilo	3-fluorofenoxi
236	4-fluorofenilo	4-fluorofenoxi
237	4-fluorofenilo	2,6-difluorofenoxi
238	4-fluorofenilo	2-cianofenoxi
239	4-fluorofenilo	3-cianofenoxi
240	4-fluorofenilo	2-trifluorometilfenoxi
241	4-fluorofenilo	4-trifluorometilfenoxi
242	4-fluorofenilo	2-metilfenoxi
243	4-fluorofenilo	4-metilfenoxi
244	4-fluorofenilo	2,4-dimetilfenoxi
245	4-fluorofenilo	3-N-acetilaminofenoxi
246	4-fluorofenilo	2-metoxifenoxi
247	4-fluorofenilo	4-metoxifenoxi
248	4-fluorofenilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo
249	3-fluorofenilo	fenoxi
250	3-fluorofenilo	2-fluorofenoxi

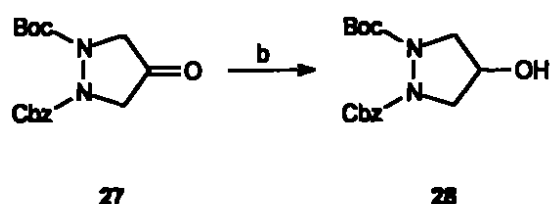
251	3-fluorofenilo	3-fluorofenoxi
252	3-fluorofenilo	4-fluorofenoxi
253	3-fluorofenilo	2,6-difluorofenoxi
254	3-fluorofenilo	2-cianofenoxi
255	3-fluorofenilo	3-cianofenoxi
256	3-fluorofenilo	2-trifluorometilfenoxi
257	3-fluorofenilo	4-trifluorometilfenoxi
258	3-fluorofenilo	2-metilfenoxi
259	3-fluorofenilo	4-metilfenoxi
260	3-fluorofenilo	2,4-dimetilfenoxi
261	3-fluorofenilo	3-N-acetilaminofenoxi
262	3-fluorofenilo	2-metoxifenoxi
263	3-fluorofenilo	4-metoxifenoxi
264	3-fluorofenilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo
265	3-trifluorometilfenilo	fenoxi
266	3-trifluorometilfenilo	2-fluorofenoxi
267	3-trifluorometilfenilo	3-fluorofenoxi
268	3-trifluorometilfenilo	4-fluorofenoxi
269	3-trifluorometilfenilo	2,6-difluorofenoxi
270	3-trifluorometilfenilo	2-cianofenoxi
271	3-trifluorometilfenilo	3-cianofenoxi
272	3-trifluorometilfenilo	2-trifluorometilfenoxi
273	3-trifluorometilfenilo	4-trifluorometilfenoxi
274	3-trifluorometilfenilo	2-metilfenoxi
275	3-trifluorometilfenilo	4-metilfenoxi
276	3-trifluorometilfenilo	2,4-dimetilfenoxi
277	3-trifluorometilfenilo	3-N-acetilaminofenoxi
278	3-trifluorometilfenilo	2-metoxifenoxi
279	3-trifluorometilfenilo	4-metoxifenoxi
280	3-trifluorometilfenilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo

Los compuestos que constituyen la primera modalidad de compuestos de la Categoría III, se pueden preparar conforme al esquema que se presenta a continuación en el que se utiliza el intermedio 8 como materia prima.

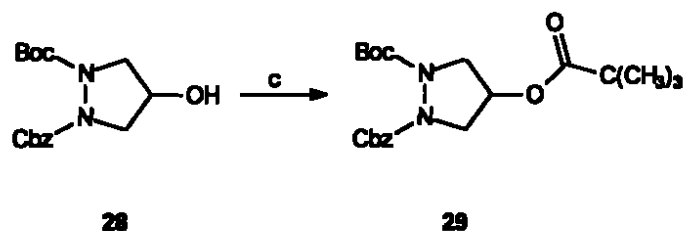
5



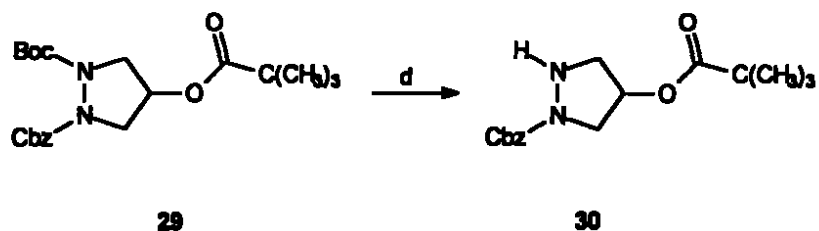
Reactivos y condiciones: (a) O_3 , CH_2Cl_2 , THF; $-78^\circ C$ 20min.,
5 temperatura ambiente durante 12 horas.



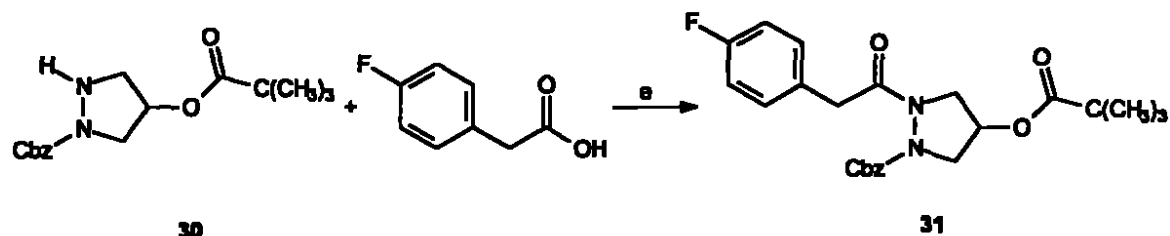
Reactivos y condiciones: (b) $BH_3:DMS$, THF; $-78^\circ C$ 40min.



10 Reactivos y condiciones: (c) $(CH_3)_3CCOCl$, piridina, DMAP; ta 12h.

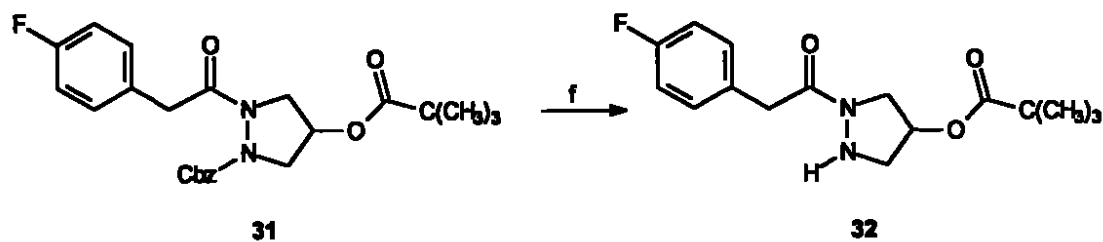


Reactivos y condiciones: (d) $SOCl_2$, MeOH; $0^\circ C$ a ta. 12h.

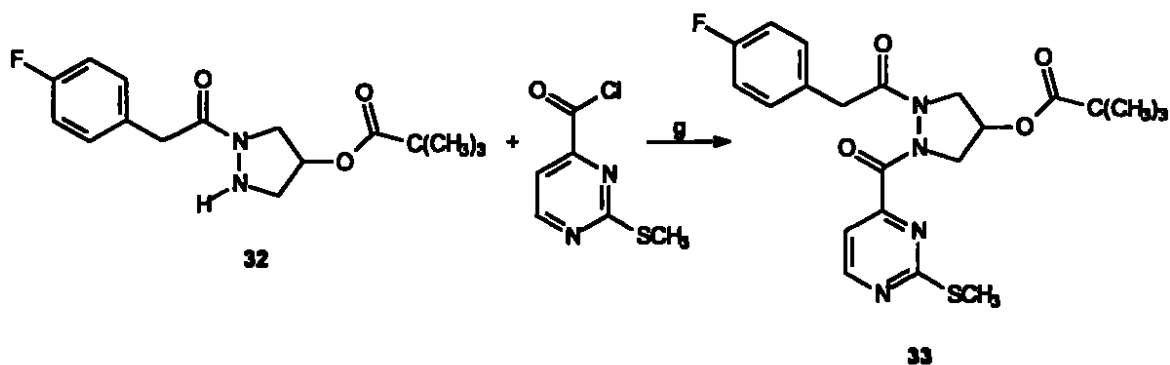


Reactivos y condiciones: (e) Et₃N a 0°C; RCO₂H a ta; EDCI, CH₂Cl₂; 0°C a ta., 12h.

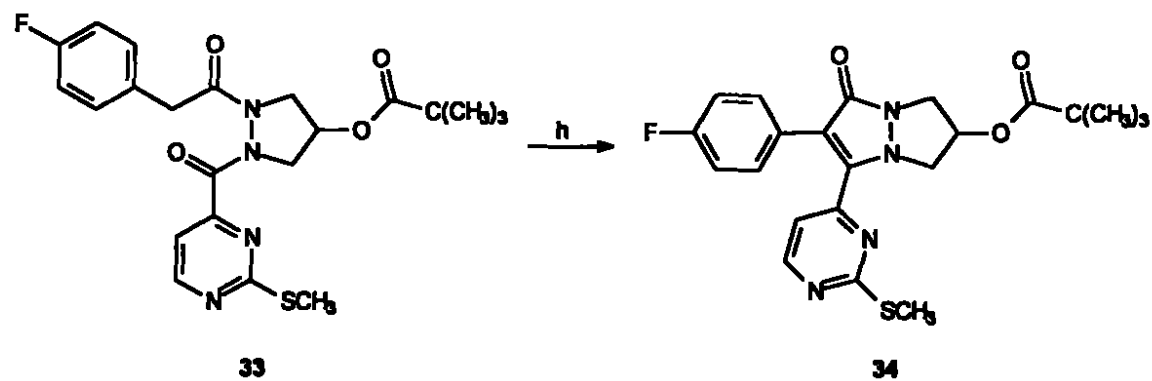
5



Reactivos y condiciones: (f) H₂; Pd/C, MeOH; ta. 6h.

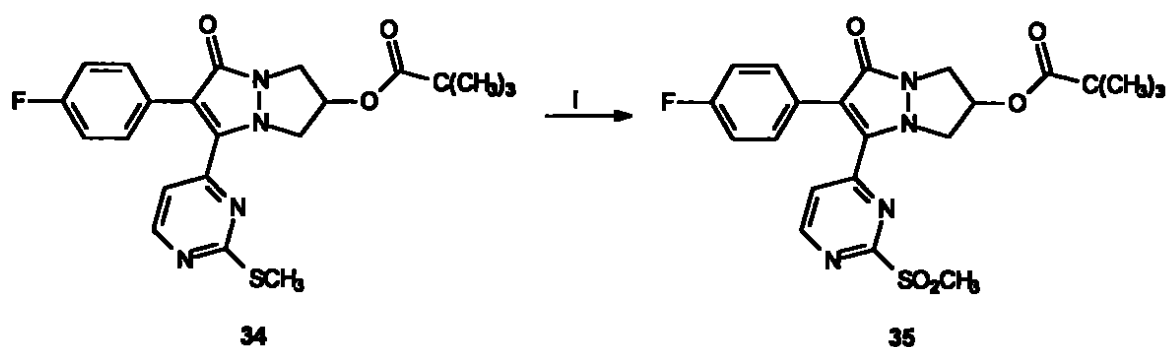


Reactivos y condiciones: (g) NaOH; CH₂Cl₂/agua, ta. 12h.

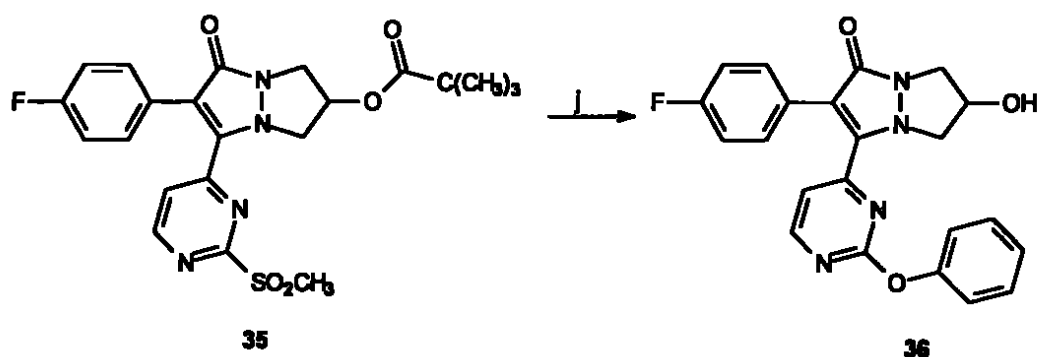


10

Reactivos y condiciones: (h) NaH, DMF; 0 Reactivos y condiciones: (e) Et₃N a 0°C; RCO₂H a ta; EDCI, CH₂Cl₂; 0°C a ta., C a ta., 3h.



5 Reactivos y condiciones: (i) Oxone®, MeOH/THF/H₂O; ta. 12h.



Reactivos y condiciones: (j) fenol, base, 0 Reactivos y condiciones: (e) Et₃N a 0°C; RCO₂H a ta; EDCI, CH₂Cl₂; 0°C a ta., C s ta. 1h.

EJEMPLO 10

10 2-(4-Fluorofenil)-6-hidroxi-3-(2-fenoxipirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona (36)

Preparación de diéster 1-bencílico 2-ter-butílico del ácido

4-oxo-pirazolidin-1,2-dicarboxílico (27): Se disuelve diéster 1-bencílico

2-ter-butílico del ácido 4-metilen-pirazolidin-1,2-dicarboxílico, **8**, (23.9g,

15 75.1mmoles) en diclorometano (200mL). La solución se enfría a -78°C y

se purga con oxígeno durante 5 minutos. Se hace pasar gas ozono a través de la solución hasta que persiste una coloración azul oscuro (aproximadamente 20 minutos). La solución se purga con oxígeno y argón y luego se mezcla con 40mL de sulfuro de dimetilo. El baño de enfriamiento se elimina y la solución se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Luego la solución de reacción se concentra al vacío y el aceite resultante se purifica por medio de sílice (hexano/acetato de etilo 3:1 a 2:1) para dar 13.5g (56% de rendimiento).del producto esperado que se presenta como un aceite viscoso, transparente.

Preparación de diéster 1-bencilico 2-ter-butílico del ácido 4-hidroxipirazolidin-1,2-dicarboxílico (28): Se disuelve diéster 1-bencilico 2-ter-butílico del ácido 4-oxo-pirazolidin-1,2-dicarboxílico, 27, (5.0g, 15.6mmoles) en tetrahidrofurano (150mL) y la solución se enfría a –78°C. Gota a gota se adiciona una solución 5.0M de complejo borano-sulfuro de dimetilo en éter (6.24mL, 31.2mmoles) por medio de una jeringa. Después de 40 minutos a –78°C, la reacción se interrumpe mediante la adición lenta de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20mL). Se elimina el baño de enfriamiento y la mezcla se deja llegar a la temperatura ambiente mientras se agita vigorosamente. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se diluye con diclorometano (200mL). La mezcla se lava con agua (150mL) y solución acuosa saturado

de bicarbonato de sodio (150mL), agua y salmuera. Las fases acuosas combinadas se extraen con diclorometano (200mL), agua (150mL), NaCl (saturada) (200mL), se secan en sulfato de sodio, se filtran y se concentran al vacío para dar 4.66g (93% de rendimiento) del producto
5 esperado que se presenta como un aceite transparente y viscoso.

Preparación de diéster 1-bencílico 2-ter-butílico del ácido 4-(2,2-dimetilpropioniloxi)pirazolidin-1,2-dicarboxílico (29): Se disuelve diéster 1-bencílico 2-ter-butílico del ácido 4-hidroxipirazolidin-1,2-dicarboxílico, 28, (1.42mg, 4.40mmoles) en piridina (22mL). Se adiciona 4-
10 dimetilamino-piridina (10mg) y enseguida cloruro de trimetilacetilo (1.63mL, 13.2mmoles). La reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla turbia de reacción se concentra después al vacío y se obtiene un residuo blanco. Se adiciona diclorometano (75mL) al residuo y la mezcla se lava con una solución
15 acuosa 1.0N de ácido clorhídrico (75mL). La fase acuosa se extrae con diclorometano (75mL), las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (75mL), agua (75mL), y salmuera (75mL), luego se secan, se filtran y se concentran al vacío para dar el producto crudo. El producto crudo se purifica por medio de sílice
20 (hexano/acetato de etilo 4:1 a 1:1) y se obtienen 1.76g (98% de rendimiento) del producto esperado que se presenta en forma de un aceite transparente y viscoso.

Preparación de éster 1-bencilico del ácido 4-(2,2-dimetilpropioniloxi)pirazolidin-1-carboxílico (30): Se disuelve diéster 1-bencilico 2-ter-butílico del ácido 4-(2,2-dimetilpropioniloxi)pirazolidin-1,2-dicarboxílico, **29**, (1.76g, 4.33mmoles) en metanol (40mL) y la solución se
5 enfría a 0°C. Gota a gota se adiciona cloruro de tionilo (3.16mL, 43.3mmoles) y la reacción se deja a temperatura ambiente y la agitación se mantiene durante 12 horas. La solución de reacción se concentra *al vacío* y se obtienen 1.45g (98% de rendimiento) de la sal del producto esperado en forma de clorhidrato que se presenta como un polvo casi
10 blanco.

Preparación de éster 1-bencilico del ácido 2-[2-(4-fluorofenil)acetil]-4-(2,2-dimetilpropioniloxi)-pirazolidin-1-carboxílico (31):
Se disuelve éster 1-bencilico del ácido 4-(2,2-dimetilpropioniloxi)-pirazolidin-1-carboxílico, **30**, (1.45g, 4.23mmoles) en diclorometano (21mL).
15 La solución se enfría a 0°C y gota a gota se adiciona trietilamina (1.30mL, 9.31mmoles) por medio de un jeringa. El baño frío se retira y la reacción se deja a la temperatura ambiente manteniéndola en agitación durante 20 minutos. Se adiciona ácido 4-fluorofenilacético (848mg, 5.50mmoles). Después de agitar durante 5 minutos, la mezcla de reacción se transfiere
20 por medio de una pipeta a una solución de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida en diclorometano (21mL) y se mantiene a 0°C. La reacción se deja en agitación y gradualmente se calienta hasta

llegar a la temperatura ambiente en un período de 12 horas. La reacción se lava con una solución acuosa de Na_2CO_3 al 5% (2 X 50mL). Las fases acuosas combinadas se extraen varias veces con diclorometano (50mL) mientras que las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan, se filtran y se concentran al vacío. El producto crudo se purifica por medio de sílice (hexano/acetato de etilo 2:1 a 1:1) y se obtienen 1.71g (91% de rendimiento) del producto esperado que se presenta como un sólido blanco.

Preparación de 1-[2-(4-fluorofenil)acetil]-pirazolidin-4-il éster del ácido 2,2-dimetil-propiónico (32): Se disuelve éster 1-bencilico del ácido 2-[2-(4-fluorofenil)acetil]-4-(2,2-dimetilpropioniloxi)-pirazolidin-1-carboxílico, 31, (1.71g, 3.86mmoles) en metanol (40mL). El matraz se lava con nitrógeno y se le agrega paladio al 10% sobre carbón (300mg). El matraz de reacción se agita vigorosamente a temperatura ambiente a 1 atmósfera de gas hidrógeno durante 6 horas. El matraz se lava con nitrógeno y la mezcla de reacción se filtra a través de una capa de Celite y se enjuaga con acetato de etilo (100mL). El filtrado se concentra al vacío y se obtienen 1.18g (98% de rendimiento) del producto esperado que se presenta en forma de un sólido de color café.

Preparación de 1-[2-(4-fluorofenil)acetil]-2-(metilsulfanil-pirimidin-4-carbonil)-pirazolidin-4-ilo éster del ácido 2,2-dimetil-propiónico (33): A una solución de 1-[2-(4-fluorofenil)acetil]-pirazolidin-4-

ilo éster del ácido 2,2-dimetil-propiónico, 32, (427mg, 1.79 mmoles) en diclorometano (3mL), se le adiciona cloruro de 2-metilsulfonil-pirimidin-4-carbonilo (676mg, 3.58 mmoles) y en seguida se adiciona gota a gota una solución acuosa 1.0N de hidróxido de sodio (6mL). La mezcla se agita
5 vigorosamente a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se diluye con diclorometano (25mL) y se lava con agua (25mL). La fase acuosa se vuelve a extraer con diclorometano (25mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (25mL) y salmuera (25mL), se secan, se filtran y se concentran *al*
10 *vacío*. El material crudo resultante se purifica por medio de sílice (hexano/acetato de etilo 1:1 a 100% acetato de etilo) y se obtienen 464mg (96.6% de rendimiento) del producto esperado que se presenta en forma de un aceite viscoso y transparente.

Preparación de 6-(4-fluorofenil)-7-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-5-oxo-2,3-dihidro-1H,5H-pirazol[1,2-a]pirazol-2-il éster del ácido 2,2-dimetil-propiónico (34): Se disuelve 1-[2-(4-fluorofenil)acetil]-2-(metilsulfanil-pirimidin-4-carbonil)-pirazolidin-4-il éster del ácido 2,2-dimetil-propiónico, 33, (300mg, 0.651mmoles) en THF (6mL). Esta solución se adiciona gota a gota mediante una pipeta a una
15 suspensión de NaH (29mg de una dispersión al 60% en aceite mineral, 0.716mmoles) a -30°C. La reacción se deja calentar gradualmente hasta
20 llegar a 0°C durante 3 horas. La reacción se interrumpe con una solución

de NH_4Cl (acuosa y saturada) (15mL). (1mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente y se concentra al vacío. El residuo se diluye con tetrahidrofurano (50mL) y la mezcla se filtra a través de Celite. El filtrado se concentra *al vacío* y se obtiene un aceite de color naranja. El producto
5 crudo se purifica por medio de sílice (100% acetato de etilo a 5% a 10% a 20% alcohol metílico/acetato de etilo) y se obtienen 87mg (30% de rendimiento) del producto esperado que se presenta como un sólido de color amarillo.

Preparación de 6-(4-fluorofenil)-7-(2-metan-sulfonil-pirimidin-
10 4-il)-5-oxo-2,3-dihidro-1H,5H-pirazol[1,2-a]pirazol-2-ilo éster del ácido 2,2-dimetil-propiónico (35): Se disuelve 6-(4-fluorofenil)-7-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-5-oxo-2,3-dihidro-1H,5H-pirazol[1,2-a]pirazol-2-ilo éster del ácido 2,2-dimetil-propiónico, 34, (96mg, 0.217mmoles) en cloroformo (2mL). La solución se enfría a 0°C y se adiciona gota a gota a la
15 suspensión de color amarillo una solución de ácido 3-cloroperbenzoico (117mg de ~77% de pureza, 0.521mmoles) en cloroformo (3mL). La reacción se mantiene en agitación a 0°C durante 3 horas y luego a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución de reacción de color amarillo se lava con solución de NaHSO_3 (acuosa y saturada) (2 X 15mL).
20 Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con cloroformo (2 X 15mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución de NaHCO_3 (acuosa y saturada) (20mL), se secan, se filtran y se concentran *al vacío*

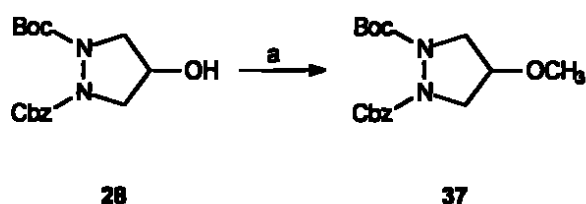
para dar 50mg (48% de rendimiento) del producto esperado que se presenta como un aceite de color amarillo.

Preparación de 2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-3-(2-fenoxipirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona (36):

- 5 Una solución de 6-(4-fluorofenil)-7-(2-metan-sulfonil-pirimidin-4-il)-5-oxo-2,3-dihidro-1H,5H-pirazol[1,2-a]pirazol-2-ilo éster del ácido 2,2-dimetil-propiónico, **35**, (50mg, 0.105mmoles) en THF (1mL) se adiciona lentamente por medio de una pipeta a una solución de fenolato de sodio en THF (1mL) a 0°C. El baño de enfriamiento se elimina y la reacción se
- 10 mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se interrumpe con una solución de NH₄Cl (acuosa y saturada) (500µL). La mezcla de reacción se concentra al vacío y el residuo diluido se mezcla con acetato de etilo (15mL). La solución se lava con agua (20mL) y con una solución acuosa de Na₂CO₃ al 5% (20mL). Las fases acuosas
- 15 combinadas se extraen con acetato de etilo (25mL) y salmuera (20mL), se secan, se filtran y se concentran al vacío. El material crudo se purifica por medio de sílice (100% acetato de etilo a 5% a 10% a 20% alcohol metílico/acetato de etilo) y se obtienen 9mg (21% de rendimiento) del producto esperado que se presenta como un sólido de color amarillo. ¹H
- 20 NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.31–7.27 (m, 3H), 7.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.03 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.41 (br s, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.23 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H),

3.95–3.85 (m, 2H), 3.76 (dd, $J = 12.4, 4.4$ Hz, 1H); HRMS m/z calculado para $C_{22}H_{18}FN_4O_3$ (MH^+) 405.1363, encontrado 405.1365.

Este procedimiento se puede usar para preparar análogos de la Categoría III de la primera modalidad en donde R^6 es alquilo C_1 - C_4 . La conversión del intermedio **28** a un intermedio de Tipo IV, por ejemplo, el análogo metoxi **37**, mediante el siguiente procedimiento permite al formulador integrar análogos cíclicos 6-alcoxi de la Categoría III.



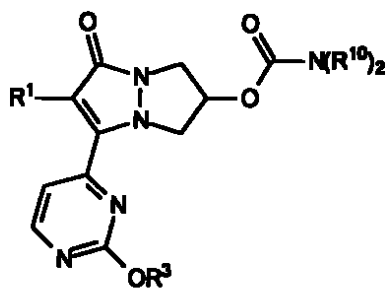
Reactivos y condiciones: CH_3I , Ag_2O ; DMF; en la oscuridad, ta.12 h.

EJEMPLO 11

Preparación de diéster 1-bencilico 2-ter-butílico del ácido 4-metoxipirazolidin-1,2-dicarboxílico (37): Se disuelve diéster 1-bencilico 2-ter-butílico del ácido 4-metoxipirazolidin-1,2-dicarboxílico, **28**, (2.55g, 7.91mmoles) en dimetilformamida (40mL). Se adiciona yoduro de metilo (1.97mL, 31.6mmoles) y enseguida óxido de plata (3.67g, 15.8mmoles). El matraz se cubre con papel aluminio y se deja en agitación durante 12 horas en ausencia de luz. La mezcla de reacción se vierte en éter (150mL). La mezcla se agita vigorosamente a temperatura ambiente y se filtra a través de una capa de Celite. El filtrado se lava con agua (2 X

150mL) y salmuera (150mL), se seca, se filtra y se concentran al vacío para dar 2.58g (97% de rendimiento) del producto esperado que se presenta como un aceite transparente de color amarillo.

La segunda modalidad de análogos de la Categoría III se relaciona con estructuras que tienen el sustituyente R² en la posición 6 del sistema de anillos pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona que contiene una unidad carbonilo seleccionada del grupo que consiste en -(CH₂)_jCO₂R¹⁰; -(CH₂)_jOCO₂R¹⁰; -(CH₂)_jCON(R¹⁰)₂; y -(CH₂)_jOCON(R¹⁰)₂, en donde R¹⁰ es igual a lo que ya se definió antes. Un ejemplo no restrictivo de un análogo según la segunda modalidad de la Categoría III corresponde a la fórmula:



El Cuadro VII ilustra ejemplos de esta modalidad de la presente invención en donde dos unidades R¹⁰ se unen entre sí y forman un anillo.

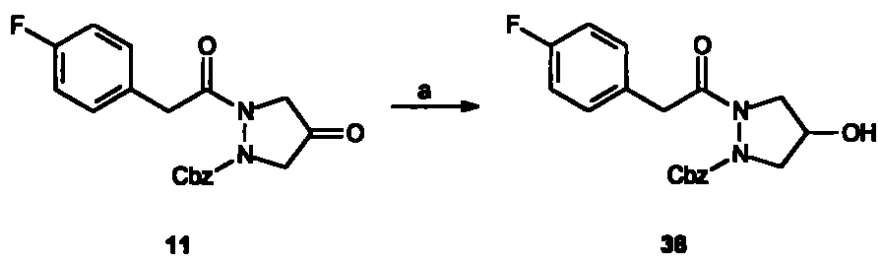
CUADRO VII

Núm.	R ¹	R ³	anillo R ¹⁰
281	4-fluorofenilo	fenilo	morfolin-1-ilo
282	4-fluorofenilo	4-fluorofenilo	morfolin-1-ilo
283	4-fluorofenilo	2-aminofenilo	morfolin-1-ilo

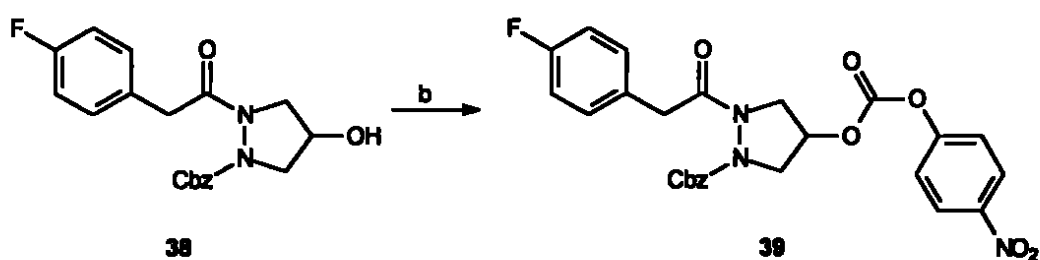
284	4-fluorofenilo	2-metilfenilo	morfolin-1-ilo
285	4-fluorofenilo	4-metilfenilo	morfolin-1-ilo
286	4-fluorofenilo	4-metoxifenilo	morfolin-1-ilo
287	4-fluorofenilo	4-(propansulfonil)fenilo	morfolin-1-ilo
288	4-fluorofenilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo	morfolin-1-ilo
289	4-fluorofenilo	piridin-2-ilo	morfolin-1-ilo
290	4-fluorofenilo	piridin-3-ilo	morfolin-1-ilo
291	4-fluorofenilo	fenilo	piperidin-1-ilo
292	4-fluorofenilo	4-fluorofenilo	piperidin-1-ilo
293	4-fluorofenilo	2-aminofenilo	piperidin-1-ilo
294	4-fluorofenilo	2-metilfenilo	piperidin-1-ilo
295	4-fluorofenilo	4-metilfenilo	piperidin-1-ilo
296	4-fluorofenilo	4-metoxifenilo	piperidin-1-ilo
297	4-fluorofenilo	4-(propansulfonil)fenilo	piperidin-1-ilo
298	4-fluorofenilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo	piperidin-1-ilo
299	4-fluorofenilo	piridin-2-ilo	piperidin-1-ilo
300	4-fluorofenilo	piridin-3-ilo	piperidin-1-ilo
301	4-fluorofenilo	fenilo	piperazin-1-ilo
302	4-fluorofenilo	4-fluorofenilo	piperazin-1-ilo
303	4-fluorofenilo	2-aminofenilo	piperazin-1-ilo

Tal como se describió antes, el procedimiento para preparar compuestos que se incluyen dentro de la primera modalidad de la Categoría III comprende una etapa final en la que la unidad oxigenada de protección, entre otras, $-C(O)C(CH_3)_3$, se elimina durante la misma etapa en que se adiciona la unidad $-OR^3$ a la estructura, por ejemplo, la conversión de 35 a 36. Como se indica a continuación, en los análogos de la segunda modalidad se usa el siguiente procedimiento para preparar aquellos en los que una de las unidades R^2 e la posición 6, es una unidad carbonilo tal como se describe en este documento en la segunda modalidad de la Categoría III.

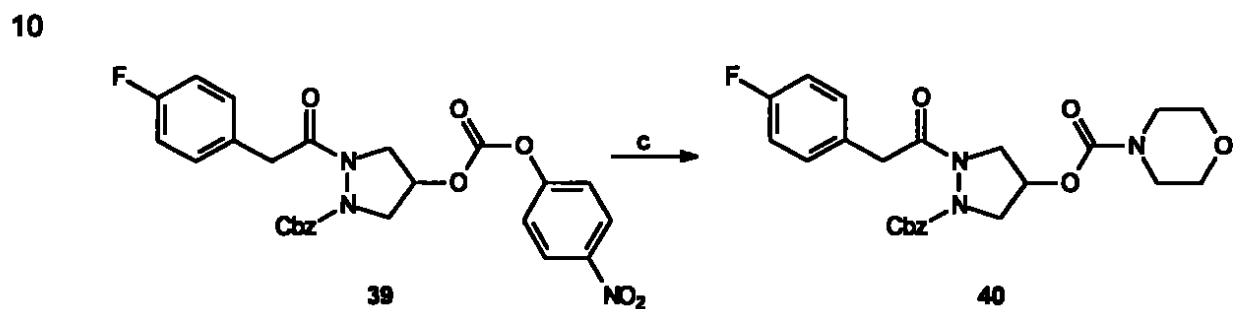
El siguiente esquema comienza con el intermedio 11 que se prepara en la forma que se describió antes.



5 Reactivos y condiciones: (a) BH_3 :DMS, THF; -78°C 1h.

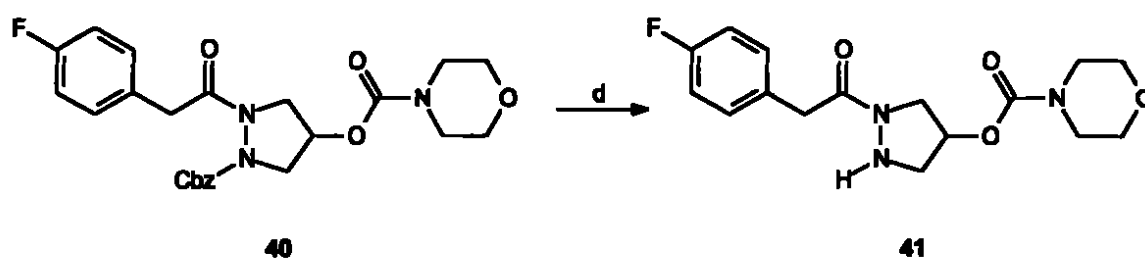


Reactivos y condiciones: (b) clorocarbonato de *p*-nitrofenilo, CH_2Cl_2 , piridina, 0°C 1 h, ta. 12h.

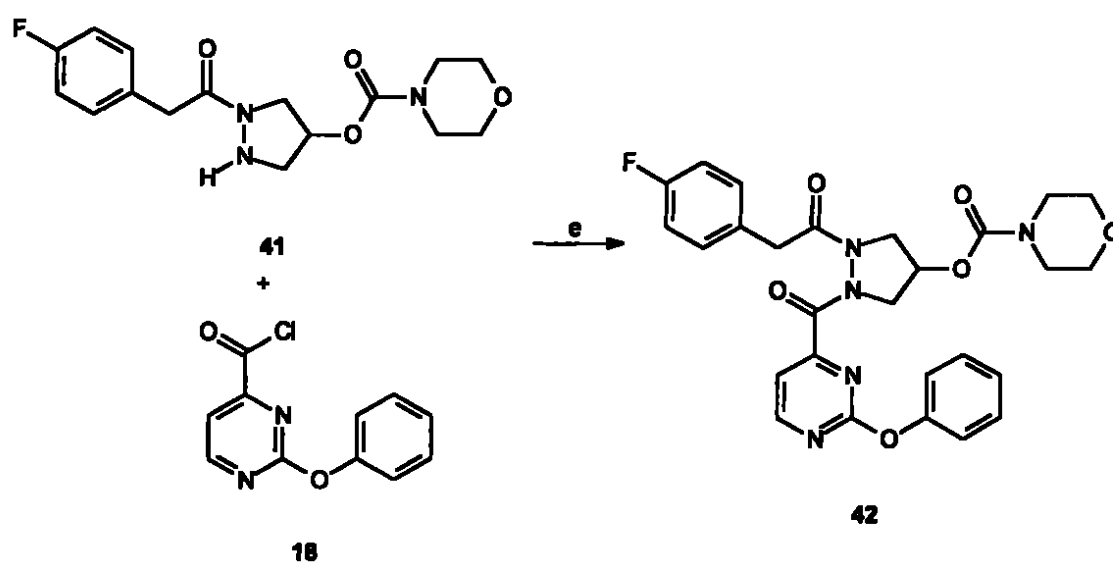


Reactivos y condiciones: (c) morfolina, CH_2Cl_2 , ta. 1.5h.

84

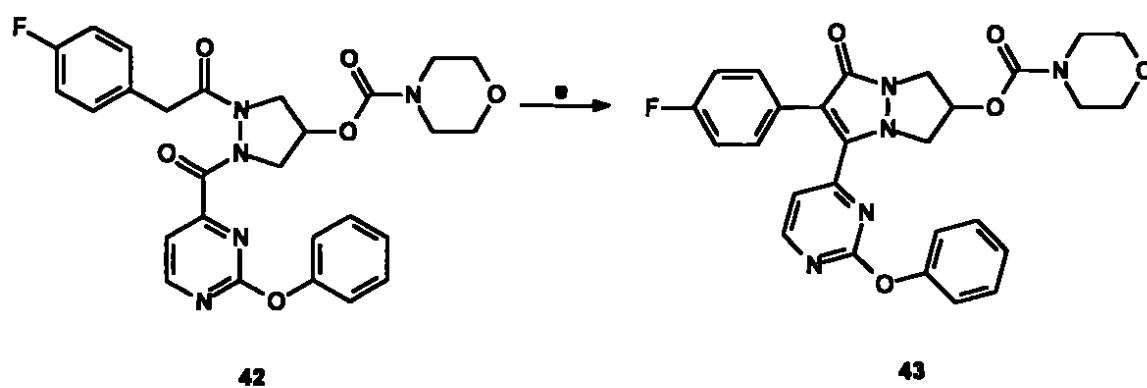


Reactivos y condiciones: (d) H_2 , Pd/C; MeOH; ta. 2.5h.



5

Reactivos y condiciones: (e) 1N NaOH, CH_2Cl_2 .



Reactivos y condiciones: (b) NaH. THF, DMF: -10°C 1 hr, 0°C 2hr.

EJEMPLO 12**6-(4-Fluorofenil)-5-oxo-7-(2-fenoxipirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H,5H-pirazol[1,2-a]pirazol-2-il éster del ácido morfolin-4-carboxílico (43)**

5 **Preparación de éster bencílico del ácido 2-[2-(4-fluorofenil)acetil]-4-hidroxi-pirazolidin-1-carboxílico (38):** Se disuelve éster bencílico del ácido 2-[2-(4-fluorofenil)acetil]-4-oxo-pirazolidin-1-carboxílico, 11, (1.0g, 2.81mmoles) en THF (30mL) y la solución se enfría a -78°C. Gota a gota se adiciona una solución 5.0M de complejo borano-

10 sulfuro de dimetilo en éter (1.2mL, 5.61mmoles). Después de 1 hora a -78°C, la reacción se interrumpe al adicionar lentamente solución acuosa de NH₄Cl (saturada) (10 mL). Se elimina el baño de enfriamiento y la mezcla se deja llegar a la temperatura ambiente mientras se agita vigorosamente. El THF se elimina al vacío y el residuo se diluye con agua

15 (50mL). La mezcla se extrae con acetato de etilo (2 X 100mL), se seca, se filtra y se concentran al vacío para dar un aceite de color amarillo que se purifica por medio de sílice (hexano/acetato de etilo 1:1 a 1:2 a acetato de etilo 100%) y se obtienen 731mg (73% de rendimiento) que se presentan como un aceite viscoso y transparente.

20 **Preparación de éster bencílico del ácido 2-[2-(4-fluorofenil)acetil]-4-(4-nitro-fenoxicarbonilo)-pirazolidin-1-carboxílico (39):** Se disuelve éster bencílico del ácido 2-[2-(4-

fluorofenil)acetil]-4-hidroxi-pirazolidin-1-carboxílico, **38**, (366mg, 1.02 mmoles) en diclorometano (10mL). La solución se enfría a 0°C y se adiciona en una porción cloroformato de *p*-nitrofenilo (411mg, 2.04 mmoles). La solución se mantiene en agitación a 0°C y se adiciona piridina
5 (198µL, 2.45mmoles). La agitación se mantiene a 0°C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se diluye con agua (40mL) y se extrae con diclorometano (40mL). La fase orgánica se lava con NaOH 0.5N (2 X 40mL). Las fases acuosas combinadas se vuelven a extraer con diclorometano (30mL). Las fases orgánicas
10 combinadas se lavan con salmuera (30mL), se secan, se filtran y se concentran al vacío. El material crudo se purifica por medio de sílice (hexano/acetato de etilo 3:1 a 2:1 a 1:1) y se obtienen 462mg (86% de rendimiento) del producto esperado que se presenta como espuma blanca.

Preparación de 1-benciloxicarbonil-2-[2-(4-
15 **fluorofenil)acetil]-pirazolidin-4-il éster del ácido morfolin-4-carboxílico (40):** Se disuelve éster bencilico del ácido 2-[2-(4-fluorofenil)acetil]-4-(4-nitro-fenoxicarbonilo)-pirazolidin-1-carboxílico, **39**, (462mg, 0.882 mmoles) en diclorometano (9mL). Se adiciona morfolina (770µL, 8.82 mmoles) y la reacción de inmediato desarrolla un ligero color amarillo.
20 Después de agitar aproximadamente durante 1.5 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluye con diclorometano (20mL) y se lava con una solución Na₂CO₃ al 5% (2 X 20mL). Las fases acuosas combinadas se

extraen con diclorometano (20mL), las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera y se secan. El disolvente se elimina al vacío y se obtienen 414mg del producto esperado que se presenta como un aceite transparente.

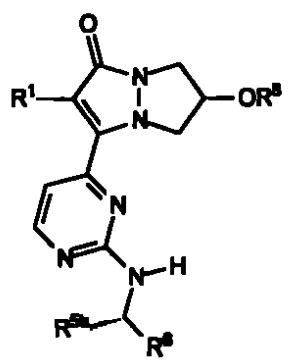
- 5 **Preparación de 1-[2-(4-fluorofenil)acetil]-pirazolidin-4-il éster del ácido morfolin-4-carboxílico (41):** Se disuelve 1-benciloxicarbonil-2-[2-(4-fluorofenil)acetil]-pirazolidin-4-il éster del ácido morfolin-4-carboxílico, 40, (512mg, 1.09mmoles) en metanol (10mL) y el matraz se lava con nitrógeno y después se adiciona paladio sobre carbón
- 10 al 10% (103mg). La mezcla de reacción se agita vigorosamente y se hidrogena a 1 atmósfera durante 2.5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra a través de una capa de Celite, se enjuaga con acetato de etilo (100mL) y se concentra al vacío para dar 354mg del producto esperado que se presenta como polvo blanco.
- 15 **Preparación de 1-[2-(4-fluorofenil)acetil]-2-(2-fenoxipirimidin-4-carbonil)-pirazolidin-4-ilo éster del ácido morfolin-4-carboxílico (42):** Se disuelven 1-[2-(4-fluorofenil)acetil]-pirazolidin-4-ilo éster del ácido morfolin-4-carboxílico, 41, (354mg, 1.05mmoles) y cloruro de 2-fenoxipirimidin-4-carbonilo, 18, (345mg, 1.47mmoles) en diclorometano (2mL). Gota a gota
- 20 se adiciona NaOH 1.0 N (3mL) a temperatura ambiente mientras se agita vigorosamente. La reacción se deja seguir durante 12 horas después de las cuales se adiciona más cloruro de ácido, 18 y se mantiene la agitación

durante 3 horas más. Se vuelve a adicionar cloruro de ácido, 18, (83mg) y la agitación se mantiene 12 horas más. Después de este tiempo la reacción se diluye con diclorometano (50mL) y se lava con agua (50mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución acuosa de NaHCO_3 (saturada) (50mL) y salmuera (50mL), se seca, se filtra y se concentra para dar un aceite de color café. El material crudo se purifica por medio de sílice (acetato de etilo 100% a alcohol metílico 5%/acetato de etilo) y se obtienen 348mg (61% de rendimiento) del producto esperado que se presenta como un aceite viscoso.

10 **Preparación de 6-(4-fluorofenil)-5-oxo-7-(2-fenoxipirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*,5*H*-pirazol[1,2-*a*]pirazol-2-il éster del ácido morfolin-4-carboxílico (43);** Una solución de 1-[2-(4-fluorofenil)acetil]-2-(2-fenoxipirimidin-4-carbonil)-pirazolidin-4-il éster del ácido morfolin-4-carboxílico, 42, (154mg, 0.287mmoles) en
15 dimetilformamida (3mL) se adiciona gota a gota a -10°C a una suspensión de hidruro de sodio (16.4mg de una dispersión al 60% en aceite mineral, 0.410mmoles) en tetrahidrofurano (3mL). Después de 1 hora a -10°C , la temperatura de la reacción se eleva a 0°C y se mantiene durante 2 horas. Al cabo de ese tiempo la solución de color naranja se interrumpe
20 adicionando lentamente una solución saturada de NH_4Cl (400 μL). El baño frío se retira y la solución se deja la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra al vacío y el residuo resultante se disuelve en THF

(25mL) y se filtra a través de una capa de Celite. El filtrado se concentra al vacio y el residuo se purifica por HPLC preparativa para dar 47mg (32% de rendimiento) del producto esperado que se presenta como un sólido amarillo. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.47–7.18 (m, 9H), 7.08 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.66 (m, 1H), 4.16 (m, 2H), 4.02 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 12.9, 5.1 Hz, 1H), 3.79–3.30 (m, 8H); HRMS *m/z* calculado para C₂₇H₂₅FN₅O₅ (MH⁺) 518.1840, encontrado 518.1815.

La tercera modalidad de análogos de la Categoría III se relaciona con derivados amino que corresponde a la fórmula:



en donde las unidades R son aminas que corresponden a la fórmula – H[CHR^{5b}]R⁶, y R¹, R^{5b}, R⁶ y R⁸ se describen a continuación en el Cuadro VIII.

CUADRO VIII

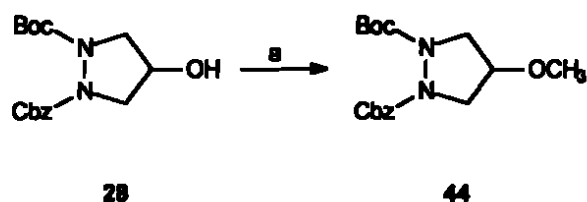
Núm.	R ¹	R ^{5b}	R ⁶	R ⁸
311	4-fluorofenilo	H	fenilo	metilo

312	4-fluorofenilo	H	4-fluorofenilo	metilo
313	4-fluorofenilo	H	2-aminofenilo	metilo
314	4-fluorofenilo	H	2-metilfenilo	metilo
315	4-fluorofenilo	H	4-metilfenilo	metilo
316	4-fluorofenilo	H	4-metoxifenilo	metilo
317	4-fluorofenilo	H	4-(propansulfonil)fenilo	metilo
318	4-fluorofenilo	H	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo	metilo
319	4-fluorofenilo	H	piridin-2-ilo	metilo
320	4-fluorofenilo	H	piridin-3-ilo	metilo
321	4-fluorofenilo	H	H	metilo
322	4-fluorofenilo	H	metilo	metilo
323	4-fluorofenilo	H	etilo	metilo
324	4-fluorofenilo	H	vinilo	metilo
325	4-fluorofenilo	H	ciclopropilo	metilo
326	4-fluorofenilo	H	ciclohexilo	metilo
327	4-fluorofenilo	H	metoximetilo	metilo
328	4-fluorofenilo	H	metoxietilo	metilo
329	4-fluorofenilo	H	1-hidroxi-1-metiletilo	metilo
330	4-fluorofenilo	H	-CO ₂ H	metilo
331	4-fluorofenilo	metilo	fenilo	metilo
332	4-fluorofenilo	metilo	4-fluorofenilo	metilo
333	4-fluorofenilo	metilo	2-aminofenilo	metilo
334	4-fluorofenilo	metilo	2-metilfenilo	metilo
335	4-fluorofenilo	metilo	4-metilfenilo	metilo
336	4-fluorofenilo	metilo	4-metoxifenilo	metilo
337	4-fluorofenilo	metilo	4-(propansulfonil)fenilo	metilo
338	4-fluorofenilo	metilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo	metilo
339	4-fluorofenilo	metilo	piridin-2-ilo	metilo
340	4-fluorofenilo	metilo	piridin-3-ilo	metilo
341	4-fluorofenilo	metilo	H	metilo
342	4-fluorofenilo	metilo	metilo	metilo
343	4-fluorofenilo	metilo	etilo	metilo
344	4-fluorofenilo	metilo	vinilo	metilo
345	4-fluorofenilo	metilo	ciclopropilo	metilo
346	4-fluorofenilo	metilo	ciclohexilo	metilo
347	4-fluorofenilo	metilo	metoximetilo	metilo
348	4-fluorofenilo	metilo	metoxietilo	metilo
349	4-fluorofenilo	metilo	1-hidroxi-1-metiletilo	metilo

350	4-fluorofenilo	metilo	-CO ₂ H	metilo
-----	----------------	--------	--------------------	--------

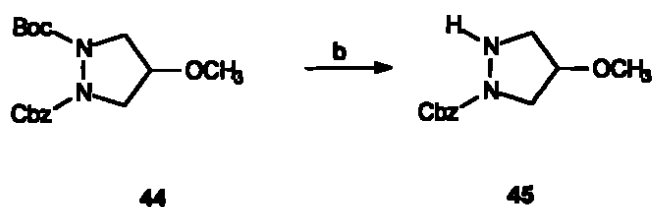
Los análogos que constituyen la tercera modalidad de la Categoría III de la presente invención, se pueden preparar mediante el procedimiento descrito a continuación y que tiene como punto de partida el

5 intermedio 28.

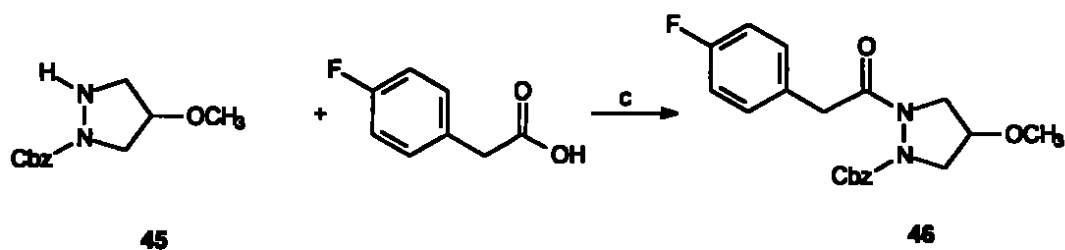


Reactivos y condiciones: (a) CH₃I, Ag₂O, DMF, en la oscuridad, ta., 12h.

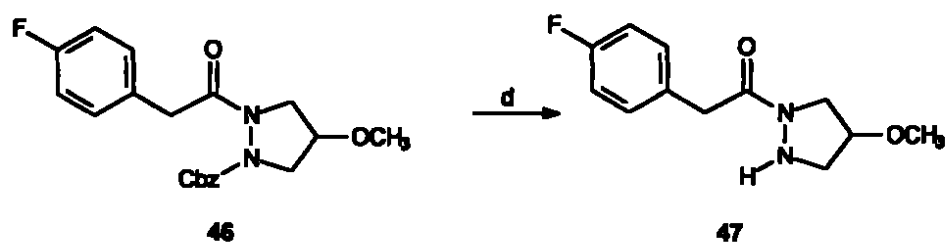
10



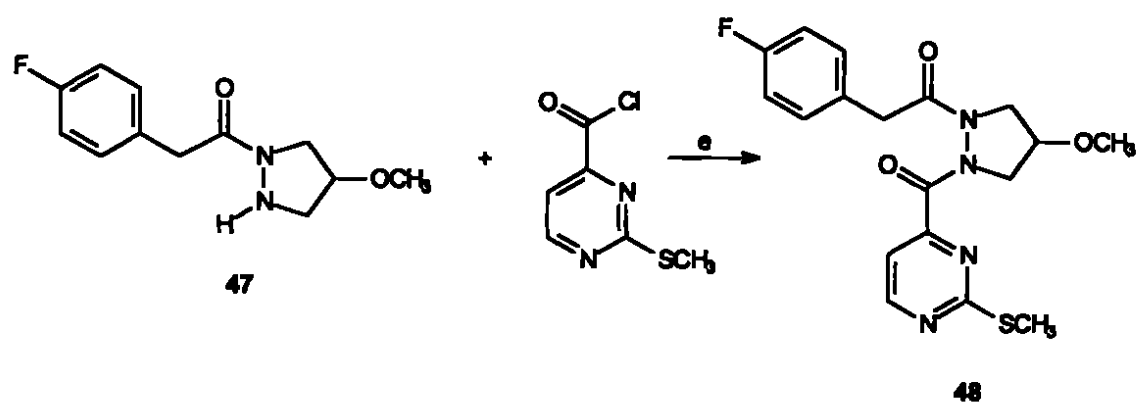
Reactivos y condiciones: (b) SOCl₂, MeOH; 0°C a ta., 12h.



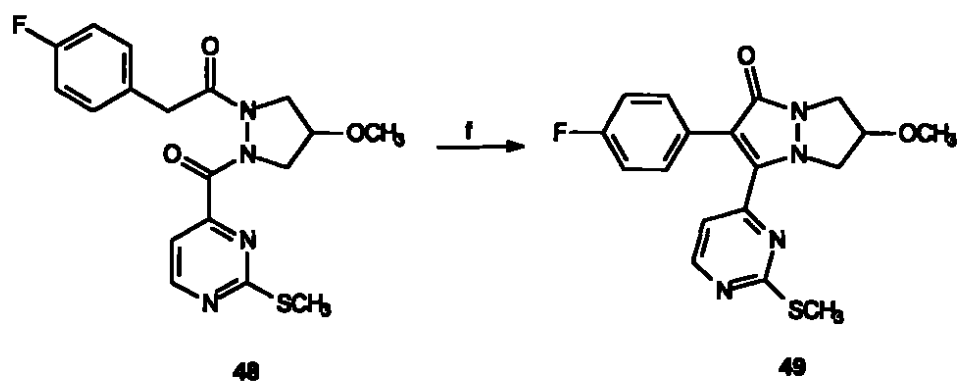
15 Reactivos y condiciones: (c) RCOCl, NaOH; temperatura ambiente, 6h.



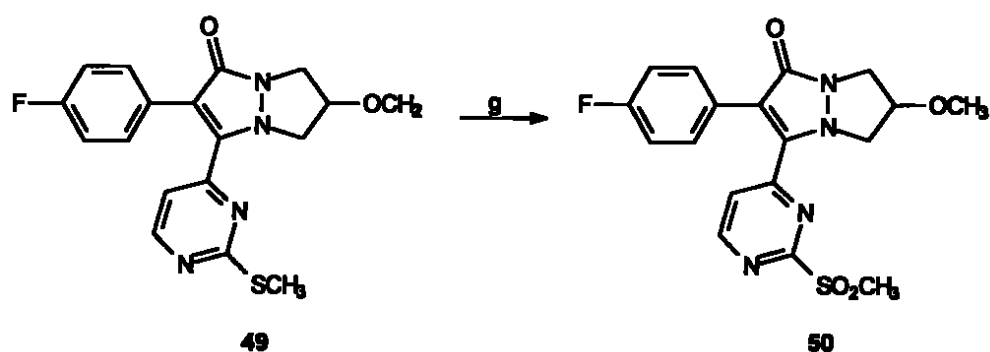
Reactivos y condiciones: (d) H_2 ; Pd/C, MeOH; ta. 3h.



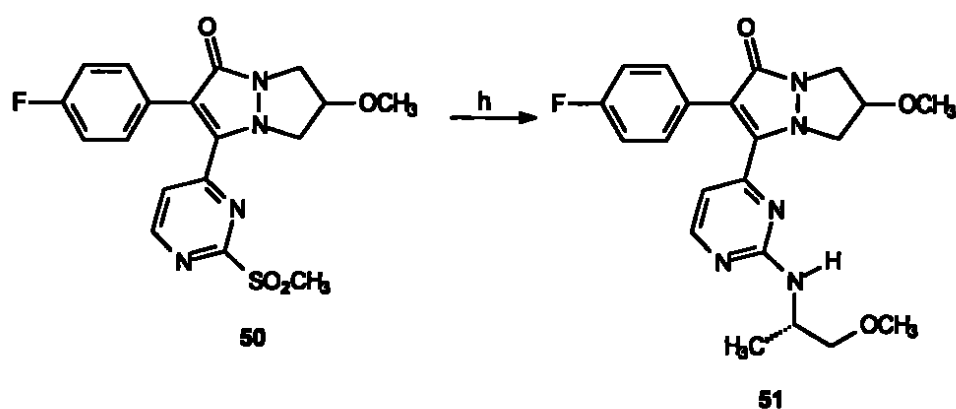
5 Reactivos y condiciones: (e) NaOH: CH_2Cl_2 /agua, ta. 4h.



Reactivos y condiciones: (f) NaH, DMF; 0°C a t, 2h.



Reactivos y condiciones: (g) ácido *m*-cloroperbenzoico; CH₂Cl₂; ta. 30min.



5

Reactivos y condiciones: (h) tolueno: 120°C 2h.

EJEMPLO 13

2-(4-Fluorofenil)-6-metoxi-3-[2-(2-(S)-metoxi-1-metiletilamino)-pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona (51)

Preparación de éster bencílico del ácido 2-[2-(4-fluorofenil)acetil]-4-metoxi-pirazolidin-1-carboxílico (44): Se disuelve éster bencílico del ácido 2-[2-(4-Fluorofenil)acetil]-4-hidroxi-pirazolidin-1-carboxílico, **28**, (2.55g, 7.91mmoles) en dimetilformamida (40mL). Se adiciona yoduro de metilo (1.97mL, 31.6mmoles) y después óxido de plata (3.67g, 15.8mmoles). El matraz se cubre como papel aluminio y se deja en

agitación durante la noche y en ausencia de luz. La mezcla de reacción se vierte en éter (150mL). La mezcla se agita vigorosamente a temperatura ambiente y se filtra a través de una capa de Celite. El filtrado se lava con agua (2 X 150mL) y salmuera (150mL), se seca en sulfato de sodio, se
5 filtra y se concentra al vacío para dar 2.58g (97% de rendimiento) del producto esperado que se presenta como un aceite transparente, amarillo.

Preparación de éster bencílico del ácido 2-[2-(4-fluorofenil)acetil]-4-(4-metoxi)-pirazolidin-1-carboxílico (45): Se disuelve éster bencílico del ácido 2-[2-(4-fluorofenil)acetil]-4-metoxi-
10 pirazolidin-1-carboxílico, **44**, (2.57g, 7.64mmoles) en alcohol metílico (75mL) y se enfría la solución a 0°C. Gota a gota se adiciona cloruro de tionilo (5.58mL, 76.4 mmoles) y la reacción se deja a la temperatura ambiente toda la noche. La solución de reacción se concentra al vacío y se obtienen 2.07g (99% de rendimiento) del producto esperado en forma de
15 clorhidrato que se presenta como un polvo casi blanco.

Preparación de éster bencílico del ácido 2-[2-(4-fluorofenil)acetil]-4-metoxi-pirazolidin-1-carboxílico (46): Se disuelve éster bencílico del ácido 2-[2-(4-fluorofenil)acetil]-4-(4-metoxi)-pirazolidin-1-carboxílico, **45**, (8.81g, 32.3mmoles) en diclorometano (150mL). Se
20 adiciona cloruro de 4-fluorofeniloacetilo (5.31g, 38.8mmoles) y después solución acuosa 0.5 N de hidróxido de sodio (150mL). La mezcla se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 6 horas. La reacción se

diluye con diclorometano (200mL) y se lava con agua (200mL). La fase acuosa se extrae diclorometano (2 X 200mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución acuosa de carbonato de sodio al 5% (250mL) y salmuera (250mL), se secan en sulfato de sodio, se filtran y se concentran al vacío para dar 12.0g del producto esperado que se presenta como un aceite viscoso de color café.

Preparación de 2-(4-fluorofenil)-1-(4-metoxi-pirazolidin-1-il)-etanona (47): Se disuelve éster bencílico del ácido 2-[2-(4-fluorofenil)acetil]-4-metoxi-pirazolidin-1-carboxílico, **46**, (12.0g, 32.2mmoles) en alcohol metílico (300mL). El matraz se lava con nitrógeno y se le adiciona paladio sobre carbón al 10% (1.2g). La mezcla de reacción se agita vigorosamente a temperatura ambiente y a 1 atmósfera de gas hidrógeno durante 3 horas. El matraz se lava con nitrógeno y la mezcla de reacción se filtra a través de una capa de Celite y se enjuaga con acetato de etilo (100mL). El filtrado se concentra al vacío y se obtienen 7.67g del producto esperado que se presenta como un aceite transparente, viscoso.

Preparación de 2-(4-fluorofenil)-1-[4-metoxi-2-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-carbonil)pirazolidin-1-il]-etanona (48): Se disuelven 2-(4-fluorofenil)-1-(4-metoxi-pirazolidin-1-il)-etanona, **47**, (7.67g, 32.2mmoles) y cloruro de 2-metilsulfonil-pirimidin-4-carbonilo (9.11g, 48.3 mmoles) en diclorometano (150mL). Se adiciona solución acuosa 0.5 N de hidróxido de sodio (150mL) en forma continua mediante un embudo de

adición y la mezcla se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se diluye con solución acuosa de carbonato de sodio al 5% (1 L). La mezcla se extrae con diclorometano (6 X 200mL). Las fases orgánicas combinadas se secan en sulfato de magnesio, se filtran y se concentran para dar un aceite de color rojo. El material crudo se purifica por medio de sílice (hexano/acetato de etilo 1:1 a 1:3 a acetato de etilo 100%) y se obtienen 10.3g del producto esperado que se presente como un aceite viscoso de color café.

Preparación de 2-(4-fluorofenil)-6-metoxi-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona (49): Una solución de 2-(4-fluorofenil)-1-[4-metoxi-2-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-carbonil)pirazolidin-1-il]-etanona, 48, (2.04g, 5.22mmoles) en dimetilformamida/tetrahidrofurano 1:1 (30mL) se adiciona gota a gota a 0°C a una suspensión de hidruro de sodio (230mg de una dispersión al 60% en aceite mineral, 5.75mmoles) en dimetilformamida (60mL). Después de 2 horas a 0°C, se adiciona lentamente a la solución de reacción de color rojo brillante una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5mL). El baño frío se retira y la solución se deja la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra al vacío y el residuo resultante se diluye con acetato de etilo (175mL). La mezcla se lava como una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (150mL). La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (4 X 75mL). Las fases orgánicas

combinadas se secan en sulfato de magnesio, se filtran y se concentran al vacío. El material crudo se purifica por medio de sílice (100% acetato de etilo a 5% a 10% a 20% alcohol metílico/acetato de etilo) y se obtienen 1.1mg (57% de rendimiento) del producto esperado que se presenta como un aceite de color naranja.

Preparación de 2-(4-fluorofenil)-6-metoxi-3-(2-metansulfonil-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona (50): Se diluye 2-(4-fluorofenil)-6-metoxi-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona, 49, (1.10g, 2.95mmoles) con diclorometano (60mL). A la suspensión de color amarillo se le adiciona de una sola vez ácido 3-cloroperbenzoico (662mg con ~77% de pureza, 2.95mmoles). Después de 20min, se adiciona más ácido 3-cloroperbenzoico (240mg, 1.07mmoles). Después de 10 minutos, la solución de reacción transparente y de color amarillo se vierte en una solución acuosa de bisulfito de sodio al 10% (60mL). Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con diclorometano (2 X 50mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 X 50mL), se secan en sulfato de sodio, se filtran y se concentran al vacío para dar 948 mg de una mezcla del sulfóxido y la sulfona correspondientes, la mezcla se presenta como un sólido de color amarillo. Tal como está se usa en la siguiente etapa.

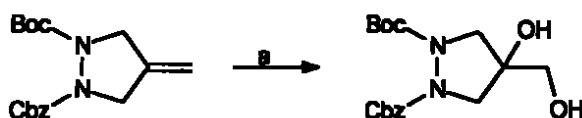
Preparación de 2-(4-fluorofenil)-6-metoxi-3-[2-(2-(S)-metoxi-1-metiletilamino)-pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona (51): Se diluye la mezcla de 2-(4-fluorofenil)-6-metoxi-3-(2-metansulfonil-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona, 50, (948mg, 2.44 mmoles) y (S)-2-amino-1-metoxipropano (652mg, 7.32mmoles) con tolueno (16mL). La mezcla se calienta a 120°C durante 2 horas. La solución de color naranja se deja enfriar a temperatura ambiente antes de concentrarla al vacío para dar un residuo de color naranja. El producto crudo se purifica por medio de sílice (5% a 10% de alcohol metílico/diclorometano) y se obtienen 550 mg del producto esperado que se presenta como un sólido de color amarillo fluorescente. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 2 H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.39 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.39 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.30–4.02 (m, 5H), 3.45 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 3H); HRMS *m/z* calculado para C₂₁H₂₅FN₅O₃ (MH⁺) 414.1941, encontrado 414.1945.

Con el intermediario 10, que tiene una unidad 6-metileno, se puede preparar el siguiente análogo utilizando los mismos procedimientos que se describieron antes:

2-(4-fluorofenil)-6-metilen-3-[2-(2-(S)-fenil-1-metiletilamino)-pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona, 52; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.60 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 4.52 (dd, 2H, J = 15.9, 24 Hz),

5.08-5.15 (m, 2H), 5.26 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 6.38 (d, 1H, $J= 5.1$ Hz), 7.00-7.05 (m, 2H), 7.22-7.42 (m, 8H), 8.16 (d, 1H, $J= 5.1$ Hz). HRMS: Masa exacta para $C_{26}H_{22}FN_5O$ 428.1887 ($M^+ + H$), encontrada 428.1871.

El intermedio 10 también se puede oxidar en condiciones estándar, según el esquema que se presenta a continuación, utilizando OsO_4 para obtener el intermedio, 53:



que se puede usar para preparar los siguientes compuestos:

2-(4-Fluorofenil)-6-hidroxi-6-hidroximetil-3-(2-fenoxipirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona, 54; ^1H NMR ($DMSO-d_6$, 300 MHz) δ 3.41-3.52 (m, 2H), 3.72-3.86 (m, 3H), 3.94 (d, 1H, $J= 11.1$ Hz), 5.23 (t, 1H, $J= 5.7$ Hz), 5.71 (s, 1H), 7.06 (d, 1H, $J= 4.8$ Hz), 7.18-7.34 (m, 5H), 7.40-7.50 (m, 4H), 8.69 (d, 1H, $J= 4.8$ Hz). ESI $^+$ MS: m/z (intensidad relativa) 435.32 (100, $M^+ + H$). Análisis calculado para $C_{23}H_{18}FN_4O_4 \cdot 0.5H_2O$: C, 62.30; H, 4.55; N, 12.63. Encontrado: C, 62.33; H, 4.13; N, 12.41.

Otros compuestos de la presente invención que pueden prepararse por medio de los procedimientos o modificaciones de los mismos que se exponen en este documento, incluyen los siguientes:

2-(3-Trifluorometilfenil)-3-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol-[1,2-a]pirazol-1-ona;

2-(4-Fluorofenil)-3-(2-(6-aminopirimidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol-[1,2-a]pirazol-1-ona;

5 2-(4-Fluorofenil)-3-[2-(3-fluorofenoxi)pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol-[1,2-a]pirazol-1-ona;

2-(4-Fluorofenil)-3-[2-(2,4-dimetilfenoxi)pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol-[1,2-a]pirazol-1-ona;

10 2-(2,4-Difluorofenil)-3-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol-[1,2-a]pirazol-1-ona;

2-(4-Fluorofenil)-3-[2-(4-clorofenoxi)pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol-[1,2-a]pirazol-1-ona;

15 2-(4-Fluorofenil)-3-[2-[1-(R,S)-(4-fluorofenil)etilamino]pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona;

Ácido 2-{4-[2-(4-fluorofenil)-3-oxo-6,7-dihidro-3H,5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-propiónico;

2-{4-[2-(4-Fluorofenil)-3-oxo-6,7-dihidro-3H,5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-N,N-dimetil propionamida;

20 2-(4-Fluorofenil)-3-(2-([1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona;

2-(4-Fluorofenil)-3-{2-[(piridin-2-ilmetil)amino]pirimidin-4-il}-
6,7-dihidro-5*H*-pirazol[1,2-*a*]pirazol-1-ona;

2-(4-Fluorofenil)-3-[(2-metoxipropilamino)pirimidin-4-il]-6,7-
dihidro-5*H*-pirazol[1,2-*a*]pirazol-1-ona;

5 2-(4-Fluorofenil)-3-{2-[(furan-2-ilmetil)amino]pirimidin-4-il}-6,7-
dihidro-5*H*-pirazol[1,2-*a*]pirazol-1-ona;

2-(4-Fluorofenil)-3-{2-[(3-benzo[1,3]dioxol-5-il)amino]pirimidin-
4-il}-6,7-dihidro-5*H*-pirazol[1,2-*a*]pirazol-1-ona;

2-(4-Fluorofenil)-3-{2-[(1-(propan-1-sulfonil)piperidin-4-
10 ilamino]pirimidin-4-il}-6,7-dihidro-5*H*-pirazol[1,2-*a*]pirazol-1-ona;

2-(4-Fluorofenil)-3-{2-(4-metoxibencilamino)amino]pirimidin-4-
il}-6,7-dihidro-5*H*-pirazol[1,2-*a*]pirazol-1-ona;

Los análogos (compuestos) de la presente invención se
clasifican en varias categorías con el fin de ayudar al formulador en la
15 aplicación de una estrategia racional de síntesis para la preparación de
análogos que no se ejemplifican aquí de manera explícita. La clasificación
en categorías no implica mayor o menor eficacia en ninguna de las
composiciones de la materia que se describe en este documento.

Se ha encontrado que los compuestos enunciados y
20 descritos antes, en muchos casos presentan actividades (IC₅₀ en
evaluaciones que tienen como base la célula y que se describen más

adelante o en las que se citan como referencia) a niveles inferiores a 1 micromolar (μM).

Los compuestos de la presente invención tienen la capacidad de bloquear en forma eficaz la producción de citocinas inflamatorias en las células, mediante lo cual se favorece la atenuación, alivio, control, disminución, retardo o prevención de uno o más estados sintomáticos de enfermedad o síndromes relacionados con la liberación extracelular de una o más citocinas. Los estados sintomáticos inflamatorios incluyen aquellos relacionados con los siguientes ejemplos no restrictivos:

- 10 i) interleukina-1 (IL-1): Se considera la molécula responsable de varios estados sintomáticos, entre otros, artritis reumatoide, osteoartritis y otros estados sintomáticos de enfermedad que se relacionan con la degeneración del tejido conectivo.
- 15 ii) Ciclooxigenasa-2 (COX-2): Los inhibidores de la liberación de citocinas se proponen como inhibidores de la expresión COX-2 inducible, la cual según se ha demostrado aumenta por medio de las citocinas. M. K. O'Banion y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.*, **89**, 4888 (1998).
- 20 iii) Factor de necrosis tumoral $-\alpha$ (TNF- α): Se considera que esta citokina proinflamatoria es un importante mediador en muchos estados sintomáticos de enfermedad o síndromes,

entre otros, reumatoide artritis, osteoartritis, inflamación intestinal (IBS), choque séptico, disfunción cardiopulmonar, enfermedad respiratoria aguda y caquexia.

Es posible que cada uno de los estados sintomáticos o condiciones que el formulador desee tratar requieran diferentes niveles o cantidades de los compuestos descritos en el presente documento a fin de obtener un nivel terapéutico. El formulador puede determinar esta cantidad mediante cualquiera de los procedimientos de prueba conocidos por el técnico.

La presente invención también se relaciona con distintas formas de presentación de los compuestos presentes, que en condiciones fisiológicas normales del humano o de mamíferos de grandes especies, liberen los compuestos que se describen en la presente. Una iteración de esta modalidad incluye las sales farmacéuticamente aceptables de los análogos que se describen aquí. Para lograr la compatibilidad entre el modo de suministro, los excipientes y lo similar, el formulador puede preferir con respecto a otra, una forma de sal de los análogos presentes ya que los compuestos en sí son la especie activa que alivia los procesos de enfermedad que se describen en la presente.

Con relación a este aspecto se dispone de varios precursores de formas "profármaco" de los análogos de la presente invención. Sería conveniente formular los compuestos de la presente invención como

especies químicas que de por sí no tengan efecto contra la actividad de las citocinas que se describen aquí, sino que sean formas de los presentes análogos, que al suministrarse al organismo de un humano o de un mamífero experimentan una reacción química catalizada por la función normal del organismo, entre otras, por enzimas que se encuentran en el estómago o por el suero sanguíneo, y la reacción química libere el análogo precursor. El término "profármaco" se relaciona con las especies que se convierten *in vivo* en el compuesto farmacéutico activo.

10 FORMULACIONES

La presente invención también se relaciona con composiciones o formulaciones que contienen los compuestos inhibidores de la liberación de citocinas inflamatorias según la presente invención. En general, las composiciones de la presente invención están constituidas por:

- 15 a) una cantidad eficaz de una o más pirazolonas bicíclicas y los derivados de las mismas, según la presente invención, que son eficaces para inhibir la liberación de citocinas inflamatorias; y
- b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 Para el propósito de la presente invención, el término "excipiente" y "portador" se usan indistintamente a lo largo de la descripción de la presente invención y se definen aquí como, "ingredientes

-

que se usan en la práctica al formular una composición farmacéutica segura y eficaz”.

El formulador comprenderá que los excipientes se usan principalmente para suministrar un producto farmacéutico seguro, estable y funcional y que no sólo funcionan como una porción del portador total, sino también como medio para lograr la absorción eficaz en el recipiente del ingrediente activo. Un excipiente puede desempeñar una función tan simple y directa como la de ser una carga inerte, o la de un excipiente en el sentido que se utiliza en la presente, como parte de un sistema estabilizador de pH o un recubrimiento que asegure el suministro seguro de los ingredientes en el estómago. El formulador también puede aprovechar el hecho de que los compuestos de la presente invención son mejores en cuanto a potencia celular, propiedades farmacocinéticas y tienen también por vía oral mejor biodisponibilidad.

La presente invención también se relaciona con composiciones o formulaciones que contienen un precursor o forma “profármaco” de los compuestos inhibidores de liberación de citocinas inflamatorias según la presente invención. En general, estas composiciones de la presente invención que contienen precursores, están constituidas por:

- a) una cantidad eficaz de uno o más derivados de pirazolonas bicíclicas según la presente invención, que

actúan para liberar *in vivo* el análogo correspondiente que es eficaz para inhibir la liberación de citocinas inflamatorias; y

b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

5

MÉTODO DE USO

La presente invención también se relaciona con un método para controlar el nivel de una o más citocinas inductoras de inflamación, entre otras, interleukina-1 (IL-1), factor de necrosis tumoral- α (TNF- α),
10 interleukina-6 (IL-6) e interleukina-8 (IL-8), mediante lo cual se controla, se mediatiza o se reducen los estados sintomáticos afectados por los niveles de citocinas inflamatorias extracelulares. El presente método incluye la etapa que consiste en administrar a un humano o a un mamífero de especie superior una cantidad eficaz de una composición que contiene uno o más
15 inhibidores de citocinas inflamatorias según la presente invención.

Debido a que los inhibidores de citocinas inflamatorias de la presente invención, se pueden suministrar de tal forma que lleguen a más de un sitio de control, más de un estado sintomático de enfermedad se puede modular al mismo tiempo. Ejemplos no restrictivos de
20 enfermedades a las que afecta el control o inhibición que ejercen los inhibidores de citocinas inflamatorias al modular la actividad excesiva de las mismas, incluyen osteoartritis, artritis reumatoide, diabetes, infección por virus de inmunodeficiencia humana (HIV).

PROCEDIMIENTOS

La eficacia de los compuestos de la presente invención se puede evaluar, por ejemplo, por mediciones de las constantes de inhibición de citocinas, K_i , y los valores IC_{50} se pueden obtener por cualquier método que el formulador elija.

Ejemplos no restrictivos de formas adecuadas de evaluación incluyen:

- i) Análisis enzimático en sustratos por radiación UV-visible según lo describe L. Al Reiter, *Int. J. Peptide Protein Res.*, **43**, 87-96 (1994).
- ii) Análisis enzimático de sustratos fluorescentes según lo describe Thornberry y col., *Nature*, **356**, 768-774 (1992).
- iii) Análisis de células PBMC (células mononucleares de sangre periférica) según se describe en la patente de los EE.UU. 6,204,261 B1 Batchelor y col., concedida el 20 de marzo de 2001.

Cada una de las publicaciones anteriores se considera incorporada a esta descripción como referencia.

Por otra parte, la inhibición del factor de necrosis tumoral, $TNF-\alpha$, se puede medir utilizando células monocíticas humanas (THP-1) estimuladas por lipopolisacáridos (LPS) en la forma que se describe en la siguiente publicación:

i) K. M. Mohler y col., "Protección Against a Lethal Dose of Endotoxin by an Inhibitor of Tumour Necrosis Factor Processing", *Nature*, **370**, pp 218-220 (1994).

5 ii) Patente de los EE.UU. 6,297,381 B1 Cirillo y col., concedida el 2 de octubre de 2001, que se considera incorporada a esta descripción como referencia y de la cual se reproduce a continuación una parte relevante de la misma.

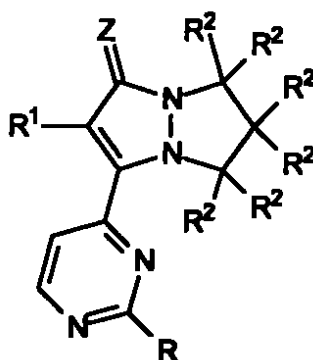
La inhibición de la producción de citocinas se puede observar
 10 al medir la inhibición TNF- α en células THP estimuladas por lipopolisacáridos. Todas las células y reactivos se diluyen en medio de cultivo RPMI 1640 con rojo fenol y L-glutamina, complementada con L-glutamina adicional (total: 4mM), penicilina y estreptomicina (50 unidades/mL cada una) y suero fetal de bovino (FBS 3%) (GIBCO, todas
 15 las concentraciones finales). El análisis se realiza en condiciones estériles, con excepción de la preparación del compuesto de prueba. Las soluciones madre iniciales se hacen en DMSO (sulfóxido de dimetilo) y después se diluyen en medio de cultivo RPMI 1640 a una concentración 2 veces mayor que la concentración final de ensayo deseada. Se adicionan células
 20 THP.1 confluentes (2×10^6 células/mL, conc. final; American Type Culture Company, Rockville, Md.) en placas de cultivo de polipropileno, de fondo redondo y 96 pozos (Costar 3790; estériles) que contienen 125 μ L del

compuesto de prueba (concentrado al doble) o vehículo DMSO (controles, blancos). La concentración de DMSO no deberá exceder de 0.2% final. La mezcla de células se deja en preincubación durante 30 minutos a 37°C, al 5% de CO₂ antes de la estimulación con lipopolisacáridos (LPS, 1µg/mL final; Sigma L-2630, provenientes de serotipo de *E. coli* 0111.B4; almacenados como solución reserva de 1mg/mL en vehículo H₂O diluido y tamizado con endotoxina a -80°C). Los blancos (no estimulados) reciben vehículo H₂O; el volumen final de incubación es 250µL. La incubación (4 horas) se lleva a cabo en la forma que ya se describió antes. El análisis se termina al centrifugar las placas 5 minutos a temperatura ambiente, 1600rpm (4033 g); Los sobrenadantes se transfieren a placas limpias de 96 pozos y se almacenan a -80°C hasta que se analizan para determinar el TNF-α mediante un "kit" de ELISA que se encuentra disponible en el mercado (Biosource #KHC3015, Camarillo, Ca.). El valor IC₅₀ calculado es la concentración del compuesto de prueba que ocasiona un 50% de disminución en la producción máxima de TNF-α.

Si bien se han ilustrado y descrito modalidades particulares de la presente invención, será evidente para los experimentados en la industria que pueden hacerse diversos cambios y modificaciones sin desviarse del espíritu y alcance de la invención. Se ha pretendido, por consiguiente, abarcar en las reivindicaciones anexas todos los cambios y modificaciones que están dentro del alcance de la invención.

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un compuesto que incluye todas las formas enantioméricas y diastereoméricas y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, el compuesto corresponde a la fórmula:



10

caracterizada además porque R es:

a) $-O[CH_2]_kR^3$; o

b) $-NR^{4a}R^{4b}$;

R^3 es alquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido, hidrocarbilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo o alquilenarilo sustituido o no sustituido, heteroarilo o alquilenheteroarilo sustituido o no sustituido; el subíndice k es de 0 a 5;

R^{4a} y R^{4b} son independientemente:

a) hidrógeno; o

b) $-\text{C}(\text{R}^{\text{5a}}\text{R}^{\text{5b}})_m\text{R}^6$;

cada R^{5a} y R^{5b} son independientemente hidrógeno, $-\text{OR}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$; alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineal, ramificado o cíclico, y mezclas de los
 5 mismos; R^6 es hidrógeno, $-\text{OR}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$; alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido o no sustituido, aril heterociclo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; R^7 es hidrógeno, un catión hidrosoluble, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ arilo sustituido o no sustituido; el subíndice m es de 0 a 5;

10 R^1 es:

a) arilo sustituido o no sustituido; o

b) heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada unidad R^2 de manera independiente se selecciona del grupo que consiste de:

15

a) hidrógeno,

b) $-(\text{CH}_2)_l\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{R}^8$;

c) $-(\text{CH}_2)_l\text{NR}^{\text{8a}}\text{R}^{\text{8b}}$;

d) $-(\text{CH}_2)_l\text{CO}_2\text{R}^{10}$;

e) $-(\text{CH}_2)_l\text{OCO}_2\text{R}^{10}$

20

f) $-(\text{CH}_2)_l\text{CON}(\text{R}^{10})_2$;

g) $-(\text{CH}_2)_l\text{OCON}(\text{R}^{10})_2$;

h) dos unidades R^2 se pueden unir entre sí para formar una unidad carbonilo;

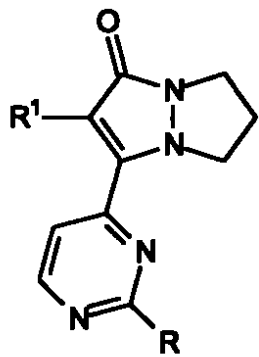
i) y mezclas de los mismos;

R^a , R^{aa} , R^{ab} y R^{10} son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , y
 5 mezclas de los mismos; R^{aa} y R^{ab} se pueden unir entre sí y formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que tiene de 3 a 7 átomos; dos unidades R^{10} se pueden unir entre sí y formar a anillo carbocíclico o heterocíclico que tiene de 3 a 7 átomos; el subíndice j tiene un valor de 0 a 5, el subíndice n tiene un valor de 0 a 5;

10 Z es O, S, NR^{11} o NOR^{11} ; R^{11} es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 .

2. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 1

que corresponde a la fórmula:



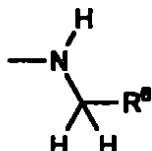
15

caracterizada porque R es una unidad éter que corresponde a la fórmula –
 OR^3 en la que R^3 se selecciona del grupo formado por fenilo, 2-fluorofenilo,
 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo,

2-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 3-N-acetil-aminofenilo, 2-metoxifenilo, 4-metoxifenilo y 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo;

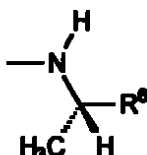
una unidad amino que corresponde a la fórmula:

5



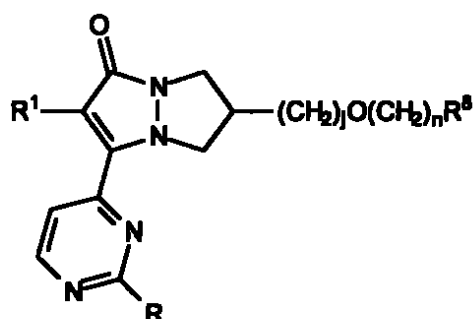
o una unidad amino que corresponde a la fórmula:

10



en donde R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, vinilo, ciclopropilo, ciclohexilo, metoximetilo, metoxietilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, carboxi, fenilo, 4-fluorofenilo, 2-aminofenilo, 2-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-(propansulfonil)fenilo, 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo.

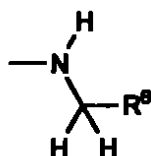
3. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 1 que corresponde a la fórmula:



en donde R es una unidad éter que corresponde a la fórmula $-OR^3$ en la que R^3 se selecciona del grupo formado por fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 3-N-acetil-aminofenilo, 2-metoxifenilo, 4-metoxifenilo y 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo;

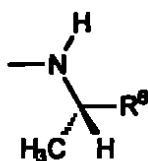
una unidad amino que corresponde a la fórmula:

10



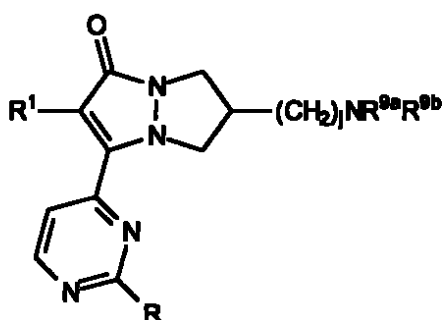
o una unidad amino que corresponde a la fórmula:

15



caracterizada porque R^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, vinilo, ciclopropilo, ciclohexilo, metoximetilo, metoxietilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, carboxi, fenilo, 4-fluorofenilo, 2-aminofenilo, 2-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-(propansulfonil)fenilo, 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo; R^b es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 , cada uno de los índices j y n son iguales a 0.

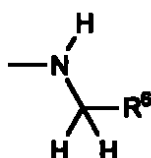
4. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 1 que corresponde a la fórmula:



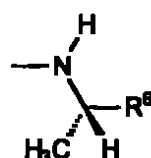
10

Caracterizado porque R es una unidad éter que corresponde a la fórmula $-OR^3$ en la que R^3 se selecciona del grupo formado por fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 3-N-acetil-aminofenilo, 2-metoxifenilo, 4-metoxifenilo y 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo;

una unidad amino que corresponde a la fórmula:



o una unidad amino que corresponde a la fórmula:

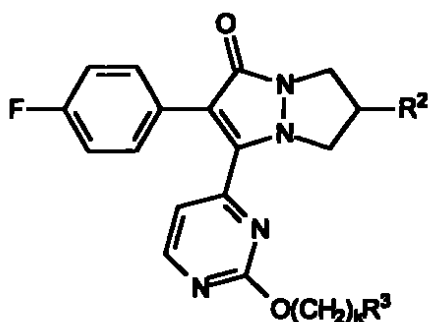


5

caracterizado porque R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, vinilo, ciclopropilo, ciclohexilo, metoximetilo, metoxietilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, carboxi, fenilo, 4-fluorofenilo, 2-aminofenilo, 2-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-(propansulfonil)fenilo, 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo; R^{6a} y R^{6b} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_4 , el subíndice j es igual a 0.

5. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 4 en donde R^{6a} y R^{6b} se unen entre sí y forman un anillo carbocíclico o heterocíclico que tiene de 3 a 7 átomos; el subíndice j es igual a 0.

6. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 1 que corresponde a la fórmula:



en donde cada unidad R^2 independientemente se selecciona del grupo que consiste en:

- 5 a) hidrógeno,
- b) $-(CH_2)_jO(CH_2)_nR^8$;
- c) $-(CH_2)_jNR^{8a}R^{8b}$;
- d) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$;
- e) $-(CH_2)_jOCO_2R^{10}$
- 10 f) $-(CH_2)_jCON(R^{10})_2$;
- g) $-(CH_2)_jOCON(R^{10})_2$;
- h) dos unidades R^2 se pueden unir entre sí para formar una unidad carbonilo;
- i) y mezclas de los mismos;
- 15 R^8 , R^{8a} , R^{8b} y R^{10} son independientemente hidrógeno, alquilo C_1 - C_4 , y mezclas de los mismos; R^{8a} y R^{8b} se pueden unir entre sí y formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que tiene de 3 a 7 átomos; dos unidades R^{10} se pueden unir entre sí y formar a anillo carbocíclico o heterocíclico que tiene

de 3 a 7 átomos; el subíndice j tiene un valor de 0 a 5, el subíndice n tiene un valor de 0 a 5;

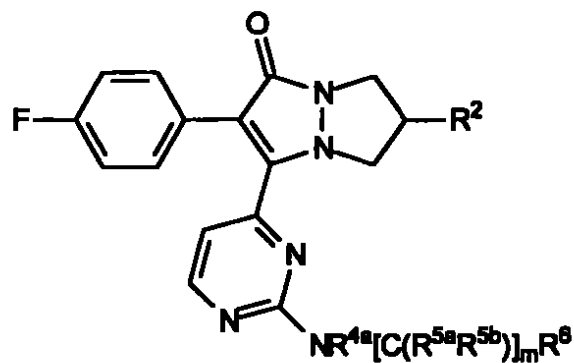
R³ es alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, hidrocarbilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo o alquilenarilo
5 sustituido o no sustituido, heteroarilo o alquilenheteroarilo sustituido o no sustituido; el subíndice k es de 0 a 5.

7. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 6, en donde R⁸, R^{9a}, R^{9b} y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, y mezclas de los mismos.

10 8. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 6 ó 7, caracterizado porque R⁸, R^{9a}, R^{9b} y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, metilo, y mezclas de los mismos.

9. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 6-8, caracterizado porque R³ se selecciona a partir del
15 grupo que consiste en fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 3-N-acetilaminofenilo, 2-metoxifenilo, 4-metoxifenilo y 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo.

10 10. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, que corresponde a la fórmula:



caracterizado porque cada unidad R^2 independientemente se selecciona del grupo que consiste en:

5

a) hidrógeno,

b) $-(CH_2)_jO(CH_2)_nR^8$;

c) $-(CH_2)_jNR^{8a}R^{8b}$;

d) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$;

e) $-(CH_2)_jOCO_2R^{10}$

10

f) $-(CH_2)_jCON(R^{10})_2$;

g) $-(CH_2)_jOCON(R^{10})_2$;

h) dos unidades R^2 se pueden unir entre sí para formar una unidad carbonilo;

i) y mezclas de los mismos;

15 R^8 , R^{8a} , R^{8b} y R^{10} son independientemente hidrógeno, alquilo C_1 - C_4 , y mezclas de los mismos; R^{8a} y R^{8b} se pueden unir entre sí y formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que tiene de 3 a 7 átomos; dos unidades R^{10} se pueden unir entre sí y formar a anillo carbocíclico o heterocíclico que tiene

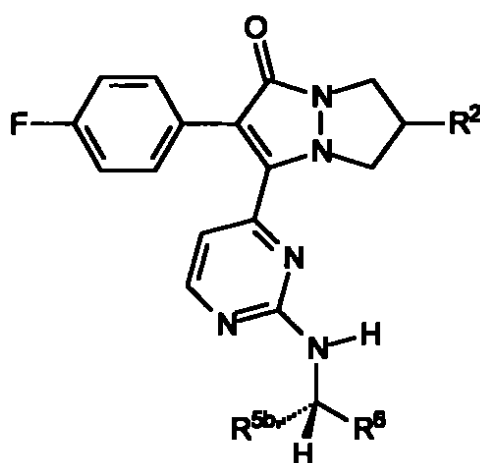
de 3 a 7 átomos; el subíndice j tiene un valor de 0 a 5, el subíndice n tiene un valor de 0 a 5;

R^{4a} es hidrógeno o $-[C(R^{5a}R^{5b})]_mR^6$;

cada R^{5a} y R^{5b} es independientemente hidrógeno, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; alquilo C_1-C_4 lineal, ramificado o cíclico, y mezclas de los mismos; R^6 es hidrógeno, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; alquilo sustituido o no sustituido C_1-C_4 , heterociclo sustituido o no sustituido o arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; R^7 es hidrógeno, un catión hidrosoluble, alquilo C_1-C_4 arilo sustituido o no sustituido; el subíndice m es de 0 a 5;

11. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 11, caracterizado porque R^2 es hidrógeno, R^{4a} es hidrógeno; y R^{5a} y R^{5b} son cada uno hidrógeno y R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, vinilo, ciclopropilo, ciclohexilo, metoximetilo, metoxietilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, carboxi, fenilo, 4-fluorofenilo, 2-aminofenilo, 2-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-(propansulfonil)fenilo, 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo.

12. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 11 que corresponde a la fórmula:



13. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 10-12, caracterizado porque R^{5b} es metilo; R^8 se selecciona a partir del grupo que consiste en $-OH$, $-NH_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$ y $-CONH_2$.

14. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 10-12, caracterizado porque R^{5b} es metilo; R^8 se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, vinilo, ciclopropilo, ciclohexilo, metoximetilo, metoxietilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, carboxi, fenilo, 4-fluorofenilo, 2-aminofenilo, 2-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-(propansulfonil)fenilo, 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo.

15. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, seleccionado a partir del grupo que consiste en:

2-(4-Fluorofenil)-3-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol-[1,2-a]pirazol-1-ona;

N-(3-{4-[2-(4-Fluoro-fenil)-3-oxo-6,7-dihidro-3H,5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-il]-pirimidin-2-iloxi}-fenil)-acetamida;

2-(4-Fluorofenil)-3-[2-(2,4-dimetilfenoxi)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazol-[1,2-a]pirazol-1-ona;

5 2-(2,4-Difluorofenil)-3-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol-[1,2-a]pirazol-1-ona;

2-(4-Fluorofenil)-3-[2-(4-fluorofenoxi)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazol-[1,2-a]pirazol-1-ona;

10 2-(4-Fluorofenil)-3-[2-(2,6-difluorofenoxi)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazol-[1,2-a]pirazol-1-ona;

2-(4-Fluorofenil)-3-[2-(2-fluorofenoxi)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazol-[1,2-a]pirazol-1-ona; y

2-(4-Fluorofenil)-3-[2-(3-fluorofenoxi)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazol-[1,2-a]pirazol-1-ona.

15 34. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 1 seleccionado a partir del grupo que consiste en:

2-(4-Fluorofenil)-3-[2-(S)-(1-feniletilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona;

20 2-(4-Fluorofenil)-3-[2-(N'-metil-N'-fenilhidrazin)-pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona;

Éster metílico del ácido (R)-{4-[2-(4-Fluorofenil)-3-oxo-6,7-dihidro-3H,5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-fenilacético;

2-(4-Fluorofenil)-3-(2-bencilaminopirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona;

2-(4-Fluorofenil)-3-[2-(1-(S)-metiletilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona;

5 2-(4-Fluorofenil)-3-[2-(alilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona;

2-(4-Fluorofenil)-3-[2-[1-(S)-(4-metilfenil)etilamino]pirimidin-4-ilo]-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona;

10 2-(4-Fluorofenil)-3-[2-(1-(S)-ciclohexil-etilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona;

2-(4-Fluorofenil)-3-[2-(1-(R)-feniletilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona;

2-(4-Fluorofenil)-3-[2-(ter-butilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona;

15 2-(4-Fluorofenil)-3-[2-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona;

2-(4-Fluorofenil)-3-[(2-ciclopropilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona;

20 2-(4-Fluorofenil)-3-[(2-ciclopropilmetil)aminopirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona;

2-(4-Fluorofenil)-3-[(2-metoxietilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona;

2-(4-Fluorofenil)-3-[(2-metoxietilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona;

2-(4-Fluorofenil)-3-{2-[1-(S)-(4-fluorofenil)etilamino]pirimidin-4-il}-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona; y

5 2-(4-Fluorofenil)-3-{2-[(pindin-3-ilmetil)amino]pirimidin-4-il}-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona.

16. ⁷ Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 1 seleccionado a partir del grupo que consiste en:

2-(4-Fluorofenil)-6-morfolin-4-il-3-[2-(4-fluorofenoxi)-pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona;

6-dimetilamino-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(1-feniletilamino)-pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona;

2-(4-Fluorofenil)-6-hidroxi-3-(2-fenoxipirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona;

15 6-(4-Fluorofenil)-5-oxo-7-(2-fenoxipirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H,5H-pirazol[1,2-a]pirazol-2-il éster del ácido morfolin-4-carboxílico;

2-(4-Fluorofenil)-6-metoxi-3-[2-(2-(S)-metoxi-1-metiletilamino)-pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona;

20 2-(4-Fluorofenil)-6-metilen-3-[2-(2-(S)-fenil-1-metiletilamino)-pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona;

2-(4-Fluorofenil)-6-hidroxi-6-hidroximetil-3-(2-fenoxipirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona;

- 2-(3-trifluorometilfenil)-3-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol-[1,2-a]pirazol-1-ona;
- 2-(4-fluorofenil)-3-(2-(6-aminopirimidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol-[1,2-a]pirazol-1-ona;
- 5 2-(4-fluorofenil)-3-[2-(3-fluorofenoxi)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazol-[1,2-a]pirazol-1-ona;
- 2-(4-fluorofenil)-3-[2-(2,4-dimetilfenoxi)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazol-[1,2-a]pirazol-1-ona;
- 10 2-(2,4-difluorofenil)-3-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol-[1,2-a]pirazol-1-ona;
- 2-(4-fluorofenil)-3-[2-(4-clorofenoxi)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazol-[1,2-a]pirazol-1-ona;
- 2-(4-Fluorofenil)-3-[2-[1-(R,S)-(4-fluorofenil)etilamino]pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona;
- 15 Ácido 2-{4-[2-(4-Fluorofenil)-3-oxo-6,7-dihidro-3H,5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-propiónico;
- 2-{4-[2-(4-Fluorofenil)-3-oxo-6,7-dihidro-3H,5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-N,N-dimetil propionamida;
- 2-(4-Fluorofenil)-3-(2-([1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona;
- 20 2-(4-Fluorofenil)-3-[2-[(piridin-2-ilmetil)amino]pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona;

2-(4-Fluorofenil)-3-[(2-metoxipropilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona;

2-(4-Fluorofenil)-3-{2-[(furan-2-ilmetil)amino]pirimidin-4-il}-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona;

5 2-(4-Fluorofenil)-3-{2-[(3-benzo[1,3]dioxol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona;

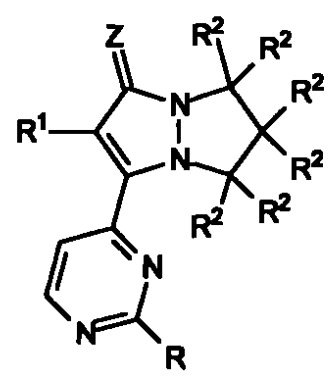
2-(4-Fluorofenil)-3-{2-[(1-(propan-1-sulfonil)piperidin-4-ilamino]pirimidin-4-il}-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona; y

10 2-(4-Fluorofenil)-3-{2-(4-metoxibencilamino)amino]pirimidin-4-il}-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona.

3.
17. Una composición farmacéutica que comprende:

- a) una cantidad eficaz de una o más pirazolonas bicíclicas incluidas todas las formas enantioméricas y diastereoméricas y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, el compuesto corresponde a la fórmula:

15



en donde R es:

a) $-\text{O}[\text{CH}_2]_k\text{R}^3$; o

b) $-\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$;

R^3 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido o no sustituido, hidrocarbilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo o alquilenarilo
5 sustituido o no sustituido, heteroarilo o alquilenheteroarilo sustituido o no sustituido; el subíndice k es de 0 a 5;

R^{4a} y R^{4b} son independientemente:

a) hidrógeno; o

b) $-\text{C}(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b})_m\text{R}^6$;

10 cada R^{5a} y R^{5b} son independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineal, ramificado o cíclico, y mezclas de los mismos; R^6 es hidrógeno, $-\text{OR}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$; alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido o no sustituido, aril heterociclo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; R^7 es hidrógeno, un catión
15 hidrosoluble, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o arilo sustituido o no sustituido; el subíndice m tiene un valor de 0 a 5;

R^1 es:

a) arilo sustituido o no sustituido; o

b) heteroarilo sustituido o no sustituido;

20 cada unidad R^2 de manera independiente se selecciona del grupo que consiste de:

a) hidrógeno,

- b) $-(CH_2)_jO(CH_2)_nR^8$;
- c) $-(CH_2)_jNR^{8a}R^{8b}$;
- d) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$;
- e) $-(CH_2)_jOCO_2R^{10}$
- 5 f) $-(CH_2)_jCON(R^{10})_2$;
- g) $-(CH_2)_jOCON(R^{10})_2$;
- h) dos unidades R^2 se pueden unir entre sí para formar una unidad carbonilo;
- i) y mezclas de los mismos;
- 10 R^8 , R^{8a} , R^{8b} y R^{10} son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , y mezclas de los mismos; R^{8a} y R^{8b} se pueden unir entre sí y formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que tiene de 3 a 7 átomos; dos unidades R^{10} se pueden unir entre sí y formar a anillo carbocíclico o heterocíclico que tiene de 3 a 7 átomos; el subíndice j tiene un valor de 0 a 5, el subíndice n tiene
- 15 un valor de 0 a 5;
- Z es O, S, NR^{11} o NOR^{11} ; R^{11} es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ; y

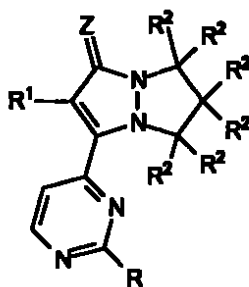
- b) uno o más excipientes farmacéuticamente . aceptables.

(18.)

- 20 Un método para controlar la liberación extracelular de citocinas inflamatorias en humanos y mamíferos de grandes especies, el método incluye la etapa que consiste en administrar a los humanos o

mamíferos de grandes especies, una composición farmacéutica que comprende:

- 5 a) una cantidad eficaz de una o más pirazolonas
bicíclicas incluidas todas las formas enantioméricas y
diastereoméricas y sales farmacéuticamente
aceptables de las mismas, el compuesto corresponde
a la fórmula:



10

caracterizado porque R es:

- a) $-O[CH_2]_kR^3$; o
b) $-NR^{4a}R^{4b}$;

15 R^3 es alquilo C_1 - C_4 , sustituido o no sustituido, aril heterocíclico, sustituido o
no sustituido, hidrocarbilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido
o no sustituido, arilo o alquilenarilo sustituido o no sustituido, heteroarilo o
alquilenheteroarilo sustituido o no sustituido; el subíndice k tiene un valor
de 0 a 5;

R^{4a} y R^{4b} son de manera independiente:

a) hidrógeno; o

b) $-\{C(R^{5a}R^{5b})\}_mR^6$;

cada R^{5a} y R^{5b} es de manera independiente hidrógeno o alquilo C_1 - C_4 lineal, ramificado o cíclico, y mezclas de los mismos; R^6 es hidrógeno, $-OR^7$, -

5 $N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; alquilo C_1 - C_4 sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; R^7 es hidrógeno, un catión hidrosoluble, alquilo C_1 - C_4 o arilo sustituido o no sustituido; el subíndice m tiene un valor de 0 a 5;

R^1 es:

10

a) arilo sustituido o no sustituido; o

b) heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada unidad R^2 de manera independiente se selecciona del grupo que consiste de:

15

a) hidrógeno,

b) $-(CH_2)_jO(CH_2)_nR^8$;

c) $-(CH_2)_jNR^{8a}R^{8b}$;

d) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$;

e) $-(CH_2)_jOCO_2R^{10}$

f) $-(CH_2)_jCON(R^{10})_2$;

20

g) $-(CH_2)_jOCON(R^{10})_2$;

h) dos unidades R^2 se pueden unir entre sí para formar una unidad carbonilo;

i) y mezclas de los mismos;

R^8 , R^{9a} , R^{9b} y R^{10} son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , y mezclas de los mismos; R^{9a} y R^{9b} se pueden unir entre sí y formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que tiene de 3 a 7 átomos; dos unidades R^{10} se
5 pueden unir entre sí y formar a anillo carbocíclico o heterocíclico que tiene de 3 a 7 átomos; el subíndice j tiene un valor de 0 a 5, el subíndice n tiene un valor de 0 a 5;

Z es O, S, NR^{11} o NOR^{11} ; R^{11} es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ; y

b) uno o más excipientes farmacéuticamente
10 aceptables.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
27 March 2003 (27.03.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/024971 A1

(51) International Patent Classification: C07D 487/04, A61P 29/00

(74) Agents: REED, T. David et al.; The Procter & Gamble Company, 6110 Center Hill Road, Cincinnati, OH 45224 (US).

(21) International Application Number: PCT/US02/30135

(22) International Filing Date:
20 September 2002 (20.09.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/323,625 20 September 2001 (20.09.2001) US

(71) Applicant: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY [US/US]; One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, OH 45202 (US).

(72) Inventors: CLARK, Michael, Philip; 10563 S. State Route 48, Loveland, OH 45140 (US). LAUFER-SWEILER, Matthew, John; 4251 Green Arbor Lane, Cincinnati, OH 45249 (US). DJUNG, Jane, Far-Jine; 5747 W. Fountain Cr., Mason, OH 45040 (US). NATCHUS, Michael, George; 555 Wateryew Trail, Alpharetta, GA 30022 (US). DE, Biswanath; 11269 Cornell Woods Drive, Cincinnati, OH 45241 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT (utility model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), DE (utility model), DK (utility model), DK, DM, DZ, EC, EE (utility model), EE, ES, FI (utility model), FI, GB, GD, GR, 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 (utility model), SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

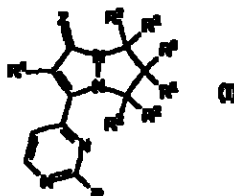
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (CH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 6,7-DIHYDRO-5H-PYRAZOLO[1,2-A]PYRAZOL-1-ONES WHICH CONTROL INFLAMMATORY CYTOKINES



(57) Abstract: The present invention relates to compound which are capable of preventing the extracellular release of inflammatory cytokines, said compounds, including all enantiomeric and diastereomeric forms and pharmaceutically acceptable salts thereof, have the formula (I): wherein R comprises ethers or amines; R1 is: a) substituted or unsubstituted aryl; or b) substituted or unsubstituted heteroaryl; each R72_i unit is independently selected from the group consisting of: a) hydrogen; b) -(CH₂)_j7O(CH₂)_nR78_i; c) -(CH₂)_j7NR79a_iR79b_i; d) -(CH₂)_j7CO₂7R710_i; e) -(CH₂)_j7OCO72_iR710_i f) -(CH₂)_j7CON(R710_i)₂ g) -(CH₂)_j7OCON(R710_i)₂7; h) two R72_i units can be taken together to form a carbonyl unit; i) and mixtures thereof; R78_i, R79a_i, R79b_i, and R710_i are each independently hydrogen, C₁-C₄ alkyl, and mixtures thereof; R79a_i and R79b_i can be taken together to form a carbocyclic or heterocyclic ring comprising from 3 to 7 atoms; two R710_i units can be taken together to form a carbocyclic or heterocyclic ring comprising from 3 to 7 atoms; j is an index from 0 to 5, n is an index from 0 to 5; Z is O, S, NR711_i, or NOR711_i; R711_i is hydrogen or C₁-C₄ alkyl.

WO 03/024971 A1

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED

DEC 03 2002

P & G Patent Division
International ITC

PCT

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
Attn. Reed, T., David
6110 Center Hill Road
Cincinnati, OH 45224
UNITED STATES OF AMERICA

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

PR 60708
AL 110008

(PCT Rule 44.1)

R. Eckler/f

Date of mailing
(day/month/year)

27/11/2002

Applicant's or agent's file reference

8717M/VB

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US 02/30135

International filing date
(day/month/year)

20/09/2002

Applicant

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 18:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 48):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

Within 19 months from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 19 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Dominique Hundt

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 8717M/VB	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US 02/ 30135	International filing date (day/month/year) 20/09/2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 20/09/2001
Applicant THE PROCTER & GAMBLE COMPANY		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.



the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:



contained in the international application in written form.



filed together with the international application in computer readable form.



furnished subsequently to this Authority in written form.



furnished subsequently to this Authority in computer readable form.



the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.



the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

as suggested by the applicant.



because the applicant failed to suggest a figure.



because this figure better characterizes the invention.



None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 02/30135

141

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D487/04 A61P29/00

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)
IPC 7 C07D A61P

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 practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	US 3 449 359 A (MAFFII GIULIO ET AL) 10 June 1969 (1969-06-10) column 1, line 14 -column 1, line 18; claims 1-7; examples 1-16	1-18
A	CH 529 153 A (LEPETIT SPA) 15 October 1972 (1972-10-15) column 2, line 13 -column 2, line 15; claims; examples 1-5	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in 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 doubt 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

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 November 2002

Date of making of the international search report

27/11/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P O 5518 Patenthaus 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 apo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schmid, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 02/30135

142

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 18 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos. 34
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
A claim 34 which occurs between claims 15 and 16 has been ignored for search purposes.
3. ☐ Claims Nos.
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 02/30135

143

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3449359	A	10-06-1969	GB 1124982 A	21-08-1968
			BE 675939 A	16-06-1966
			DE 1595894 A1	12-02-1970
			DE 1595904 A1	12-02-1970
			FR 1505361 A	15-12-1967
			NL 6601013 A	10-08-1966
CH 529153	A	15-10-1972	CH 529154 A	15-10-1972
			AT 299192 B	12-06-1972
			BE 757053 A1	16-03-1971
			CA 978528 A1	25-11-1975
			CH 525225 A	15-07-1972
			DE 2051800 A1	09-06-1971
			DK 125473 B	26-02-1973
			FI 50530 B	31-12-1975
			FR 2070168 A5	10-09-1971
			GB 1265617 A	01-03-1972
			IL 35307 A	14-01-1974
			JP 49011400 B	16-03-1974
			NL 7015333 A ,B	29-04-1971
			NO 129298 B	25-03-1974
			PL 81126 B1	30-08-1975
			RO 58992 A1	15-10-1975
			RO 58872 A1	15-10-1976
			SE 385894 B	26-07-1976
			SU 375848 A3	23-03-1973
			ZA 7006248 A	27-05-1971

RECEIVED
APR 17 2003

144

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITYP & G Patent Division
International ITC
PCT

To:

REED, T., David
THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
6110 Center Hill Road
Cincinnati, OH 45224
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing (day/month/year)		08/04/2003
Applicant's or agent's file reference 8717H/VB		IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US 02/ 30135	International filing date (day/month/year) 20/09/2002	Priority date (day/month/year) 20/09/2001
Applicant THE PROCTER & GAMBLE COMPANY		

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

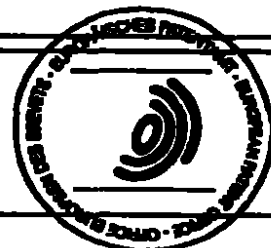
The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to all elected Offices, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523636 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer LODOLO F Tel. (+49-89) 2399 2828
---	---



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference 8717M/VB	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/US 02/ 30135	International filing date (day/month/year) 20/09/2002	Priority date (day/month/year) 20/09/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC G07D487/04		
Applicant THE PROCTER & GAMBLE COMPANY		

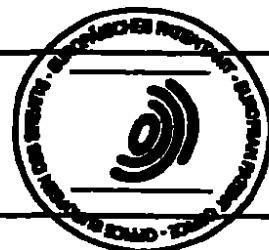
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 24/03/2003	Date of completion of this report 03/04/2003
Name and mailing address of the IPBA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523636 opmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer TZSCHOPPE D A Tel. (+49-89) 2399 2828



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/US 02/ 30135

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the independent claims, which have been the subject of an international search report, meets the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

ISUPERINDUSTRIA Y COMERCIO SISTEMA DE REGISTRO I
Fecha 29/03/2004

MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS
Numero : 15698
Fecha : 24/01/1995
Conferido: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
Pais : US ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Ciudad : 20 CINCINNATI, OHIO
Represent: S Sustituir: S Desistir: S
No. Radicacion : Clase: Seev: Seac:

Isencia		Codigo	Ctrl	Nombre
1	5376			ESCOBAR URIBE JIMENA
2	267			ESCOBAR URIBE IGNACIO
3	267	A		PATINO LEYVA LUIS
Encontrados (1/1) registro(s)				

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
- 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	()	()

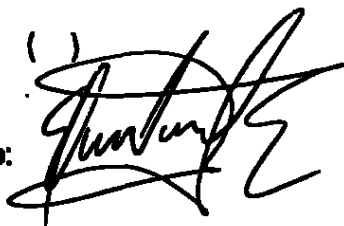
COMPLETA () INCOMPLETA ()

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:



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha: Radicación: 04021424 00000000

Folios: 146

Fecha (AMB): 2004-03-09 16:09:21

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FIDE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado
THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

Oficio N° 03437

ASUNTO:	Radicación N°	04-21424
	Solicitud Internacional	PCT/US02/30135
	Fecha inicio fase nacional	20/04/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 02 ABR. 2004

202060