



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-21425

54. TITULO COMPUESTOS QUE INHIBEN LA LIBERACION DE CITOCINAS INFLAMATORIAS.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 487/04 A61P 29/00

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

OF
SS



04 021425 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04021425 00000000

Folios: 131

Fecha (AMD): 2004-03-09 16:10:07

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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/US02/30134

Fecha Septiembre 20, 2002

Publicación Internacional No. WO 03/024970 A1

Fecha Marzo 27, 2003

6

TÍTULO (54)

COMPUESTOS QUE INHIBEN LA LIBERACIÓN DE CITOCINAS
INFLAMATORIAS.

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 487/04 A61P29/00

8

Prioridad

(33) País de Origen
Estados Unidos
de América

(32) Fecha

Septiembre 20, 2001

(31) Número de Solicitud

60/323,625

SI

☒

NO

☐

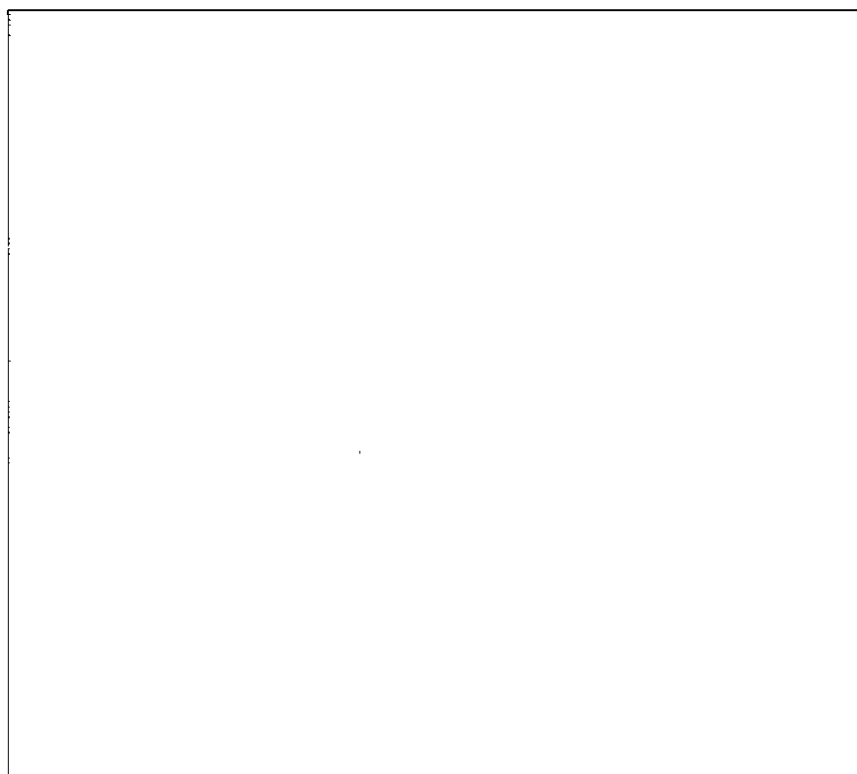
9

Comprobante de pago No. 04 - 15.045

Fecha Febrero 25, 2004

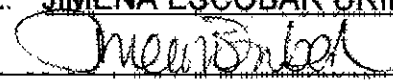
- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica Prot. 15.698
- ☐ Poderes si fuere el caso **Protocolo No. 15.698**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ 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. 2650/PCT

2650 2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04021425 00000000 Folios: 131
Fecha (MID): 2004-03-09 16:10:07
Tramite : 011 PCI-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2800 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 15,045
FECHA : FEBRERO 25 DE 2004

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	9706081	25/02/2004	6,928,700.00

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

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

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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.) **DE, BISWANATH**
(11269 Cornell Woods Drive, Cincinnati, Ohio, 45241 Estados Unidos de América).

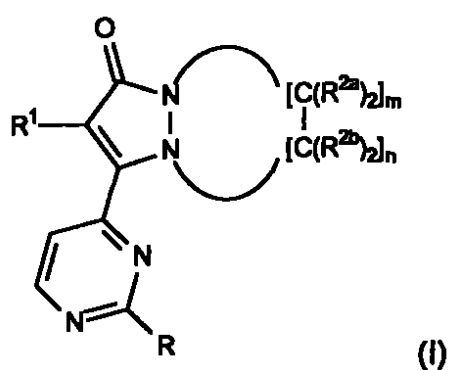
Solicito expresamente a nombre de la sociedad **THE PROCTER & GAMBLE COMPANY**, sociedad constituida de conformidad con las leyes del Estado de Ohio, Estados Unidos de América, domiciliada en One Procter & Gamble, Plaza, Cincinnati, Ohio, 45202 Estados Unidos de América, el otorgamiento de Patente para la invención titulada "**COMPUESTOS QUE INHIBEN LA LIBERACIÓN DE CITOCINAS INFLAMATORIAS**".

Clase: C07D 487/04


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

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

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 diasterioméricas y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, corresponden a la Fórmula (I):



10

en donde R está formado por éteres o aminas;

R¹ es:

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

15 las unidades R^{2a} y R^{2b} son cada una en forma independiente hidrógeno, éteres, aminas, amidas, carboxilatos o las unidades pueden unirse para formar un doble enlace, un carbonilo o R^{2a} y R^{2b} pueden unirse para formar

un anillo sustituido o no sustituido que comprende de 4 a 8 átomos, el anillo se selecciona del grupo que comprende:

- 5
- i) carbocíclico;
 - ii) heterocíclico;
 - iii) arilo;
 - iv) heteroarilo;
 - v) bicíclico; y
 - vi) heterobicíclico.

COMPUESTOS QUE INHIBEN LA LIBERACIÓN DE CITOCINAS INFLAMATORIAS

CAMPO DE LA INVENCION

5

La presente invención se relaciona con compuestos inhibidores de la liberación extracelular de citocinas inflamatorias, estas citocinas causan una o más enfermedades en humanos o mamíferos superiores. La presente invención además se relaciona con composiciones
10 que comprenden estos compuestos y un método para prevenir, disminuir o de alguna otra forma controlar las enzimas que se sabe son los componentes activos responsables de los estados de enfermedad descritos en la presente.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La interleucina -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, inflamación intestinal (IBS), choque séptico, disfunción cardiopulmonar, enfermedad respiratoria aguda, caquexia, y por lo tanto son responsables del avance y manifestación de estados sintomáticos de enfermedad en humanos.

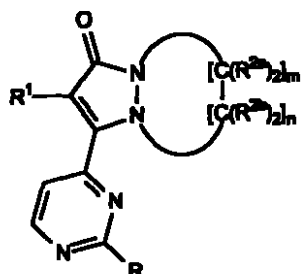
Por lo tanto, persiste la necesidad de compuestos y composiciones farmacéuticas que contengan compuestos que puedan bloquear, disminuir, controlar, mitigar o impedir la liberación de citocinas desde las células que las producen.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención cumple con las necesidades anteriormente mencionadas ya que se ha descubierto de manera sorprendente que ciertas [5,6] y [5,6,6] pirazolonas de anillo condensado y sus derivados son efectivas para inhibir la liberación de citocinas inflamatorias, entre otras, la interleucina-1 (IL-1) y Factor de Necrosis Tumoral (TNF) de células y previniendo así, disminuyendo o controlando de alguna otra forma enzimas que se proponen sean los componentes activos responsables de las enfermedades descritas en la presente.

El primer aspecto de la presente invención se relaciona con compuestos, incluidas sus formas enantioméricas y diastereoméricas y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, estos compuestos corresponden a la fórmula:

5



en donde R es:

- a) hidrógeno,
- b) $-\text{O}(\text{CH}_2)_k\text{R}^3$; o
- c) $-\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$;

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

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

- a) hidrógeno; o
- b) $-\text{[C(R}^{5a}\text{R}^{5b})]_x\text{R}^6$;

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 sus mezclas; R^6 es hidrógeno, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; alquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; R^7 es hidrógeno, un
 5 catión soluble en agua, alquilo C_1-C_4 , o arilo sustituido o no sustituido; el subíndice x tiene un valor de 0 a 5;

R^1 es:

- a) arilo sustituido o no sustituido; o
 - b) heteroarilo sustituido o no sustituido;
- 10 las unidades R^{2a} y R^{2b} se seleccionan independientemente del grupo que está formado por:
- a) hidrógeno,
 - b) $-O(CH_2)_jR^8$;
 - c) $-(CH_2)_jNR^{8a}R^{8b}$;
 - 15 d) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$;
 - e) $-(CH_2)_jOCO_2R^{10}$
 - f) $-(CH_2)_jCON(R^{10})_2$;
 - g) dos unidades R^{2a} o R^{2b} con el mismo átomo de carbono pueden unirse para formar una unidad carbonilo;
 - 20 h) un R^{2a} y un R^{2b} se unen para formar un doble enlace;

- i) un R^{2a} y un R^{2b} se unen para formar un anillo sustituido o no sustituido que tiene de 4 a 8 átomos, este anillo se selecciona del grupo que comprende:
- i) carbocíclico;
 - 5 ii) heterocíclico;
 - iii) arilo;
 - iv) heteroarilo;
 - v) bicíclico; y
 - vi) heterobicíclico;
 - 10 j) y mezclas de los mismos;

R^a , R^{2a} , R^{2b} , y R^{10} cada uno es en forma independiente hidrógeno, alquilo C_1 - C_4 y mezclas de los mismos; R^{2a} y R^{2b} pueden unirse para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 átomos; dos unidades R^{10} pueden unirse para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que tiene
15 de 3 a 7 átomos; j es un subíndice que tiene un valor de 0 a 5; m es un subíndice que tiene un valor de 1 a 5; n es un subíndice que tiene un valor de 1 a 5; $m + n =$ de 2 a 6.

Otro aspecto de la presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que pueden suministrar los compuestos de
20 la presente invención a un mamífero superior o a un humano; las composiciones están constituidas por:

a) una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos de conformidad con la presente invención; y

b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la presente invención se relaciona con
5 métodos para controlar en mamíferos una o más enfermedades o condiciones mediadas o moduladas por citocinas inflamatorias; el método 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 de conformidad con la
10 presente invención.

Estos y otros objetivos, características y ventajas serán evidentes para aquellos con experiencia ordinaria en el campo técnico a partir de la lectura de la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones anexas. Todos los porcentajes, relaciones y proporciones en la presente
15 invención están en peso, a menos que se especifique de otra manera. Todas las temperaturas se dan en grados Celsius ($^{\circ}\text{C}$) 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 debe interpretarse como admisión de que el mismo
20 constituye una técnica anterior con respecto a la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

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

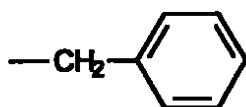
10 Para el propósito de la presente invención el término "hidrocarbilo" se define en la presente invención como cualquier unidad o entidad orgánica constituida por átomos de carbono y átomos de hidrógeno. Se incluyen en el término hidrocarbilo, los heterociclos que se describen más adelante. Pentilo, 3-etiloctanilo, 1,3-dimetilfenilo, ciclohexilo, cis-3-
15 hexilo, 7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]-heptan-1-ilo y naft-2-ilo son ejemplos de varias unidades hidrocarbilo no heterocíclicas y no sustituidas.

En la definición de "hidrocarbilo" se incluyen los anillos carbocíclicos aromáticos (arilo) y no aromáticos, cuyos ejemplos no restrictivos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexano,
20 ciclohexenilo, cicloheptilo, bicyclo-[0.1.1]-butilo, bicyclo-[0.1.2]-pentilo, bicyclo-[0.1.3]-hexilo (tujanil), bicyclo-[0.2.2]-hexilo, bicyclo-[0.1.4]-heptilo (caranil), bicyclo-[2.2.1]-heptilo (norboranilo), bicyclo-[0.2.4]-octilo

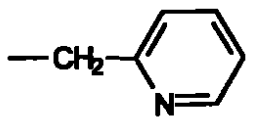
(cariofilenilo), espiropentilo, dicitlopentanespiranilo, decalinilo, fenilo, bencilo, naftilo, indenilo, 2H-indenilo, azulenilo, fenantrilo, antrilo, fluorenilo, acenaftilenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, y lo similar.

El término "heterociclo" incluye tanto anillos heterocíclicos
5 aromáticos (heteroarilos) como no aromáticos, cuyos ejemplos no restrictivos incluyen : 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, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, s-triazinilo, 4H-1,2-oxazinilo,
10 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-benzopiranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, 2H-1,4-benzoxazinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, quinoxalinilo, furanilo, tiofenilo, benzimidazolilo, y otros similares, cada uno
15 de los cuales puede estar sustituido o sin substituir.

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



mientras que un ejemplo de una unidad definida por el término "alquilenoheteroarilo" es una unidad 2-picolilo que tiene la fórmula:



5

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 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 lo similar. Una sustitución de dos átomos de hidrógeno incluye carbonilo, oximino y lo similar. El reemplazo de dos átomos de hidrógeno por dos átomos de carbono adyacentes incluye el grupo epoxi, y lo similar. Un reemplazo de tres hidrógenos incluye ciano y lo similar. 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

20

17
16

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)octanilo es una "unidad alquilo C₈ sustituido", el 3-guanidinopropilo es una "unidad alquilo C₃ sustituido," y el 2-carboxipiridinilo es una "unidad heteroarilo sustituido." Los siguientes son ejemplos no restrictivos de unidades que pueden ser los sustituyentes de los átomos de hidrógeno en una unidad hidrocarbilo que se describe como "sustituida."

- | | | |
|----|-------|--|
| 10 | i) | $-\text{C}(\text{R}^{12})_2]_p(\text{CH}=\text{CH})_q\text{R}^{12}$; donde p tiene un valor de 0 a 12; q de 0 a 12; |
| | ii) | $-\text{C}(\text{Z})\text{R}^{12}$; |
| | iii) | $-\text{C}(\text{Z})_2\text{R}^{12}$; |
| | iv) | $-\text{C}(\text{Z})\text{CH}=\text{CH}_2$; |
| 15 | v) | $-\text{C}(\text{Z})\text{N}(\text{R}^{12})_2$; |
| | vi) | $-\text{C}(\text{Z})\text{NR}^{12}\text{N}(\text{R}^{12})_2$; |
| | vii) | $-\text{CN}$; |
| | viii) | $-\text{CNO}$; |
| | ix) | $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$; |
| 20 | Z) | $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$; |
| | xi) | $-\text{NR}^{12}\text{CN}$; |
| | xii) | $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{Z})\text{R}^{12}$; |

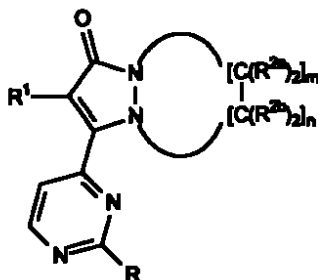
18
17

- xiii) $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{Z})\text{N}(\text{R}^{12})_2$;
 xiv) $-\text{NHN}(\text{R}^{12})_2$;
 xv) $-\text{NHOR}^{12}$;
 xvi) $-\text{NCS}$;
 5 xvii) $-\text{NO}_2$;
 xviii) $-\text{OR}^{12}$;
 xix) $-\text{OCN}$;
 xx) $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCBr}_3$;
 xxi) $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, y sus mezclas;
 10 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) $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$;
 15 xxvii) $-\text{P}(\text{O})\text{H}_2$;
 xxviii) $-\text{PO}_2$;
 xxix) $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$;
 xxx) y sus mezclas;

en donde R^{12} es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido C_1 - C_{20} lineal,
 20 ramificado o cíclico, arilo C_6 - C_{20} , alquilenarilo C_7 - C_{20} , y sus mezclas; M es
 hidrógeno o un a catión formador de sal; Z es $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NR}^{12}$, y sus

mezclas. Los cationes formadores de sales incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, amonio y lo similar.

El primer aspecto de la presente invención, de manera global, se relaciona con compuestos novedosos adecuados para inhibir la liberación de citocinas inflamatorias. Estos compuestos tienen la fórmula:



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

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

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

Los siguientes son las diversas modalidades de las unidades R de conformidad con la presente invención, en donde R es un éter que

corresponde a la fórmula $-O[CH_2]_kR^3$. 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.

10 i) Una iteración de esta modalidad de la unidad R comprende éteres que corresponden a la fórmula $-OR^3$ y R^3 es arilo sustituido o no sustituido. Esta iteración incluye el siguiente ejemplo no restrictivo de R: fenoxilo, 2-fluorofenoxilo, 3-fluorofenoxilo, 4-fluorofenoxilo, 2,4-difluorofenoxilo, 3-trifluorometilfenoxilo, 4-trifluorometilfenoxilo, 2,4-trifluorometil fenoxilo, y lo similar.

15 ii) Otra iteración de este aspecto 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.

20 iii) Otra iteración de este aspecto 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.

5 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.

10 i) Una primera iteración de este aspecto de R comprende éteres que corresponden a la fórmula $-O^3$ 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 lo similar.

15 ii) Una segunda iteración de este aspecto 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 lo similar.

20 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 este aspecto 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 lo similar.

5

- ii) En una segunda iteración de este aspecto de R, caracterizada porque R es un éter que corresponde a la fórmula $-\text{OCH}_2\text{R}^3$ y R^3 es un alquilenoheteroarilo sustituido o no sustituido. Esta iteración incluye los siguientes ejemplos entre otros: piridin-3-iletilo, (2-metil-2-piridin-3-il)etilo, y lo similar.

10

D) Unidades R que incluyen éteres que tienen la fórmula $-\text{O}^k$ (el subíndice k es igual a 1) y R^3 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido o no sustituido.

15

- i) Una primera iteración de este aspecto de R es un éter que corresponde a la fórmula $-\text{OR}^3$ y R^3 es alquilo no sustituido $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineal, ramificado o cíclico. Esta iteración incluye los siguientes ejemplos no restrictivos: metilo, etilo, isopropilo, (S)-1-metilpropilo, lo similar.

20

- ii) Una segunda iteración de este aspecto de R es un éter que corresponde a la fórmula $-\text{OR}^3$ y R^3 es un alquilo sustituido $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineal, ramificado o cíclico. Esta iteración

23
22

incluye los siguientes ejemplos no restrictivos: 2-metoxietilo, (S)-1-metil-3-metoxipropilo, y lo similar.

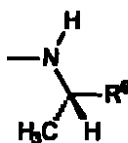
Los siguientes son los diversos aspectos de las unidades R de conformidad con la presente invención, en donde R es una amina que
5 corresponde a la fórmula $-NR^{4a}R^{4b}$, R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientes
:

a) hidrógeno; o

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

cada R^{5a} y R^{5b} es en forma independiente hidrógeno, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-$
10 CO_2R^7 , $-CON(R^7)_2$; alquilo C_1-C_4 lineal, ramificado o cíclico y sus mezclas;
 R^6 es hidrógeno, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; 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 x tiene un valor de 0 a
15 5. Sin embargo, el formulador no está limitado a los ejemplos e iteraciones
ilustrados en la presente.

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:



24
23

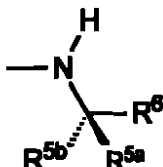
y la estereoquímica que se indica.

- 5
- i) Una primera iteración de este aspecto 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)metilamino, (S)-1-metil-1-(4-metoxifenil)metilamino, (S)-1-metil-1-(2-aminofenil)metilamino, (S)-1-metil-1-(4-aminofenil)metilamino, y lo similar.
- 10
- 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.
- 15
- iii) Una tercera iteración de este aspecto 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
- 20

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:

5



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

10

- i) Una primera iteración de este aspecto de R es una amina que no tiene centro quiral, cuyos ejemplos no restrictivos incluyen 1,1-dimetiletilamina, 1,1-dimetilbencilamina y lo similar.

15

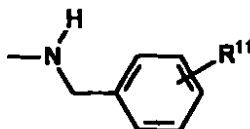
- ii) Una segunda iteración de este aspecto de R es una amina que tiene un grupo R^6 que es un alquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido. Esta iteración incluye los siguientes ejemplos no restrictivos: (S)-1-metil-2-hidroxi-2-metilpropilamina, (S)-1-metil-2-hidroxi-2-metilbutilamina, y lo similar.

20

- C) Unidades R que incluyen alquilenarilaminas en las que R^{4a} es hidrógeno, tanto R^{5a} como R^{5b} de R^{4b} son

26
b

hidrógeno y R^8 es arilo sustituido o no sustituido, la unidad corresponde a la fórmula:



5

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

i) Una primera iteración de esta modalidad incluye los siguientes ejemplos no restrictivos de unidades R:

10

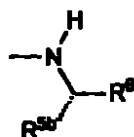
bencilamino, (2-aminofenil)metilamino; (4-fluorofenil)metilamino, (4-metoxifenil)metilamino; (4-propansulfonilfenil)metilamino; y lo similar.

ii) Una segunda iteración de esta modalidad incluye los siguientes ejemplos no restrictivos de unidades R: (2-

15

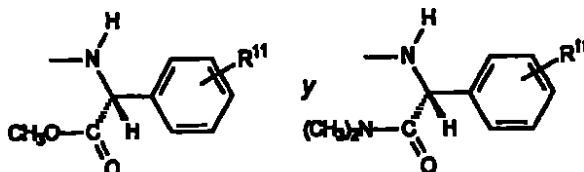
metilfenil)metilamino; (3-metilfenil)-metilamino; (4-metilfenil)metilamino; y lo similar.

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 $-\text{CO}_2R^7$ o $-\text{CON}(R^7)_2$; la unidad corresponde a la fórmula:



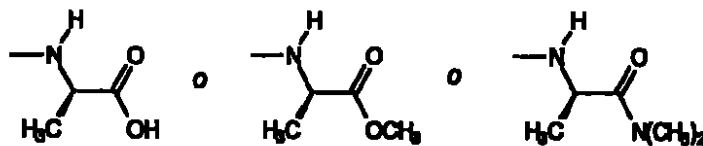
20

- 5 i) Una primera iteración de esta modalidad de R es una amina que tiene un grupo R^8 que es un fenilo sustituido o no sustituido. Esta iteración incluye los siguientes ejemplos no restrictivos:



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

- 10 ii) Una segunda iteración de esta modalidad de R es una amina que contiene un grupo R^8 que es un alquilo sustituido o sin sustituir. Esta iteración incluye los siguientes ejemplos no restrictivos:



15

Las unidades R^1 se seleccionan entre:

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

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 lo similar.

las unidades R^{2a} y R^{2b} se seleccionan independientemente a partir del grupo que comprende:

- a) hidrógeno,
- b) $-O(CH_2)_jR^8$;
- c) $-(CH_2)_jNR^{9a}R^{9b}$;
- d) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$;
- 10 e) $-(CH_2)_jOCO_2R^{10}$
- f) $-(CH_2)_jCON(R^{10})_2$;
- g) dos unidades R^{2a} o R^{2b} del mismo átomo de carbono pueden unirse para formar una unidad carbonilo;
- h) un R^{2a} y un R^{2b} se unen para formar un doble enlace;
- 15 i) un R^{2a} y un R^{2b} se unen para formar un anillo sustituido o no sustituido que tiene de 4 a 8 átomos, éste se selecciona del grupo que comprende:
 - i) carbocíclico;
 - ii) heterocíclico;
 - 20 iii) arilo;
 - iv) heteroarilo;
 - v) bicíclico; y

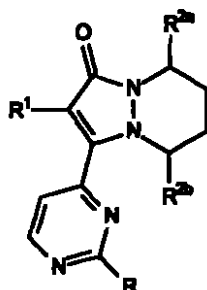
vi) heterobicclico;

j) y mezclas de los mismos;

R^5 , R^{5a} , R^{5b} , y R^{10} cada uno es en forma independiente hidrógeno, alquilo C_1 - C_4 y sus mezclas; R^{5a} y R^{5b} pueden unirse para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 átomos; dos unidades R^{10} pueden unirse para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que tiene de 3 a 7 átomos; j es un subíndice que tiene un valor de 0 a 5.

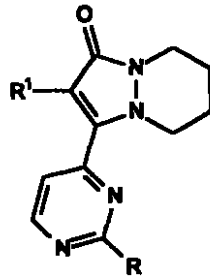
Sistemas de Anillos [5.6]-Condensados

Un primer aspecto de la presente invención se relaciona con la estructura principal del anillo en donde los índices m y n son cada uno iguales a 2, comprendiendo así amazones de 2-(R^1 -sustituido)-3-(2-R-sustituido-pirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[1,2-a]piridazin-1-ona con la fórmula:



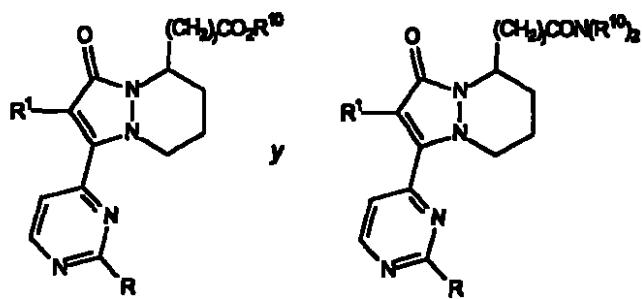
en donde cada unidad R^{2a} y R^{2b} es en forma independiente hidrógeno, $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$, $-(CH_2)_jCON(R^{10})_2$, y mezclas de los mismos.

Las iteraciones de esta estructura incluyen las del núcleo que tiene la fórmula:



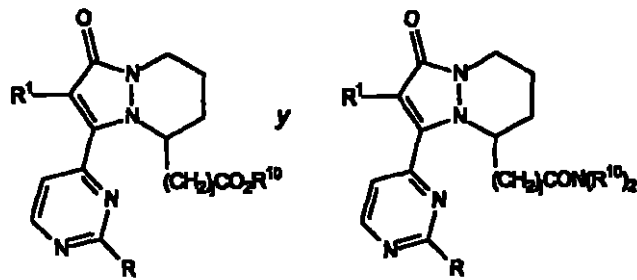
5

las amidas y ésteres de 5,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[1,2-a]-piridazin-1-ona en posición-8 que tienen la fórmula:

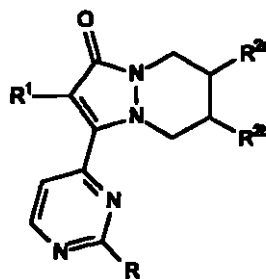


10

así como las amidas y ésteres de 5,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[1,2-a]-piridazin-1-ona en posición 5 que tienen la fórmula:



Un segundo aspecto de la presente invención conforme se relaciona con las unidades R^{2a} y R^{2b} comprende estructuras de 2-(R^1 -sustituido)-3-(2-R-sustituido-pirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[1,2-a]piridazin-1-ona que tienen la fórmula:



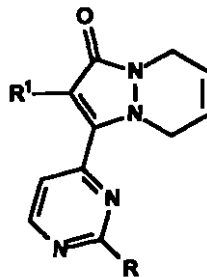
en donde cada una de las unidades R^{2a} y R^{2b} se seleccionan independientemente del grupo que comprende:

- a) hidrógeno,
- b) $-\text{O}(\text{CH}_2)_j\text{R}^a$; y
- c) $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$;

31

Las iteraciones de este aspecto incluyen 6-hidroxi-2-(R¹-sustituido)-3-(2-R-sustituido-pirimidin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[1,2-a]-piridazin-1-onas, 7-hidroxi-2-(R¹-sustituido)-3-(2-R-sustituido-pirimidin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[1,2-a]-piridazin-1-onas, 6-(dimetilamino)-2-(R¹-sustituido)-3-(2-R-sustituido-pirimidin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[1,2-a]-piridazin-1-onas, 6-morfolino-2-(R¹-sustituido)-3-(2-R-sustituido-pirimidin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[1,2-a]-piridazin-1-onas

Un tercer aspecto de la presente invención conforme se relaciona con las unidades R^{2a} y R^{2b} que comprende armazones en donde dos unidades R^{2a} y R^{2b} se unen para formar un doble enlace, por ejemplo estructuras de 2-(R¹-sustituido)-3-(2-R-sustituido-pirimidin-4-il)-5,8-dihidropirazolo[1,2-a]-piridazin-1-ona que tienen la fórmula:



15

Sistema de anillos [5.6.X]-condensados

La presente invención también se relaciona con sistemas de anillos [5.6,X]-condensados en donde X es un anillo formado cuando un R^{2a} y un R^{2b} unen para formar un anillo sustituido o no sustituido que tiene

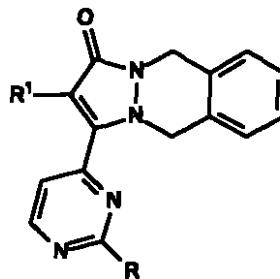
23
32

de 4 a 8 átomos. Los anillos así formados se seleccionan a partir del grupo que comprende:

- 5
- i) carbocíclico;
 - ii) heterocíclico;
 - iii) arilo;
 - iv) heteroarilo;
 - v) bicíclico; y
 - vi) heterobicíclico;

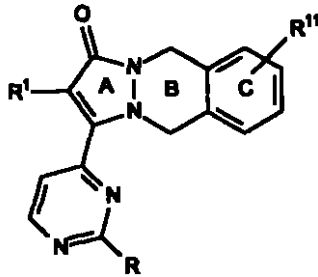
Una primera realización de este aspecto se relaciona con

10 sistemas anulares en donde un R^{2a} y un R^{2b} se unen para formar un anillo arilo de 6 miembros, *inter alia*, el sistema de anillos [5,6,6]-condensados; 2-(R^1 -sustituido)-3-(2-R-sustituido-pirimidin-4-il)-5,10-dihidro-pirazolo[1,2-*b*]ftalazin-1-ona que tiene la fórmula:

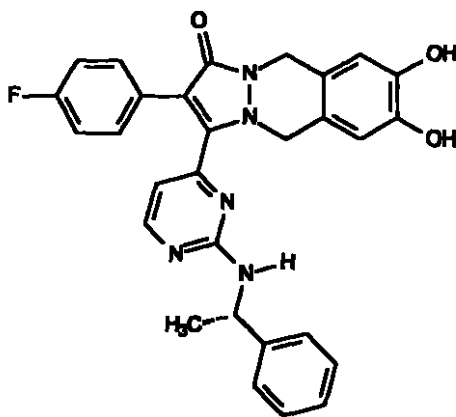


15

Las iteraciones de este aspecto incluyen análogos que se sustituyen en el anillo C, por ejemplo compuestos que tienen la fórmula:



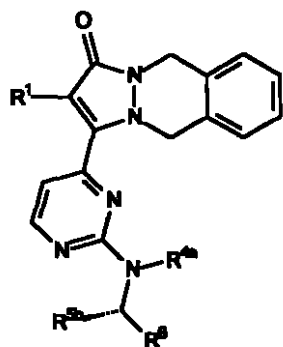
en donde R^{12} es un sustituyente como se describe anteriormente. Un ejemplo entre otros de los armazones de anillo [5,6,6] de la presente invención son 2-(R^1 -sustituido)-3-(2-R-sustituido-pirimidin-4-il)-5,10-dihidro-pirazolo[1,2-*b*]ftalazin-1-ona, por ejemplo los compuestos que tienen la fórmula:



10

El primer aspecto de los análogos de Categoría I capaces de inhibir la liberación de citocinas inflamatorias de conformidad con la presente invención se relaciona con compuestos que comprenden una estructura principal 5,10-dihidro-pirazolo[1,2-*b*]ftalazin-1-ona que tiene la fórmula:

35
34



en donde las unidades R son aminas que tienen la fórmula $\text{--NH[CHR}^5\text{]R}^6$,
5 y R^1 , R^{4a} , R^5 , y R^6 se describen a continuación en el Cuadro 1. La
estereoquímica de R^{5b} es la configuración que se muestra cuando R^{5b} no
es hidrógeno.

CUADRO I

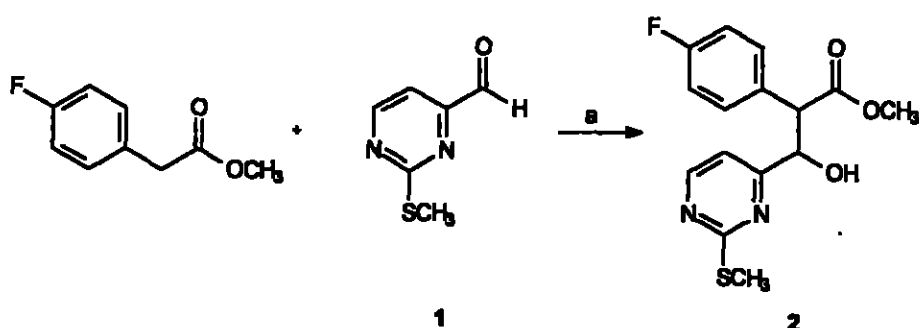
Núm.	R^1	R^{4a}	R^{5b}	R^6
1	4-fluorofenilo	H	H	fenilo
2	4-fluorofenilo	H	H	4-fluorofenilo
3	4-fluorofenilo	H	H	2-aminofenilo
4	4-fluorofenilo	H	H	2-metilfenilo
5	4-fluorofenilo	H	H	4-metilfenilo
6	4-fluorofenilo	H	H	4-metoxifenilo
7	4-fluorofenilo	H	H	4-(propansulfonil)fenilo
8	4-fluorofenilo	H	H	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo
9	4-fluorofenilo	H	H	piridin-2-ilo
10	4-fluorofenilo	H	H	piridin-3-ilo
11	4-fluorofenilo	H	H	H
12	4-fluorofenilo	H	H	metilo
13	4-fluorofenilo	H	H	etilo
14	4-fluorofenilo	H	H	vinilo

15	4-fluorofenilo	H	H	ciclopropilo
16	4-fluorofenilo	H	H	ciclohexilo
17	4-fluorofenilo	H	H	metoximetilo
18	4-fluorofenilo	H	H	metoxetililo
19	4-fluorofenilo	H	H	1-hidroxi-1-metiletilo
20	4-fluorofenilo	H	H	-CO ₂ H
21	4-fluorofenilo	H	metilo	fenilo
22	4-fluorofenilo	H	metilo	4-fluorofenilo
23	4-fluorofenilo	H	metilo	2-aminofenilo
24	4-fluorofenilo	H	metilo	2-metilfenilo
25	4-fluorofenilo	H	metilo	4-metilfenilo
26	4-fluorofenilo	H	metilo	4-metoxifenilo
27	4-fluorofenilo	H	metilo	4-(propansulfonil)fenilo
28	4-fluorofenilo	H	metilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo
29	4-fluorofenilo	H	metilo	piridin-2-ilo
30	4-fluorofenilo	H	metilo	piridin-3-ilo
31	4-fluorofenilo	H	metilo	H
32	4-fluorofenilo	H	metilo	metilo
33	4-fluorofenilo	H	metilo	etilo
34	4-fluorofenilo	H	metilo	vinilo
35	4-fluorofenilo	H	metilo	ciclopropilo
36	4-fluorofenilo	H	metilo	ciclohexilo
37	4-fluorofenilo	H	metilo	metoximetilo
38	4-fluorofenilo	H	metilo	metoxetililo
39	4-fluorofenilo	H	metilo	1-hidroxi-1-metiletilo
40	4-fluorofenilo	H	metilo	-CO ₂ H
41	3-trifluorometilfenilo	H	metilo	fenilo
42	3-trifluorometilfenilo	H	metilo	4-fluorofenilo
43	3-trifluorometilfenilo	H	metilo	2-aminofenilo
44	3-trifluorometilfenilo	H	metilo	2-metilfenilo
45	3-trifluorometilfenilo	H	metilo	4-metilfenilo
46	3-trifluorometilfenilo	H	metilo	4-metoxifenilo
47	3-trifluorometilfenilo	H	metilo	4-(propansulfonil)fenilo
48	3-trifluorometilfenilo	H	metilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo
49	3-trifluorometilfenilo	H	metilo	piridin-2-ilo
50	3-trifluorometilfenilo	H	metilo	piridin-3-ilo
51	3-trifluorometilfenilo	H	metilo	H
52	3-trifluorometilfenilo	H	metilo	metilo

53	3-trifluorometilfenilo	H	metilo	etilo
54	3-trifluorometilfenilo	H	metilo	vinilo
55	3-trifluorometilfenilo	H	metilo	ciclopropilo
56	3-trifluorometilfenilo	H	metilo	ciclohexilo
57	3-trifluorometilfenilo	H	metilo	metoximetilo
58	3-trifluorometilfenilo	H	metilo	metoxietilo
59	3-trifluorometilfenilo	H	metilo	1-hidroxi-1-metiletilo
60	3-trifluorometilfenilo	H	metilo	-CO ₂ H

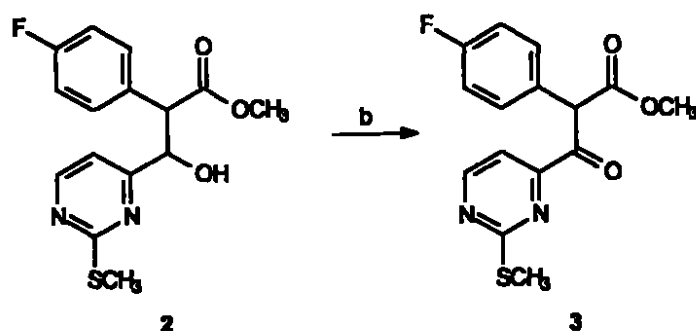
- El siguiente es un esquema para preparar compuestos que pertenecen al primer aspecto de la Categoría I de conformidad con la presente invención. La primera etapa abarca la utilización de intermedios
- 5 Tipo I, por ejemplo, intermediario 3 para introducir la unidad R¹ seleccionada en la estructura principal de ensamblaje.

Esquema general para los intermediarios Tipo I



10

Reactivos y condiciones: (a) LDA, THF, -78°C, 45min.



Reactivos y condiciones: (b) CrO_3 , CH_2Cl_2 , temperatura ambiente, 16 hr.

5

EJEMPLO 1

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

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), el cual se considera incorporada a esta descripción, como referencia.

A un matraz de 3 bocas de 12L 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 residuo crudo. Luego la solución se enfría a 20°C y se adiciona tiourea

(892g, 11.7moles). Después de que la mezcla se mantiene en agitación durante aproximadamente 15 minutos, se adiciona metóxido de sodio (741g, 13.7moles) en 4 porciones iguales, en el transcurso de 1 hora, mientras que la temperatura de la solución se mantiene en el intervalo de 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 a 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 1M. Neutralice con acetato de etilo para extraer el producto permite obtener 347g de producto sin refinar que se purifica con sílice para producir 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-proplónico (2): A una solución en frío (-78°C) diisopropilamida de litio (21.4ml de solución 2M en THF, 42.8mmoles) en THF (70mL) se le agrega gota a gota una solución de 4-fluorofenil-acetato de metilo (6.0g, 35.7mmoles) 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, 39.3mmol) 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 NH₄Cl saturada. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan (MgSO₄), 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-proplónico (3): A una suspensión de CrO₃ en CH₂Cl₂ (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-hidroxi-propiónico crudo, 2, preparado antes, en CH₂Cl₂ (50ml) se adiciona gota a gota a la suspensión de cromo. La mezcla de reacción se mantiene

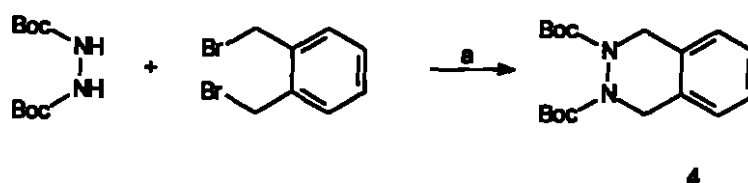
en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluye con éter (1L) y se filtra a través de una capa de Celite. El filtrado se concentra *al vacío* y el residuo resultante se purifica por medio de sílice (25% EtOAc/hexanos) y se obtienen 3.7g (43% de rendimiento) del producto
5 esperado que se presenta como un sólido amarillo.

El siguiente ejemplo se relaciona con la formación de sistemas de anillos 6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,2-*a*]pirazol-1-ona utilizando pirazolidina, sin embargo el formulador puede sustituir otros reactivos cíclicos de hidrazina para lograr otras estructuras de conformidad con la
10 presente invención, entre otras cosas, el uso de hexahidropiridazina para preparar 5,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[1,2-*a*]piridazin-1-onas. En el ejemplo que se muestra a continuación, el intermedio 3, preparado mediante el método descrito antes en la presente se utiliza para introducir en forma de R¹ una unidad de 4-fluorofenilo, sin embargo, la sustitución para de unidad
15 puede lograrse durante la preparación del intermedio de β-cetoéster.

El siguiente esquema ilustra la preparación del intermedio Tipo II, por ejemplo, intermedio 5, que abarca los anillos B y C.

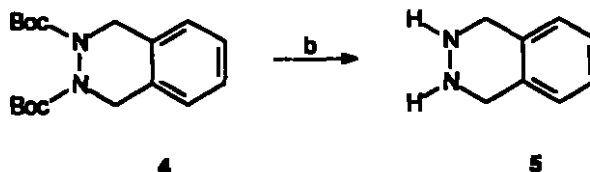
Esquema general para los intermedios Tipo II

20



42
41

Reactivos y condiciones: (a) NaH, DMF, 90°C, 3hr.



Reactivos y condiciones: (b) SOCl₂, MeOH, temperatura ambiente, 72hr.

5

EJEMPLO 2

1,2,3,4-Tetrahidroftalazina (5)

Preparación de éster di-ter-butílico del ácido 1,4-dihidroftalazina-2,3-dicarboxílico (4): A una solución de di-ter-butilhidrazodiformiato (3.0g, 13.0mmol) en DMF (20ml) a temperatura ambiente se le agrega NaH (0.5g, 13.0mmol). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se agrega 1,2-bis-bromometilbenceno (3.4g, 13.0mmol) a la mezcla de la reacción. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, otra porción de NaH (0.5g, 13.0mmol) se agrega a la mezcla de la reacción. La mezcla se calienta a 90°C durante 3 horas, se enfría a temperatura ambiente y continúa la agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. Luego la reacción puede extinguirse vertiendo la solución de reacción en NH₄Cl. La fase acuosa se extrae con éter, la fase orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo crudo se purifica sobre sílice (5% EtOAc/hexanos) para producir 1.0g (23% producción) del producto deseado a manera de un aceite claro.

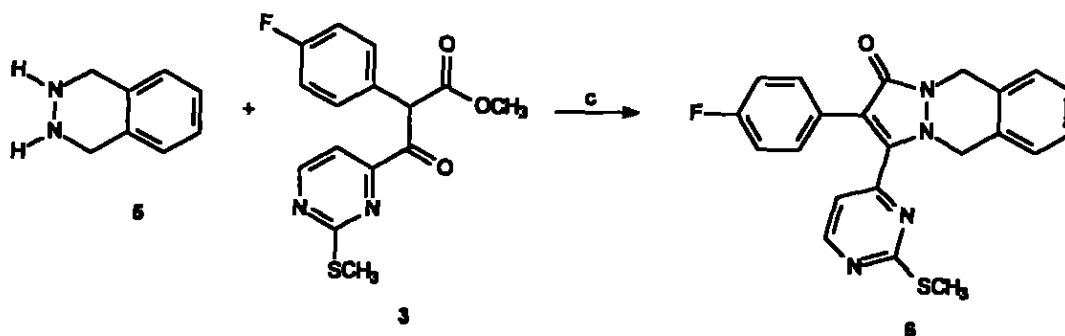
43
A2

Preparación de 1,2,3,4-tetrahidroftalazina (5): Se disuelve de éster de di-ter-butílico del ácido 1,4-dihidroftalazina-2,3-dicarboxílico, **4**, (1.0g, 3mmol) en MeOH (20ml) y se agrega gota a gota SOCl_2 (0.5ml). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 72 horas, el solvente

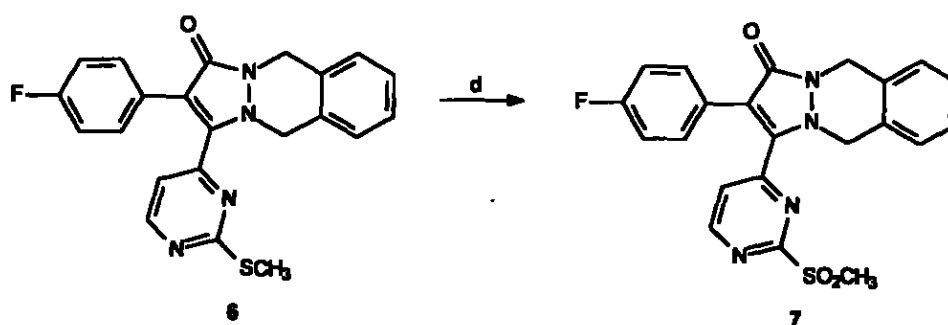
5 se elimina al vacío para obtener 0.6g del producto deseado como un sólido color blanco.

El siguiente esquema ilustra el ensamble de la estructura principal 3-pirimidin-4-il-5,10-dihidro-pirazolo[1,2-*b*]ftalazin-1-ona el paso convergente que condensa los intermediarios **3** y **5**. El intermedio obtenido

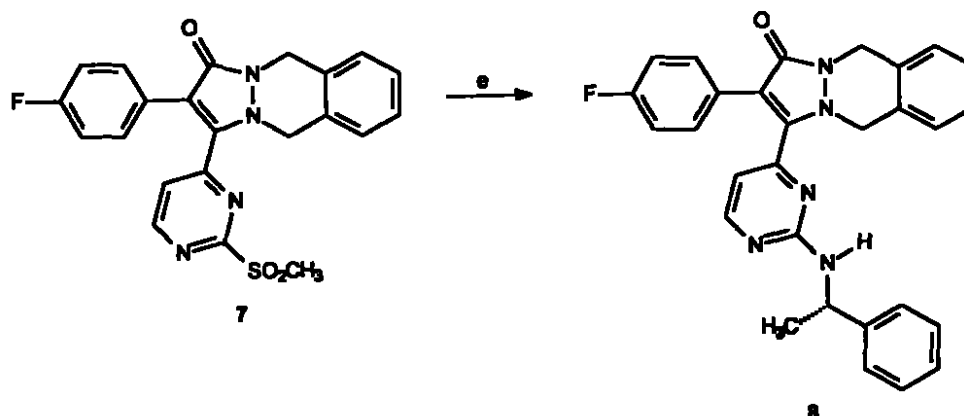
10 luego se transforma en el compuesto final con la unidad R seleccionada.



Reactivos y condiciones: (c) piridina, reflujo durante 16 horas.



Reactivos y condiciones: (d) OXONA®, THF/MeOH, temperatura ambiente, 2hr.



Reactivos y condiciones: (e) tolueno, 140°C 12hr.

5

EJEMPLO 3

2-(4-fluorofenil)-3-[2-(S)-(1-feniletilamino)pirimidin-4-il]-5,10-dihidropirazolo[1,2-b]ftalazin-1-ona (8)

Preparación de 1-(4-fluorofenil)-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-

- 10 **4-il)-5,10-dihidropirazolo[1,2-b]ftalazin-1-ona (6):** A una solución de 1,2,3,4-tetrahidroftalazina, **5**, (0.3g, 1.4mmol) en piridina (5ml) se le agrega metiléster del ácido 2-(4-fluorofenil)-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-3-oxo-propiónico, **3**, (0.4g, 1.4mmol). La mezcla de la reacción se calienta hasta reflujo durante 16 horas. El solvente se elimina al vacío y el residuo obtenido
- 15 se purifica mediante HPLC preparativa para obtener 0.2g (45% producido) del producto deseado como un sólido color marrón.

45
A1

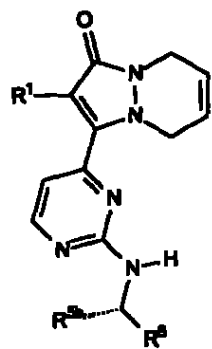
Preparación de 2-(4-fluorofenil)-3-(2-metanosulfonil-pirimidin-4-il)-5,10-dihidropirazolo[1,2-b]ftalazin-1-ona (7): A una solución de 1-(4-fluorofenil)-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-5,10-dihidropirazolo[1,2-b]ftalazin-1-ona, **6**, (2.4g, 6.8mmol) en THF:MeOH (80ml de mezcla 1:1) se le agrega por goteo a una solución de OXONA® (16.8g, 27.2mmol) en H₂O (80ml). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se diluye con NaHCO₃ saturado acuoso y se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran al vacío para obtener 1.5g (58% de producción) del producto deseado como un sólido color amarillo.

Preparación de 2-(4-fluorofenil)-3-[2-(S)-(1-feniletilamino)pirimidin-4-il]-5,10-dihidropirazolo[1,2-b]ftalazin-1-ona (8): Se disuelve 2-(4-fluorofenil)-3-(2-metanosulfonil-pirimidin-4-il)-5,10-dihidropirazolo[1,2-b]ftalazin-1-ona, **7**, (0.9g, 2.3mmol) en tolueno (18ml) con (S)-(-)-α-metilbencilamina (10.5ml, 81.6mmol). 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 sobre sílice (1:1 EtOAc/hexanos) para obtener 0.8g (80% producción) del producto deseado como un sólido pegajoso color rojo.

El primer aspecto de los análogos de la Categoría II de conformidad con la presente invención capaces de inhibir la liberación de

46
45

citocinas inflamatorias se relaciona con compuestos que comprenden una estructura principal 5,8-dihidro-pirazolo[1,2-a]piridazin-1-ona donde R^{2a} y R^{2b} se unen para formar un doble enlace, la estructura principal tiene la fórmula:



5

en donde R¹, R^{5b}, y R⁶ se describen en el Cuadro II. La estereoquímica de R^{5b} es la configuración que se presenta cuando R^{5b} o R⁶ no son hidrógeno.

10 CUADRO II

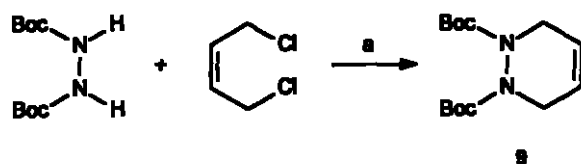
Núm.	R ¹	R ^{5b}	R ⁶
61	4-fluorofenilo	H	fenilo
62	4-fluorofenilo	H	4-fluorofenilo
63	4-fluorofenilo	H	2-aminofenilo
64	4-fluorofenilo	H	2-metilfenilo
65	4-fluorofenilo	H	4-metilfenilo
66	4-fluorofenilo	H	4-metoxifenilo
67	4-fluorofenilo	H	4-(propansulfonil)fenilo
68	4-fluorofenilo	H	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo
69	4-fluorofenilo	H	piridin-2-ilo
70	4-fluorofenilo	H	piridin-3-ilo
71	4-fluorofenilo	H	H
72	4-fluorofenilo	H	metilo
73	4-fluorofenilo	H	etilo

47
46

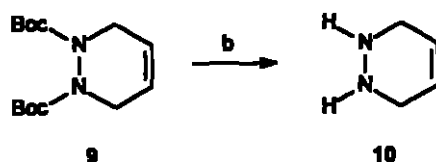
74	4-fluorofenilo	H	vinilo
75	4-fluorofenilo	H	ciclopropilo
76	4-fluorofenilo	H	ciclohexilo
77	4-fluorofenilo	H	metoximetilo
78	4-fluorofenilo	H	metoxietilo
79	4-fluorofenilo	H	1-hidroxi-1-metiletilo
80	4-fluorofenilo	H	-CO ₂ H
81	4-fluorofenilo	metilo	fenilo
82	4-fluorofenilo	metilo	4-fluorofenilo
83	4-fluorofenilo	metilo	2-aminofenilo
84	4-fluorofenilo	metilo	2-metilfenilo
85	4-fluorofenilo	metilo	4-metilfenilo
86	4-fluorofenilo	metilo	4-metoxifenilo
87	4-fluorofenilo	metilo	4-(propansulfonyl)fenilo
88	4-fluorofenilo	metilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo
89	4-fluorofenilo	metilo	piridin-2-ilo
90	4-fluorofenilo	metilo	piridin-3-ilo
91	4-fluorofenilo	metilo	H
92	4-fluorofenilo	metilo	metilo
93	4-fluorofenilo	metilo	etilo
94	4-fluorofenilo	metilo	vinilo
95	4-fluorofenilo	metilo	ciclopropilo
96	4-fluorofenilo	metilo	ciclohexilo
97	4-fluorofenilo	metilo	metoximetilo
98	4-fluorofenilo	metilo	metoxietilo
99	4-fluorofenilo	metilo	1-hidroxi-1-metiletilo
100	4-fluorofenilo	metilo	-CO ₂ H

Los compuestos que comprenden los análogos del primer aspecto de la Categoría II puede expresarse mediante la síntesis descrita a continuación en el siguiente esquema:

48
A7

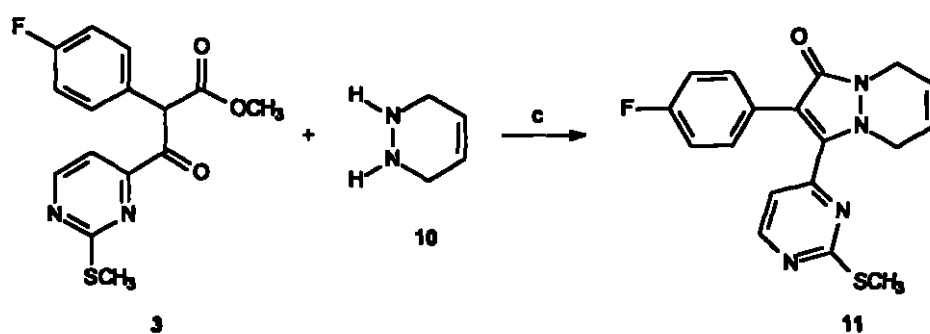


Reactivos y condiciones: (a) NaH, DMF; 0°C a 90°C, 4hr.



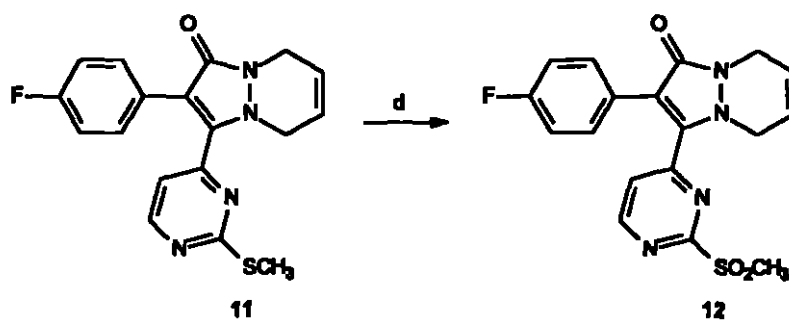
5

Reactivos y condiciones: (b) SOCl₂, MeOH; 0°C, 17hr.

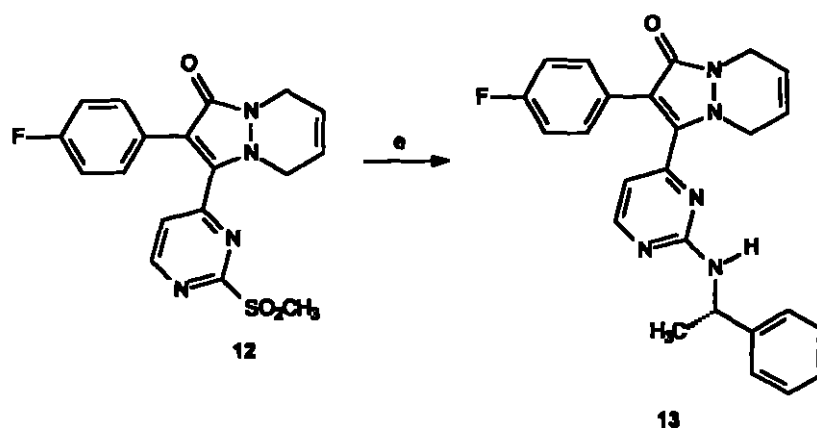


Reactivos y condiciones: (c) piridina, 90°C, 16hr.

10



Reactivos y condiciones: (d) OXONA®, THF/MeOH/agua; t.a. 2hr.



Reactivos y condiciones: (e) (S)-(-)- α -metilbencilamina, tolueno; 140°C durante 12hr.

5

EJEMPLO 4

2-(4-fluorofenil)-3-[2-(1-feniletilamino)pirimidin-4-il]-5,8-dihidro-pirazolo[1,2-a]piridazin-1-ona (13)

Preparación de éster di-ter-butílico del ácido 3,6-dihidropiridazina-1,2-dicarboxílico (9): A una solución de di-ter-butilhidrazodiformiato (18.6g, 80.0mmol) en DMF (220ml) enfriado a 0°C se le agrega NaH (8.0g de una suspensión al 60% en aceite mineral, 200.0mmol) en porciones. Luego se deja que la solución se caliente y se agita durante 45 minutos a temperatura ambiente, se agrega gota a gota *cis*-1,4-dicloro-2-buteno (8.4ml, 80.0mmol) a la mezcla de la reacción. Luego se calienta la mezcla a 90°C durante 4 horas, se enfría a temperatura ambiente y se agita durante 15 horas adicionales. La reacción

termina cuando el contenido del recipiente de reacción en agua helada. La fase acuosa obtenida se extrae con éter, las fases orgánicas combinadas se lavan con NaHCO_3 , saturado acuoso, se secan, filtran y concentran al vacío. El producto sin refinar obtenido se absorbe en hexano y el sólido
5 resultante se recupera mediante filtración para obtener 24g del producto deseado como un polvo color blanco.

Preparación de 1,2,3,4-tetrahidro-piridazina (10): A una solución de éster di-ter-butílico del ácido 3,6-dihidro-piridazina-1,2-dicarboxílico di-, 9, (10.0g, 35.2mmol) en MeOH (140ml) a 0°C se le
10 agrega gota a gota SOCl_2 (22.0ml). Después de calentarse gradualmente a temperatura ambiente y agitarse durante 17 horas, el solvente se elimina al vacío produciendo un sólido color marrón. El sólido aislado se disuelve en MeOH (10ml) y se diluye con éter (250ml). El sólido resultante color blanco se recolecta mediante filtración para obtener 4.3g (79% de
15 producción) del producto deseado como la sal di-HCl.

Preparación de 2-(4-fluorofenil)-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-2,3,5,8-tetrahidro-pirazolo[1,2-a]piridazín-1-ona (11) A una solución de 1,2,3,4-tetrahidro-piridazina, 5, (5.4g, 34.2mmol) en piridina (100ml) se le agrega metiléster del ácido 2-(4-fluorofenil)-3-(2-
20 metilsulfanil-pirimidin-4-il)-3-oxo-propiónico, 3, (7.3g, 22.8mmol). La mezcla de reacción se calienta a 90°C durante 16 horas. Luego, el solvente se elimina al vacío y el residuo obtenido se purifica con sílice (100% EtOAc)

51
50

para obtener 3.5g (43% producción) del producto deseado como un sólido color amarillo.

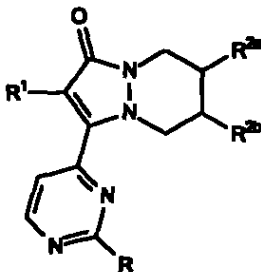
Preparación de 2-(4-fluorofenil)-3-(2-metanosulfonil-pirimidin-4-il)-2,3,5,8-tetrahidro-pirazolo[1,2-a]piridazin-1-ona (12): A
5 una solución de 2-(4-fluorofenil)-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-2,3,5,8-tetrahidro-pirazolo[1,2-a]piridazin-1-ona, 11, (2.4g, 6.8mmol) en THF:MeOH (80ml de mezcla 1:1) se le agrega gota a gota una solución de OXONA® (16.8g, 27.2mmol) en H₂O (80ml). Luego de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se diluye con NaHCO₃ y
10 acuoso saturado y se extrae con EtOAc (3 veces). Las fases orgánicas combinadas se secan, filtran y concentran al vacío para producir 1.5g (58% producción) del producto deseado como un sólido color amarillo.

Preparación de 2-(4-fluorofenil)-3-[2-(1-(S)-feniletilamino)pirimidin-4-il]-5,8-dihidropirazolo[1,2-a]piridazin-1-ona
15 **(13):** Se disuelve 2-(4-fluorofenil)-3-(2-metanosulfonil-pirimidin-4-il)-2,3,5,8-tetrahidro-pirazolo[1,2-a]piridazin-1-ona, 12, (0.9g, 2.3mmol) en tolueno (18ml) y se agrega (S)-(-)-α-metilbencilamina (10.5ml, 81.6mmol). La mezcla resultante se calienta a 140°C durante 12 horas, se enfría y el solvente se elimina al vacío. El producto sin refinar obtenido se purifica con
20 sílice (1:1 EtOAc/hexanos) para obtener 0.8g (80% producción) del producto deseado como un sólido pegajoso color rojo.

51

El segundo aspecto de los análogos de la Categoría II de conformidad con la presente invención capaces de inhibir la liberación de citocinas inflamatorias se relaciona con compuestos que comprenden una estructura principal 5,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[1,2-a]-piridazin-1-ona que

5 tiene la fórmula:



donde R, R¹, R^{2a}, y R^{2b} se describen en el Cuadro III

10

CUADRO III

Núm.	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R
101	4-fluorofenilo	H	-OH	1-(S)-feniletilamino
102	4-fluorofenilo	H	-OH	1-(S)-(4-fluorofenil)etilamino
103	4-fluorofenilo	H	-OH	1-(S)-(2-aminofenil)etilamino
104	4-fluorofenilo	H	-OH	1-(S)-(2-metilfenil)etilamino
105	4-fluorofenilo	H	-OH	1-(S)-(4-metilfenil)etilamino
106	4-fluorofenilo	H	-OH	1-(S)-(4-metoxifenil)etilamino
107	4-fluorofenilo	H	-OH	1-(S)-(4-propanosulfonilfenil)etilamino
108	4-fluorofenilo	H	-OH	1-(S)-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il)etilamino
109	4-fluorofenilo	H	-OH	1-(S)-(piridin-2-il)etilamino
110	4-fluorofenilo	H	-OH	1-(S)-(piridin-3-il)etilamino
111	4-fluorofenilo	H	-OH	metilamino
112	4-fluorofenilo	H	-OH	etilamino
113	4-fluorofenilo	H	-OH	propilamino

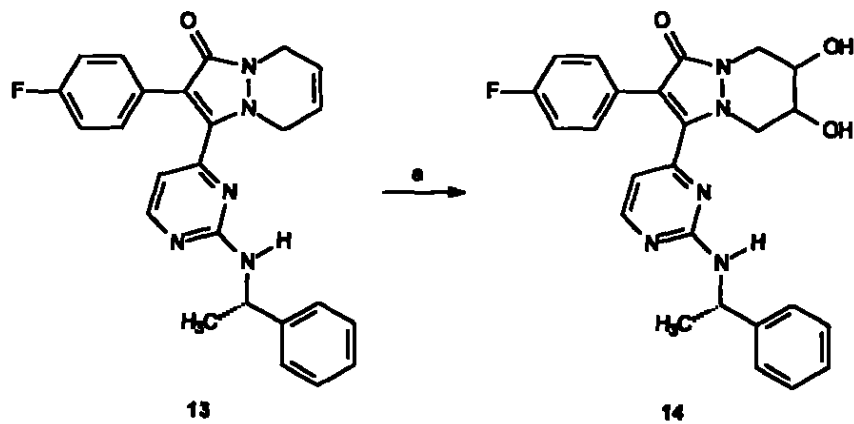
53
52

114	4-fluorofenilo	H	-OH	ciclopropilamino
115	4-fluorofenilo	H	-OH	ciclopropilmetilamino
116	4-fluorofenilo	H	-OH	ter-butilamino
117	4-fluorofenilo	H	-OH	1-(S)-(ciclopropil)etilamino
118	4-fluorofenilo	H	-OH	1-(S)-(ciclopropilmetil)etilamino
119	4-fluorofenilo	H	-OH	1-(R)-(α)-(carboxi)bencilamino
120	4-fluorofenilo	H	-OH	1-(S)-(α)-(metil)bencilamino
121	4-fluorofenilo	-OH	-OH	1-(S)-feniletilamino
122	4-fluorofenilo	-OH	-OH	1-(S)-(4-fluorofenil)etilamino
123	4-fluorofenilo	-OH	-OH	1-(S)-(2-aminofenil)etilamino
124	4-fluorofenilo	-OH	-OH	1-(S)-(2-metilfenil)etilamino
125	4-fluorofenilo	-OH	-OH	1-(S)-(4-metilfenil)etilamino
126	4-fluorofenilo	-OH	-OH	1-(S)-(4-metoxifenil)etilamino
127	4-fluorofenilo	-OH	-OH	1-(S)-(4-propanosulfonilfenil)etilamino
128	4-fluorofenilo	-OH	-OH	1-(S)-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il)etilamino
129	4-fluorofenilo	-OH	-OH	1-(S)-(piridin-2-il)etilamino
130	4-fluorofenilo	-OH	-OH	1-(S)-(piridin-3-il)etilamino
131	4-fluorofenilo	-OH	-OH	metilamino
132	4-fluorofenilo	-OH	-OH	etilamino
133	4-fluorofenilo	-OH	-OH	propilamino
134	4-fluorofenilo	-OH	-OH	ciclopropilamino
135	4-fluorofenilo	-OH	-OH	ciclopropilmetilamino
136	4-fluorofenilo	-OH	-OH	ter-butilamino
137	4-fluorofenilo	-OH	-OH	1-(S)-(ciclopropil)etilamino
138	4-fluorofenilo	-OH	-OH	1-(S)-(ciclopropilmetil)etilamino
139	4-fluorofenilo	-OH	-OH	1-(R)-(α)-(carboxi)bencilamino
140	4-fluorofenilo	-OH	-OH	1-(S)-(α)-(metil)bencilamino
141	4-fluorofenilo	-OCH ₃	-OCH ₃	1-(S)-feniletilamino
142	4-fluorofenilo	-OCH ₃	-OCH ₃	1-(S)-(4-fluorofenil)etilamino
143	4-fluorofenilo	-OCH ₃	-OCH ₃	1-(S)-(2-aminofenil)etilamino
144	4-fluorofenilo	-OCH ₃	-OCH ₃	1-(S)-(2-metilfenil)etilamino
145	4-fluorofenilo	-OCH ₃	-OCH ₃	1-(S)-(4-metilfenil)etilamino
146	4-fluorofenilo	-OCH ₃	-OCH ₃	1-(S)-(4-metoxifenil)etilamino
147	4-fluorofenilo	-OCH ₃	-OCH ₃	1-(S)-(4-propanosulfonilfenil)etilamino
148	4-fluorofenilo	-OCH ₃	-OCH ₃	1-(S)-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il)etilamino
149	4-fluorofenilo	-OCH ₃	-OCH ₃	1-(S)-(piridin-2-il)etilamino
150	4-fluorofenilo	-OCH ₃	-OCH ₃	1-(S)-(piridin-3-il)etilamino
151	4-fluorofenilo	-OCH ₃	-OCH ₃	metilamino

152	4-fluorofenilo	-OCH ₃	-OCH ₃	etilamino
153	4-fluorofenilo	-OCH ₃	-OCH ₃	propilamino
154	4-fluorofenilo	-OCH ₃	-OCH ₃	ciclopropilamino
155	4-fluorofenilo	-OCH ₃	-OCH ₃	ciclopropilmetilamino
156	4-fluorofenilo	-OCH ₃	-OCH ₃	ter-butilamino
157	4-fluorofenilo	-OCH ₃	-OCH ₃	1-(S)-(ciclopropil)etilamino
158	4-fluorofenilo	-OCH ₃	-OCH ₃	1-(S)-(ciclopropilmetil)etilamino
159	4-fluorofenilo	-OCH ₃	-OCH ₃	1-(R)-(α)-(carboxi)bencilamino
160	4-fluorofenilo	-OCH ₃	-OCH ₃	1-(S)-(α)-(metil)bencilamino

Para el segundo aspecto de la Categoría II, los intermediarios como el compuesto 13, pueden utilizarse para preparar los análogos enumerados en el Cuadro IV, por ejemplo, el compuesto 14.

5



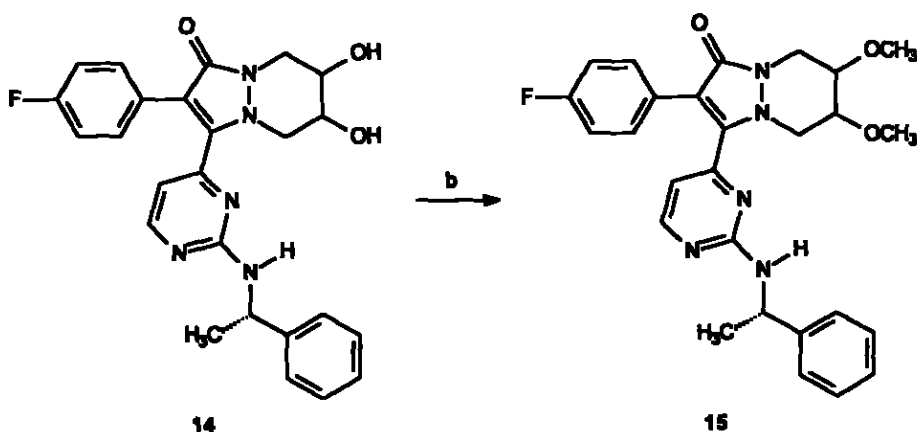
Reactivos y condiciones: (a) OsO₄, K₃Fe(CN)₆; *t*-BuOH:H₂O, t.a., 12hr.

85
5A**EJEMPLO 5****2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidroxi-3-[2-(1-feniletilamino)pirimidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[1,2-a]piridazin-1-ona (14)**

5 **Preparación de 2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidroxi-3-[2-(1-feniletilamino)-pirimidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[1,2-a]piridazin-1-ona (14):** A una solución de 2-(4-fluorofenil)-3-[2-(1-feniletilamino)pirimidin-4-il]-5,8-dihidro-pirazolo[1,2-a]piridazin-1-ona, 13, (0.8g, 1.88mmol) en *t*-BuOH:H₂O (24ml de mezcla 1:1) se le agrega
10 K₃Fe(CN)₆ (1.9g, 5.64mmol), K₂CO₃ (0.8g, 5.6mmol) y NaHCO₃ (0.5g, 5.6mmol), seguido por tetraóxido de osmio (0.1g, 0.3mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se extingue mediante la adición de una solución acuosa saturada de KHSO₄ (10ml). La fase acuosa se extrae con EtOAc (3 veces) y las fases
15 orgánicas combinadas se secan, filtran y concentran al vacío. El producto sin refinar obtenido se purifica con gel de sílice (100% EtOAc) para obtener 0.4g (48% producción) del producto deseado.

Además, un compuesto como el 14 puede en sí mismo ser
utilizado como un intermediario para otros análogos, por ejemplo, el
20 compuesto 15.

56



Reactivos y condiciones: (b) NaH, CH₃I, tolueno, t.a. 62hr.

EJEMPLO 6

2-(4-fluorofenil)-6,7-dimetoxi-3-[2-(1-(S)-feniletilamino)pirimidin-4-il]-

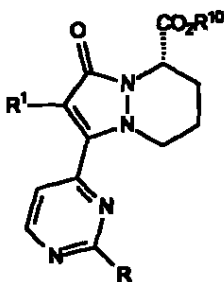
5,6,7,8-tetrahidropirazolo[1,2-a]piridazin-1-ona (15)

Preparación de 2-(4-fluorofenil)-6,7-dimetoxi-3-[2-(1-(S)-feniletilamino)-pirimidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[1,2-a]piridazin-1-ona (15): A una solución de 2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidroxi-3-[2-(1-(S)-feniletilamino)pirimidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirazolo-[1,2-a]piridazin-1-ona, 14, (0.42g, 0.91mmol) en THF (2ml) se le agrega NaH (0.09g, 2.30mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1 hora, se agrega gota a gota yoduro de metilo (0.14g, 2.30mmol) a la mezcla de la reacción. Después de agitar durante 62 horas a temperatura ambiente, la mezcla se concentra al vacío, se disuelve en EtOAc y se lava con NaHCO₃ saturado acuoso. La fase orgánica se seca, filtra y se concentra al vacío y el residuo resultante se purifica sobre gel de sílice (100% EtOAc) para producir 0.07g (16% producción) del producto deseado como un sólido color amarillo.

57
56

El primer aspecto de los análogos de la Categoría III de conformidad con la presente invención capaces de inhibir la liberación de citocinas inflamatorias se relacionan con compuestos que comprenden una estructura principal 5,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[1,2-a]piridazin-1-ona que

5 tiene la fórmula:



en donde R comprende un éter. R, R¹ y R¹⁰ se describen en la presente a

10 continuación en el Cuadro II y los análogos tienen la estereoquímica indicada.

CUADRO IV

Núm.	R ¹⁰	R ¹	R
61	H	4-fluorofenilo	fenoxi
62	H	4-fluorofenilo	2-fluorofenoxi
63	H	4-fluorofenilo	3-fluorofenoxi
64	H	4-fluorofenilo	4-fluorofenoxi
65	H	4-fluorofenilo	2,6-difluorofenoxi
66	H	4-fluorofenilo	2-cianofenoxi
67	H	4-fluorofenilo	3-cianofenoxi
68	H	4-fluorofenilo	2-trifluorometilfenoxi
69	H	4-fluorofenilo	4-trifluorometilfenoxi
70	H	4-fluorofenilo	2-metilfenoxi

58
57

71	H	4-fluorofenilo	4-metilfenoxi
72	H	4-fluorofenilo	2,4-dimetilfenoxi
73	H	4-fluorofenilo	3-N-acetilaminofenoxi
74	H	4-fluorofenilo	2-metoxifenoxi
75	H	4-fluorofenilo	4-metoxifenoxi
76	H	4-fluorofenilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo
77	metilo	4-fluorofenilo	fenoxi
78	metilo	4-fluorofenilo	2-fluorofenoxi
79	metilo	4-fluorofenilo	3-fluorofenoxi
80	metilo	4-fluorofenilo	4-fluorofenoxi
81	metilo	4-fluorofenilo	2,6-difluorofenoxi
82	metilo	4-fluorofenilo	2-cianofenoxi
83	metilo	4-fluorofenilo	3-cianofenoxi
84	metilo	4-fluorofenilo	2-trifluorometilfenoxi
85	metilo	4-fluorofenilo	4-trifluorometilfenoxi
86	metilo	4-fluorofenilo	2-metilfenoxi
87	metilo	4-fluorofenilo	4-metilfenoxi
88	metilo	4-fluorofenilo	2,4-dimetilfenoxi
89	metilo	4-fluorofenilo	3-N-acetilaminofenoxi
90	metilo	4-fluorofenilo	2-metoxifenoxi
91	metilo	4-fluorofenilo	4-metoxifenoxi
92	metilo	4-fluorofenilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo
93	H	4-clorofenilo	fenoxi
94	H	4-clorofenilo	2-fluorofenoxi
95	H	4-clorofenilo	3-fluorofenoxi
96	H	4-clorofenilo	4-fluorofenoxi
97	H	4-clorofenilo	2,6-difluorofenoxi
98	H	4-clorofenilo	2-cianofenoxi
99	H	4-clorofenilo	3-cianofenoxi
100	H	4-clorofenilo	2-trifluorometilfenoxi
101	H	4-clorofenilo	4-trifluorometilfenoxi
102	H	4-clorofenilo	2-metilfenoxi
103	H	4-clorofenilo	4-metilfenoxi
104	H	4-clorofenilo	2,4-dimetilfenoxi
105	H	4-clorofenilo	3-N-acetilaminofenoxi
106	H	4-clorofenilo	2-metoxifenoxi
107	H	4-clorofenilo	4-metoxifenoxi
108	H	4-clorofenilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo

59
58

109	metilo	4-clorofenilo	fenoxi
110	metilo	4-clorofenilo	2-fluorofenoxi
111	metilo	4-clorofenilo	3-fluorofenoxi
112	metilo	4-clorofenilo	4-fluorofenoxi
113	metilo	4-clorofenilo	2,6-difluorofenoxi
114	metilo	4-clorofenilo	2-cianofenoxi
115	metilo	4-clorofenilo	3-cianofenoxi
116	metilo	4-clorofenilo	2-trifluorometilfenoxi
117	metilo	4-clorofenilo	4-trifluorometilfenoxi
118	metilo	4-clorofenilo	2-metilfenoxi
119	metilo	4-clorofenilo	4-metilfenoxi
120	metilo	4-clorofenilo	2,4-dimetilfenoxi
121	metilo	4-clorofenilo	3-N-acetilaminofenoxi
122	metilo	4-clorofenilo	2-metoxifenoxi
123	metilo	4-clorofenilo	4-metoxifenoxi
124	metilo	4-clorofenilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo

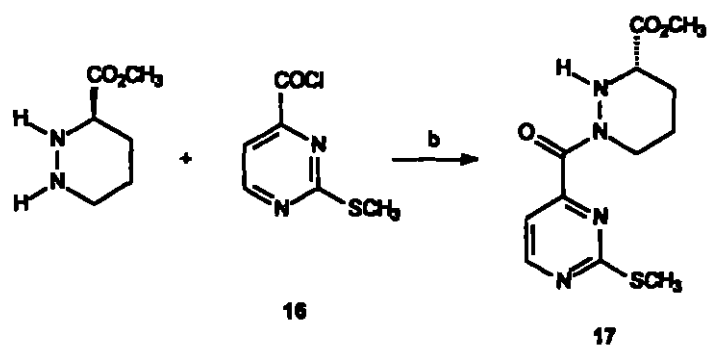
Los compuestos que comprenden los análogos del primer aspecto de la Categoría III pueden prepararse mediante la síntesis descrita a continuación en el siguiente esquema:

5

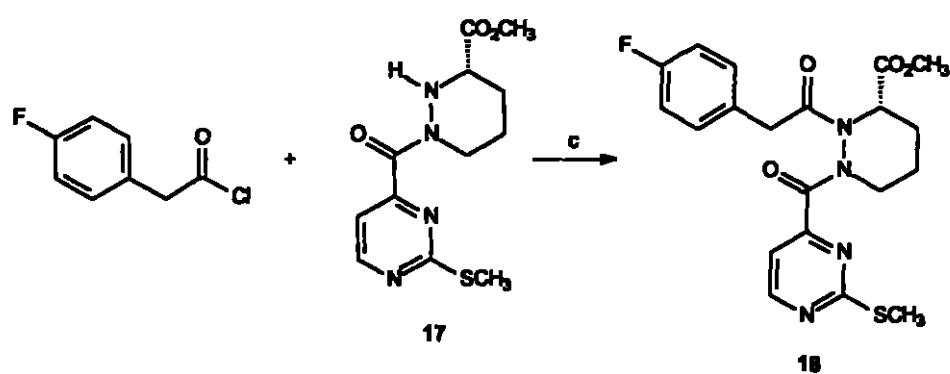


16

Reactivos y condiciones: (a) C₂O₂CL₂, CH₂Cl₂; t.a. 18hr.

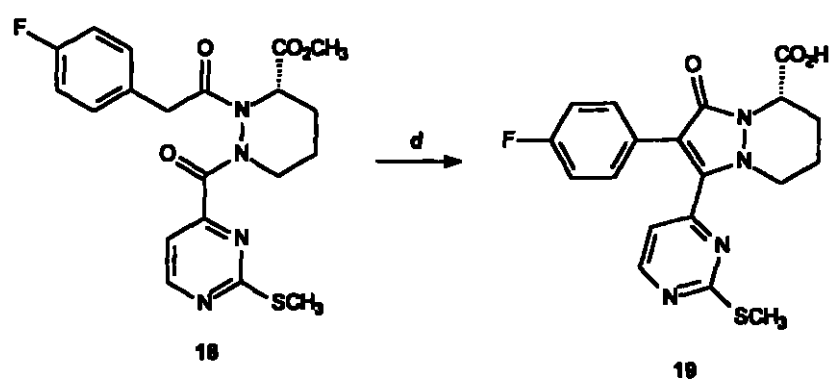


Reactivos y condiciones: (b) CH_2Cl_2 , t.a. 3hr.

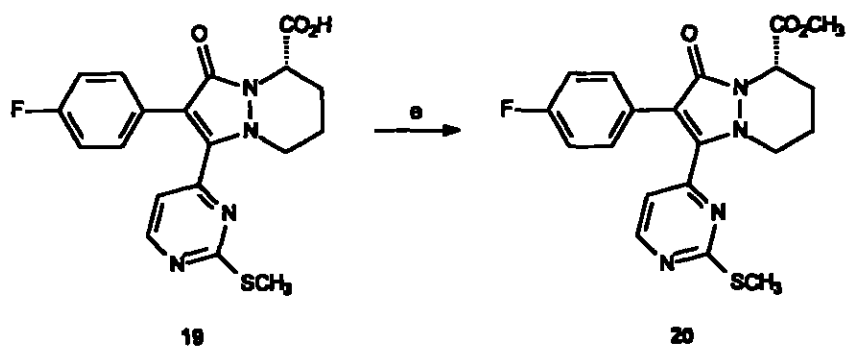


5

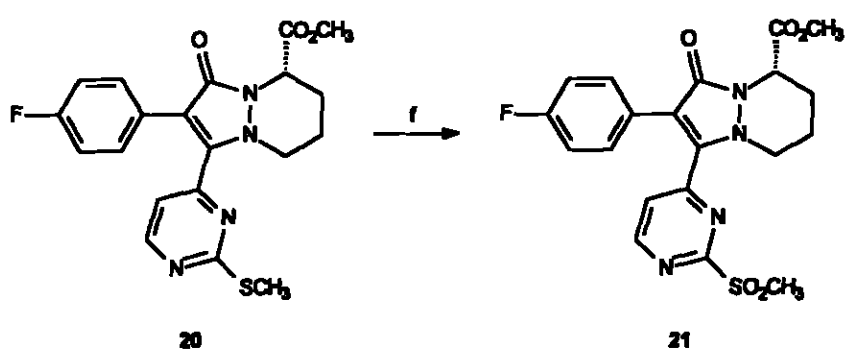
Reactivos y condiciones: (c) TEA, CH_2Cl_2 , t.a. 18hr.



Reactivos y condiciones: (d) NaOH, MeOH, t.a. 20min.

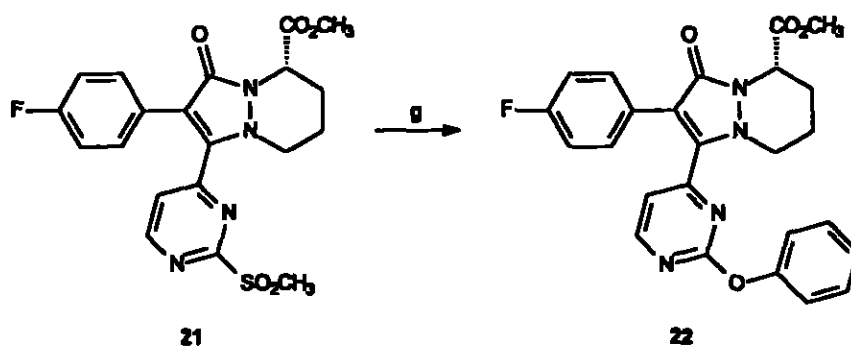


Reactivos y condiciones: (e) TMS-CHN₂, CH₂Cl₂/MeOH; 20min. t.a.



5

Reactivos y condiciones: (f) OXONA[®], THF/MeOH, t.a. 4hr.



Reactivos y condiciones: (g) fenol, NaH, THF; t.a. 1hr.

62
6'**EJEMPL 7****Metiléster del ácido 2-(4-fluorofenil)-3-oxo-1-(3-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahydro-3H-pirazolo[1,2-a]piridazin-5-carboxílico (22)**

Preparación de cloruro de 2-metilsulfanil-pirimidina-4-carbonilo (16): A una solución de ácido 2-metilsulfanil-pirimidina-4-carboxílico (20g, 117.7mmol) en CH_2Cl_2 (100ml) se le agrega cloruro de oxalilo (17.2g, 197mmol) y DMF (20 gotas). La solución de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas después de lo cual se elimina el solvente al vacío para producir 21.2g, (95% producción) del producto deseado como un sólido color verde oscuro.

Preparación de metiléster del ácido 1-(metilsulfanil-pirimidina-4-carbonil)hexahidro-piridazina-3-carboxílico (17): A una solución de metiléster del ácido hexahidro-piridazina-3-carboxílico (1.5g, 8.3mmol) en CH_2Cl_2 (80ml) se le agrega cloruro de 2-metilsulfanil-pirimidina-4-carbonilo, 16, (1.41g, 7.5mmol) y trietilamina (1.2ml, 8.3mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se diluye con 1N HCl (100ml) y la fase orgánica se decanta. La fase acuosa se extrae con un solvente adicional y las capas orgánicas se combinan, secan y concentran al vacío. El producto sin refinar se purifica sobre sílice (acetato etílico/hexano 1:1) para producir 0.9g (36% producción) del producto deseado como un sólido color amarillo.

Preparación de metiléster del ácido 2-(4-fluorobenzoyl)-1-(2-metilsulfanil-pirimidina-4-carbonil)-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (18):

A una solución de metiléster del ácido 1-(metilsulfanil-pirimidina-4-carbonil)hexahidro-piridazina-3-carboxílico, 17, (0.9g, 3mmol) en CH_2Cl_2 (80ml) se le agrega cloruro de 4-fluorofenilacetilo (0.63ml, 4.6mmol) y trietilamina (0.55ml, 3.6mmol). La solución de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y se diluye con 1 N HCl (50ml) y la capa orgánica se decanta. La fase orgánica se extrae con un solvente adicional, las capas orgánicas se combinan, secan y concentran al vacío para producir el producto sin refinar. El material sin refinar se purifica sobre sílice (acetato etílico/hexano 1:1) para producir 1.15g (89% producción) del producto deseado como un sólido color amarillo.

Preparación de ácido 2-(4-fluorofenil)-1-(3-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-3-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-3H-pirazolo[1,2-a]piridazina-5-

carboxílico (19): A una solución de metiléster del ácido 2-(4-fluorobenzoyl)-1-(2-metilsulfanil-pirimidina-4-carbonil)-hexahidro-piridazina-3-carboxílico, 18, (1.13g, 2.62mmol) en metanol (40ml) se le agrega NaOH (1.26g, 31.4mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos se diluye con 1N HCl (50ml). La solución se extrae con acetato etílico (3 x 250ml), las capas orgánicas se combinan, secan y concentran al vacío para producir 0.83g (79% producción) de un aceite que se utiliza sin otra purificación.

Preparación de metiléster del ácido 2-(4-fluorofenil)-1-(3-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-3-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-3H-pirazolo[1,2-a]piridazina-5-carboxílico (20): A una solución de ácido 2-(4-fluorofenil)-1-(3-metilsulfanilfenil)-3-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-3H-pirazolo[1,2-a]piridazina-5-carboxílico, 19, (0.83g, 2.1mmol) en cloruro de metileno (50ml) se le agrega trimetilsilil-diazometano (1.5ml de una solución 2 M en hexano, 3mmol). La reacción se agita durante 20 minutos a temperatura ambiente y luego se concentra al vacío para obtener el producto sin refinar como un aceite que se purifica con sílice (hexano/acetato etílico 1:4) para obtener 0.51g (59% producción) del producto deseado como una espuma amarilla.

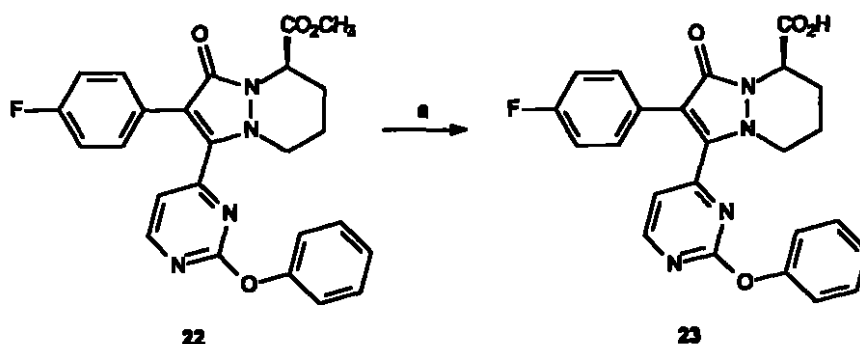
Preparación de metiléster del ácido (2-(4-fluorofenil)-1-(3-metanosulfonil-pirimidin-4-il)-3-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-3H-pirazolo[1,2-a]piridazina-5-carboxílico 21): Una solución agitada de la Preparación de metiléster del ácido 2-(4-fluorofenil)-1-(3-metilsulfanilfenil)-3-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-3H-pirazolo[1,2-a]piridazina-5-carboxílico, 20, (0.51, 1.23mmol) en metanol (30ml) Se enfría a 0°C. Se disuelve Oxona® (2.27g, 3.7mmol) en agua (30ml) y se agrega gota a gota a la solución de reacción durante 1 hora. Se entibia la solución hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agita durante un total de 3 horas adicionales. NaHCO₃ (sat.) se le agrega hasta que el pH es aproximadamente 7. Luego la solución de reacción se extrae varias veces con acetato de etilo, las fases orgánicas se combinan,

secan y concentran al vacío para obtener 0.5g (91% producción) del producto deseado como una espuma color amarilla.

Preparación de metiléster del ácido 2-(4-fluorofenil)-1-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-3-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-3H-pirazolo[1,2-

5 **a]piridazina-5-carboxílico (22):** A una solución de metiléster del ácido 2-(4-fluorofenil)-1-(3-metanosulfonil-pirimidin-4-il)-3-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-3H-pirazolo[1,2-a]piridazina-5-carboxílico, 21, (0.033g, 0.074mmol) en THF (3ml) se le agrega fenol y NaH (0.009g, 0.22mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se extingue
10 mediante la adición de 1N HCl (20ml) y la solución se extrae con acetato etílico (3 veces con 25ml). Las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, secan y se concentran al vacío para producir el producto sin refinar que se purifica sobre gel de sílice (hexanos/acetato etílico 1:3) para producir 0.012g (35% producción) del producto deseado como un sólido
15 color blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (d, J = 4.6 Hz 1 H), 7.59-7.63 (m, 2 H), 7.40-7.45 (m, 3 H), 7.28-7.30 (m, 1 H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.03-7.08 (m, 2 H), 4.50-4.56 (m, 1 H), 3.99-4.04 (m, 1 H), 3.86 (s, 1 H), 3.01-3.10 (m, 1 H), 2.33-2.41 (m, 1 H), 1.86 (br s, 2 H), 1.64 (br s, 3 H); ESI/MS: 461 (M+H).

20 Se pueden formar otros compuestos de conformidad con este aspecto de la Categoría III mediante el siguiente procedimiento:

66
65

Reactivos y condiciones: (a) LiOH, MeOH/agua, ret, 3hr.

EJEMPLO 8

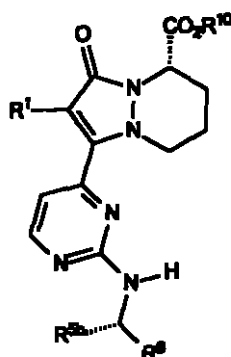
- 5 **Preparación de ácido 2-(4-fluorofenil)-1-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-3-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-3H-pirazolo[1,2-a]piridazina-5-carboxílico (23):** A una solución de metiléster del ácido 2-(4-fluorofenil)-1-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-3-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-3H-pirazolo[1,2-
- 10 a]piridazina-5-carboxílico, 22, (0.02g, 0.0143mmol) en metanol (1ml) y agua (1ml), se le agrega LiOH (0.016g, 0.65mmol). La solución de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se extingue mediante la adición de 1 N HCl (20ml). La solución de reacción se extrae con acetato etílico (3 x 50ml), las capas orgánicas se combinan, lavan con salmuera y concentran al vacío para producir 0.012g (63%
- 15 producción) del producto deseado como un sólido color amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (dd, J = 4.6, 2.1 Hz, 1 H), 7.14-7.44 (m, 7 H), 6.84-6.95 (m, 3 H), 4.93 (dd, J = 11.7, 9.3 Hz, 1 H), 4.23 (br d, J = 12.9 Hz,

57
66

1 H), 3.04-3.11 (m, 1H), 2.46-2.52 (m, 2 H), 1.71-1.93 (m, 2 H), APCI/MS: 447 (M + H).

Ácido 2-(4-fluorofenil)-1-[2-(4-fluorofenoxi)pirimidin-4-il]-3-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-3H-pirazolo[1,2-a]piridazina-5-carboxílico: ¹H RMN (300
5 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 2 H), 7.20-7.31 (m, 4 H), 7.02 (t, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.97 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 5.23-5.25 (m, 1 H), 4.24 (d, J = 11.4 Hz, 1 H), 3.74 (s, 3H), 2.94-2.99 (m, 1 H), 2.54-2.59 (m, 1 H), 1.82-2.00 (m, 3 H); ESI/MS: 479 (M+H).

El segundo aspecto de los análogos de la Categoría III de
10 conformidad con la presente invención capaces de inhibir la liberación de citocinas inflamatorias se relaciona con los compuestos que comprenden una estructura principal 5,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[1,2-a]-piridazin-1-ona que tiene la fórmula:



15

en donde las unidades R son aminas que tienen la fórmula $\text{-NH[CHR}^{5b}\text{]R}^6$, y R¹, R^{5b}, R⁶, y R¹⁰ se describen a continuación en el Cuadro I. La

68
67

estereoquímica de R^{5b} es la configuración que se muestra cuando R^{5b} no es hidrógeno.

Cuadro V

Núm.	R^1	R^{5b}	R^6	R^{10}
125	4-fluorofenilo	H	H	H
126	4-fluorofenilo	H	metilo	H
127	4-fluorofenilo	H	etilo	H
128	4-fluorofenilo	H	vinilo	H
129	4-fluorofenilo	H	ciclopropilo	H
130	4-fluorofenilo	H	ciclohexilo	H
131	4-fluorofenilo	H	metoximetilo	H
132	4-fluorofenilo	H	metoxietilo	H
133	4-fluorofenilo	H	1-hidroxi-1-metiletilo	H
134	4-fluorofenilo	H	-CO ₂ H	H
135	4-fluorofenilo	H	fenilo	H
136	4-fluorofenilo	H	4-fluorofenilo	H
137	4-fluorofenilo	H	2-aminofenilo	H
138	4-fluorofenilo	H	2-metilfenilo	H
139	4-fluorofenilo	H	4-metilfenilo	H
140	4-fluorofenilo	H	4-metoxifenilo	H
141	4-fluorofenilo	H	4-(propansulfonil)fenilo	H
142	4-fluorofenilo	H	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo	H
143	4-fluorofenilo	H	piridin-2-ilo	H
144	4-fluorofenilo	H	piridin-3-ilo	H
145	4-fluorofenilo	metilo	H	H
146	4-fluorofenilo	metilo	metilo	H
147	4-fluorofenilo	metilo	etilo	H
148	4-fluorofenilo	metilo	vinilo	H
149	4-fluorofenilo	metilo	ciclopropilo	H
150	4-fluorofenilo	metilo	ciclohexilo	H
151	4-fluorofenilo	metilo	metoximetilo	H
152	4-fluorofenilo	metilo	metoxietilo	H
153	4-fluorofenilo	metilo	1-hidroxi-1-metiletilo	H
154	4-fluorofenilo	metilo	-CO ₂ H	H
155	4-fluorofenilo	metilo	fenilo	H

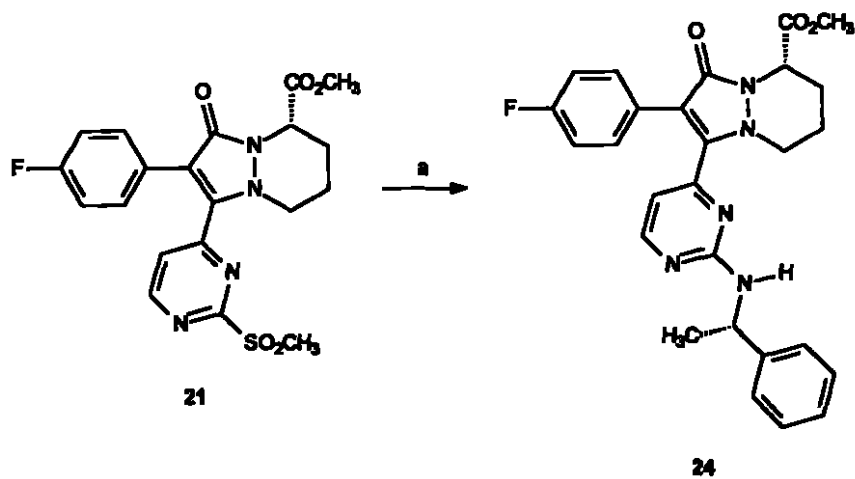
69
80

156	4-fluorofenilo	metilo	4-fluorofenilo	H
157	4-fluorofenilo	metilo	2-aminofenilo	H
158	4-fluorofenilo	metilo	2-metilfenilo	H
159	4-fluorofenilo	metilo	4-metilfenilo	H
160	4-fluorofenilo	metilo	4-metoxifenilo	H
161	4-fluorofenilo	metilo	4-(propansulfonil)fenilo	H
162	4-fluorofenilo	metilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo	H
163	4-fluorofenilo	metilo	piridin-2-ilo	H
164	4-fluorofenilo	metilo	piridin-3-ilo	H
165	4-fluorofenilo	H	H	metilo
166	4-fluorofenilo	H	metilo	metilo
167	4-fluorofenilo	H	etilo	metilo
168	4-fluorofenilo	H	vinilo	metilo
169	4-fluorofenilo	H	ciclopropilo	metilo
170	4-fluorofenilo	H	ciclohexilo	metilo
171	4-fluorofenilo	H	metoximetilo	metilo
172	4-fluorofenilo	H	metoxietilo	metilo
173	4-fluorofenilo	H	1-hidroxi-1-metiletilo	metilo
174	4-fluorofenilo	H	-CO ₂ H	metilo
175	4-fluorofenilo	H	fenilo	metilo
176	4-fluorofenilo	H	4-fluorofenilo	metilo
177	4-fluorofenilo	H	2-aminofenilo	metilo
178	4-fluorofenilo	H	2-metilfenilo	metilo
179	4-fluorofenilo	H	4-metilfenilo	metilo
180	4-fluorofenilo	H	4-metoxifenilo	metilo
181	4-fluorofenilo	H	4-(propansulfonil)fenilo	metilo
182	4-fluorofenilo	H	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo	metilo
183	4-fluorofenilo	H	piridin-2-ilo	metilo
184	4-fluorofenilo	H	piridin-3-ilo	metilo
185	4-fluorofenilo	metilo	H	metilo
186	4-fluorofenilo	metilo	metilo	metilo
187	4-fluorofenilo	metilo	etilo	metilo
188	4-fluorofenilo	metilo	vinilo	metilo
189	4-fluorofenilo	metilo	ciclopropilo	metilo
190	4-fluorofenilo	metilo	ciclohexilo	metilo
191	4-fluorofenilo	metilo	metoximetilo	metilo
192	4-fluorofenilo	metilo	metoxietilo	metilo
193	4-fluorofenilo	metilo	1-hidroxi-1-metiletilo	metilo

184	4-fluorofenilo	metilo	-CO ₂ H	metilo
195	4-fluorofenilo	metilo	fenilo	metilo
196	4-fluorofenilo	metilo	4-fluorofenilo	metilo
197	4-fluorofenilo	metilo	2-aminofenilo	metilo
198	4-fluorofenilo	metilo	2-metilfenilo	metilo
199	4-fluorofenilo	metilo	4-metilfenilo	metilo
200	4-fluorofenilo	metilo	4-metoxifenilo	metilo
201	4-fluorofenilo	metilo	4-(propansulfonil)fenilo	metilo
202	4-fluorofenilo	metilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo	metilo
203	4-fluorofenilo	metilo	piridin-2-ilo	metilo
204	4-fluorofenilo	metilo	piridin-3-ilo	metilo

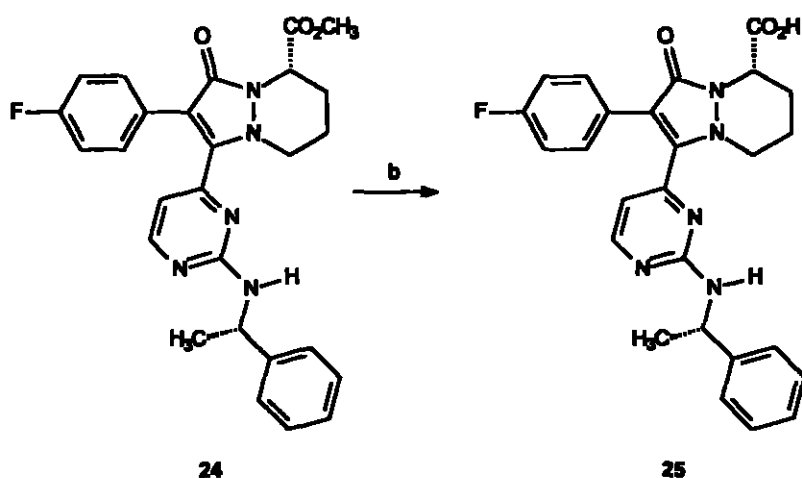
Los compuestos que comprenden los análogos del segundo aspecto de la Categoría III pueden prepararse mediante la síntesis descrita a continuación en el siguiente esquema:

5



Reactivos y condiciones: (a) (S)-(-)-α-metilbencilamina, tolueno; 100°C 4hr.

21
20



Reactivos y condiciones: (b) LiOH, MeOH/agua; t.a. 3hr.

EJEMPLO 9

Metiléster del ácido 2-(4-fluorofenil)-3-oxo-1-[2-(1-(S)-

5 **(feniletilamino)pirimidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-pirazolo[1,2-a]**
piridazin-5-carboxílico (24)

Preparación de metiléster del ácido 2-(4-fluorofenil)-3-oxo-1-[2-(1-(S)-feniletilamino)pirimidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-pirazolo[1,2-a]piridazina-5-carboxílico (24): A una solución de metiléster del ácido 2-(4-fluorofenil)-1-(3-metanosulfonil-pirimidin-4-il)-3-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-3H-pirazolo[1,2-a]piridazina-5-carboxílico, 21, (0.10g, 0.22mmol) en tolueno (1.4ml) se le agrega (S)-(-)-α-metilbencilamina (1.4ml, 1.12mmol). La solución de reacción se calienta a 100°C durante 4 horas y después de esto se enfría la reacción y se diluye con 1N HCl. La solución

10

15 **resultante se extrae con acetato de etilo (3 veces con 25ml), las capas orgánicas se combinan, se secan, y se concentran al vacío para obtener 0.071g (66% producción) del producto deseado como un sólido color**

72
71

amarillo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (ddd, $J = 11.4, 5.1, 2.1$ Hz, 1 H), 7.22-7.37 (m, 7 H), 6.97 (dt, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 2 H), 6.41 (ddd, $J = 15.6, 5.1, 2.1$ Hz, 1H), 5.72-5.83 (m, 1 H), 5.2 (br s, 2 H), 5.52-5.62 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.47 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 2.47-2.51 (m, 2 H), 2.00 (br s, 1 H), 1.41 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H); APCI/MS: 487 (M+H).

EJEMPLO 10

Ácido 2-(4-fluorofenil)-3-oxo-1-[2-(1-(S)-(feniletilamino)pirimidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-pirazolo[1,2-a]piridazin-5-carboxílico (25)

10 **Preparación de ácido 2-(4-fluorofenil)-3-oxo-1-[2-(1-(S)-feniletilamino)pirimidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-pirazolo[1,2-a]piridazina-5-carboxílico (25):** A una solución de Preparación de metiléster del ácido 2-(4-fluorofenil)-3-oxo-1-[2-(S)-(1-feniletilamino)pirimidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-pirazolo[1,2-a]piridazina-5-carboxílico, 24, (0.066g, 15 0.14mmol) en metanol (2ml) y agua (2ml) se le agrega LiOH (0.033g, 1.36mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se diluye con 1N HCl (25ml) después de lo cual la solución se extrae con acetato de etilo (3 veces con 50ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan y se concentran al vacío para obtener 20 0.043g (65% de producción) el producto deseado como un sólido color amarillo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.13-8.19 (m, 1 H), 7.22-7.34 (m, 7 H), 6.97 (t, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 6.34 (dd, $J = 15.3, 5.1$ Hz, 1 H), 5.11-5.24 (m, 2 H),

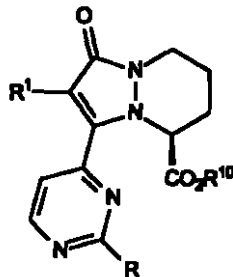
3.56 (br s, 1 H), 2.96 (br s, 1 H), 2.52-2.64 (m, 2 H), 1.79-1.96 (m, 2 H), 1.57 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H); ESI/MS: 474 (M+H).

Metiléster del ácido 2-(4-fluorofenil)-3-oxo-1-[2-(1-(S)-metilmetoxietilamino)pirimidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-pirazolo[1,2-

5 a]piridazina-5-carboxílico: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H), 7.43 (dd, $J = 9.0, 7$ Hz, 2 H), 6.99 (t, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 6.44 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H), 5.50-5.54 (m, 1 H), 5.26 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 4.15-4.25 (m, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.37-3.47 (m, 4 H), 2.95-3.06 (m, 1 H), 2.51-2.62 (m, 1 H), 1.92-2.02 (m, 3 H), 1.23-1.30 (m, 3 H); ESI/MS: 456 (M+H).

10 El tercer aspecto de los análogos de la Categoría III de conformidad con la presente invención capaces de inhibir la liberación de citocinas inflamatorias se relaciona con compuestos que comprenden una estructura principal 5,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[1,2-*a*]-piridazin-1-ona que tiene la fórmula:

15



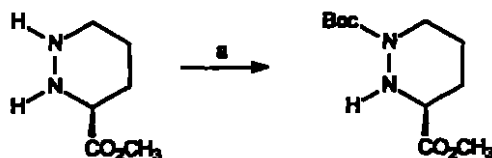
en donde R es una porción éter de la fórmula: $-\text{OR}^3$. El Cuadro VI describe los diversos valores de R, R^1 , y R^{10}

24
B

CUADRO VI

Núm.	R ¹⁰	R ¹	R
205	H	4-fluorofenilo	fenoxi
206	H	4-fluorofenilo	2-fluorofenoxi
207	H	4-fluorofenilo	3-fluorofenoxi
208	H	4-fluorofenilo	4-fluorofenoxi
209	H	4-fluorofenilo	2,6-difluorofenoxi
210	H	4-fluorofenilo	2-cianofenoxi
211	H	4-fluorofenilo	3-cianofenoxi
212	H	4-fluorofenilo	2-trifluorometilfenoxi
213	H	4-fluorofenilo	4-trifluorometilfenoxi
214	H	4-fluorofenilo	2-metilfenoxi
215	H	4-fluorofenilo	4-metilfenoxi
216	H	4-fluorofenilo	2,4-dimetilfenoxi
217	H	4-fluorofenilo	3-N-acetilaminofenoxi
218	H	4-fluorofenilo	2-metoxifenoxi
219	H	4-fluorofenilo	4-metoxifenoxi
220	H	4-fluorofenilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo
221	metilo	4-fluorofenilo	fenoxi
222	metilo	4-fluorofenilo	2-fluorofenoxi
223	metilo	4-fluorofenilo	3-fluorofenoxi
224	metilo	4-fluorofenilo	4-fluorofenoxi
225	metilo	4-fluorofenilo	2,6-difluorofenoxi
226	metilo	4-fluorofenilo	2-cianofenoxi
227	metilo	4-fluorofenilo	3-cianofenoxi
228	metilo	4-fluorofenilo	2-trifluorometilfenoxi
229	metilo	4-fluorofenilo	4-trifluorometilfenoxi
230	metilo	4-fluorofenilo	2-metilfenoxi
231	metilo	4-fluorofenilo	4-metilfenoxi
232	metilo	4-fluorofenilo	2,4-dimetilfenoxi
233	metilo	4-fluorofenilo	3-N-acetilaminofenoxi
234	metilo	4-fluorofenilo	2-metoxifenoxi
235	metilo	4-fluorofenilo	4-metoxifenoxi
236	metilo	4-fluorofenilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo

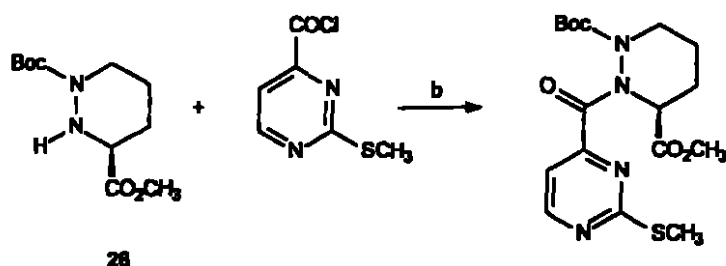
Los compuestos que comprenden el tercer aspecto de los análogos de la Categoría III pueden prepararse mediante el procedimiento expuesto en el siguiente esquema:



5

26

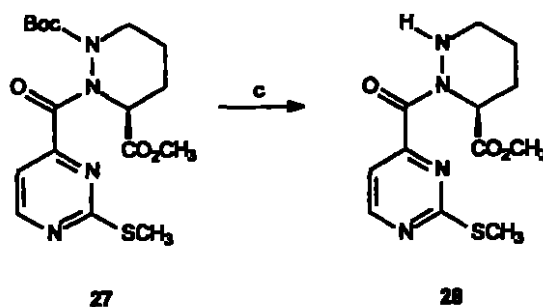
Reactivos y condiciones: (a) $(\text{Boc})_2\text{O}$, TEA, CH_2Cl_2 ; temperatura ambiente, 12hr.



10

27

Reactivos y condiciones: (b) CH_2Cl_2 , TEA, t.a., 10hr.

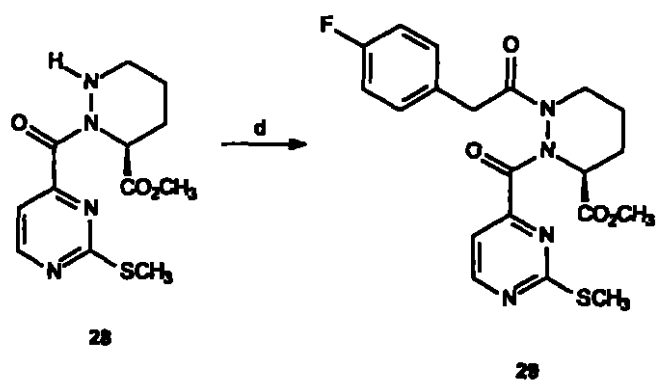


27

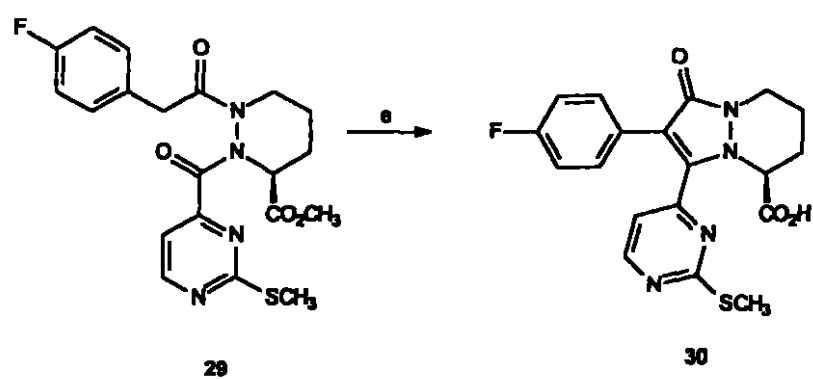
28

76
75

Reactivos y condiciones: (c) TFA, CH_2Cl_2 /agua; 0°C 2hr. – t.a. 1hr.

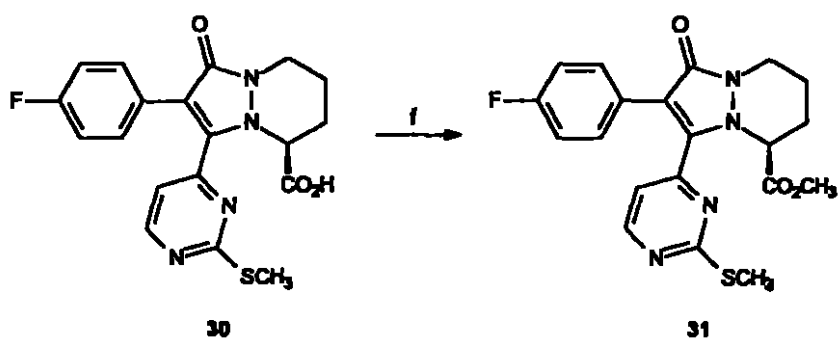


Reactivos y condiciones: (d) TEA, CH_2Cl_2 ; t.a. 12hr.



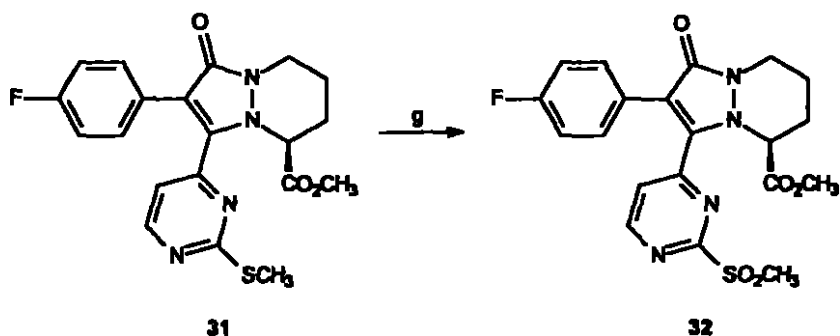
5

Reactivos y condiciones: (e) NaOH, MeOH; t.a. 15hr.

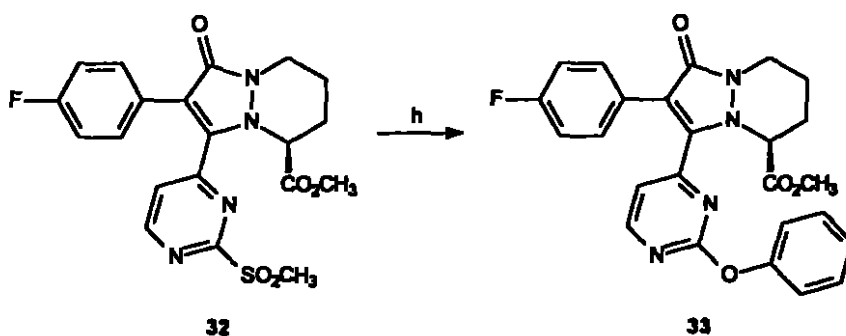


Reactivos y condiciones: (f) CH_2N_2 , Et_2O /EtOAc; t.a. 5min.

10



Reactivos y condiciones: (g) Oxone[®], THF/MeOH/agua; t.a. 5hr.



5

Reactivos y condiciones: (h) fenol, NaOH, THF: t.a., 8hr.

EJEMPLO 11

Metiléster del ácido 2-(4-fluorofenil)-1-oxo-3-(2-fenoxipirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[1,2-a]piridazina-5-(S)-carboxílico (33)

Preparación de 1-ter-butil éster 3-(S)-metiléster del ácid

- 10 **tetrahidro-piridazina-1,3-dicarboxílico (26):** Al metiléster del ácido piperázico (3.44g, 19mmol) en cloruro de metileno (150ml) se le agrega (Boc)₂O (4.2g, 19mmol) y trietilamina (2.65ml, 19mmol). La mezcla de reacción se agita durante 12 horas concentrándose al vacío para obtener un aceite amarillo que se purifica con sílice (acetato de etilo/hexano 1:1)

25
77

para producir 4.5g (98% producción) del producto deseado como un aceite amarillo claro.

Preparación de 1-ter-butil 3-(S)-metiléster del ácido 2-(2-metilsulfanilpirimidina-4-carbonil)-tetrahidropiridazina-1,3-

5 **dicarboxílico (27):** A una solución de 1-ter-butiléster 3-(S)-metiléster del ácido tetrahydro-piridazina-1,3-dicarboxílico, 26, (3.91g, 15.9mmol) en cloruro de metileno (200ml) se le agrega cloruro de 2-metanosulfanilpirimidina-4-carbonil, 16, (3.32g, 17.6mmol) y trietilamina (3.5ml, 25.3mmol) de manera que el pH sea aproximadamente neutro. La
10 mezcla resultante se agita durante 10 horas a temperatura ambiente y la mezcla se lava con agua (100ml), salmuera (100ml), se seca y se concentra al vacío que se purifica con sílice (acetato de etilo/hexano 1:1) para obtener 5.22g (83% de producción) del producto deseado como un aceite amarillo.

15 **Preparación de 3-(S)-metiléster del ácido 2-(2-metilsulfanilpirimidina-4-carbonil)-tetrahidropiridazina-1,3-**

dicarboxílico (28): A una solución de 1-ter-butil 3-(S)-metiléster del ácido 2-(2-metilsulfanilpirimidina-4-carbonil)-tetrahidropiridazina-1,3-dicarboxílico, 27, (7g, 17.6mmol) en cloruro de metileno (50ml) se le
20 agrega ácido trifluoroacético (50ml) a 0°C. La reacción se agita en frío durante 2 horas, 1 hora a temperatura ambiente, luego se concentra al vacío hasta obtener un residuo que pueda absorber el tolueno y volverse a

concentrar para obtener 7.2g (100% producción) de la producción deseada como una sal de trifluoroacetato como un aceite amarillo que se utiliza sin más purificación.

Preparación de ácido 1-[2-(4-fluorofenil)-2-oxo-etil]-2-(2-
5 metilsulfanilpirimidin-4-carbonil)-hexahidropiridazin-3-(S)-carboxílico
(29): A una solución de 2 3-(S)-metiléster del ácido -(2-metilsulfanil-
pirimidin-4-carbonil)-tetrahidropiridazina-1,3-dicarboxílico, 28, (7.2g,
17.6mmol) en cloruro de metileno (150ml) se le agrega cloruro de 4-
fluorofenilacetilo (3g, 17.6mmol) y trietilamina (3.65ml, 26.4mmol). La
10 mezcla resultante se agita durante 12 horas y luego se concentra al vacío
para producir un aceite color café. El residuo sin refinar se purifica
mediante HPLC preparativa para obtener 5.33g (70% producción) del
producto deseado como un aceite color amarillo.

Preparación de ácido 2-(4-fluorofenil)-3-(2-
15 metilsulfanilpirimidin-4-il)-1-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[1,2-
a]piridazin-5-(S)-carboxílico (30): A una solución de ácido 1-[2-(4-
fluorofenil)-2-oxo-etil]-2-(2-metilsulfanilpirimidina-4-carbonil)-
hexahidropiridazina-3-(S)-carboxílico, 29, (1g) en metanol (170ml) se le
agrega NaOH (0.23g, 5.8mmol). La mezcla obtenida se agita durante 15
20 horas y la mezcla se concentra al vacío para proporcionar un residuo que
se disuelve en agua (150ml). La solución se acidifica a un pH 1 con 3N
HCl y se extrae con acetato etílico (300ml). La capa orgánica se concentra

80
79

al vacío y el material sin refinar obtenido se purifica mediante HPLC preparativa para obtener 7.0g (76% producción) del producto deseado como un sólido color crema.

Preparación de metiléster del ácido 2-(4-fluorofenil)-3-(2-
5 **metilsulfanilpirimidin-4-il)-1-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[1,2-**
a]piridazin-5-(S)-carboxílico (31): A una solución de ácido 2-(4-fluorofenil)-3-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-1-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[1,2-a]piridazina-5-carboxílico, 30, en acetato etílico/éter dietílico (2.5:1, 70ml) se le agrega diazometano recién producido en éter dietílico
10 (5ml). La reacción se agita durante 5 minutos y luego se termina cuando se adiciona HOAc (0.5ml). La solución obtenida se lava con NaHCO₃, salmuera, se seca y se concentra al vacío para producir 1gramo (98% de producción) del producto deseado como un sólido de color amarillo claro.

Preparación de metiléster del ácido 2-(4-fluorofenil)-3-(2-
15 **metanosulfonilpirimidin-4-il)-1-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[1,2-**
a]piridazin-5-(S)-carboxílico (32): A una solución de 2-(4-fluorofenil)-3-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-1-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[1,2-a]piridazina-5-carboxílico metiléster del ácido, 31, (0.48g, 1.16mmol) 1:1 THF/metanol (50ml) se le agrega Oxona® (2.14g, 3.5mmol) en agua
20 (50ml). La mezcla de reacción se agita durante 5 horas a temperatura ambiente, se reduce su volumen hasta aproximadamente 25ml mediante la aplicación de vacío y se le agrega acetato de etilo (200ml). La fase

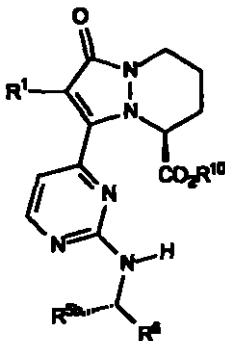
orgánica se trata con NaHCO_3 , salmuera, se seca y se concentra al vacío para obtener 0.5g del producto deseado como un sólido de color amarillo.

Preparación de metiléster del ácido 2-(4-fluorofenil)-3-(2-fenoxipirimidin-4-il)-1-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[1,2-

5 **a]piridazin-5-(S)- carboxílico (33):** Se agrega NaOH (0.112g, 2.8mmol) a una solución de fenol (0.316g, 3.36mmol) en THF (100ml). Se disuelve metiléster del ácido 2-(4-fluorofenil)-3-(2-metanosulfonilpirimidin-4-il)-1-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[1,2-a]piridazina-5-carboxílico, 32, (0.5g) en THF (50ml) y se agrega gota a gota a la solución durante un periodo de
10 5 minutos. La mezcla obtenida se agita a temperatura ambiente durante 8 horas y después se agrega agua (20ml). La solución se extrae con acetato de etilo (100ml) la capa orgánica se lava con salmuera (50ml) y se concentra al vacío para obtener 0.278g (54% de producción) del producto deseado como un sólido de color amarillo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ
15 1.75 (m, 2 H), 1.97 (m 1 H), 2.42 (d, J = 12.8 Hz, 1 H), 3.27 (m, 1 H), 3.27 (m, 1 H), 3.6 (s, 3 H), 4.5 (br d, J = 12.8 Hz, 1 H), 5.25 (m, 1 H), 6.87 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.05 (m, 2H), 7.23 (m, 2 H), 7.35 (m, 3 H), 7.52 (m, 2 H), 8.42 (d, J = 5.7 Hz, 1 H): masa exacta calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_4$, 460.46, MS-ESI (M+1) 461.

20 El cuarto aspecto de los análogos de la Categoría III de conformidad con la presente invención capaces de inhibir la liberación de citocinas inflamatorias se relaciona con compuestos que comprenden una

estructura principal 5,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[1,2-a]piridazin-1-ona que tiene la fórmula:



- 5 en donde las unidades R son aminas que tienen la fórmula $-NH[CHR^{5b}]R^6$, y R^1 , R^{5b} , R^6 , y R^{10} se describen a continuación en el Cuadro VII. La estereoquímica de R^{5b} es la configuración que se muestra cuando R^{5b} no es hidrógeno.

CUADRO VII

Núm.	R^1	R^{5b}	R^6	R^{10}
237	4-fluorofenilo	H	H	H
238	4-fluorofenilo	H	metilo	H
239	4-fluorofenilo	H	etilo	H
240	4-fluorofenilo	H	vinilo	H
241	4-fluorofenilo	H	ciclopropilo	H
242	4-fluorofenilo	H	ciclohexilo	H
243	4-fluorofenilo	H	metoximetilo	H
244	4-fluorofenilo	H	metoxietilo	H
245	4-fluorofenilo	H	1-hidroxi-1-metiletilo	H
246	4-fluorofenilo	H	-CO ₂ H	H
247	4-fluorofenilo	H	fenilo	H
248	4-fluorofenilo	H	4-fluorofenilo	H
249	4-fluorofenilo	H	2-aminofenilo	H
250	4-fluorofenilo	H	2-metilfenilo	H

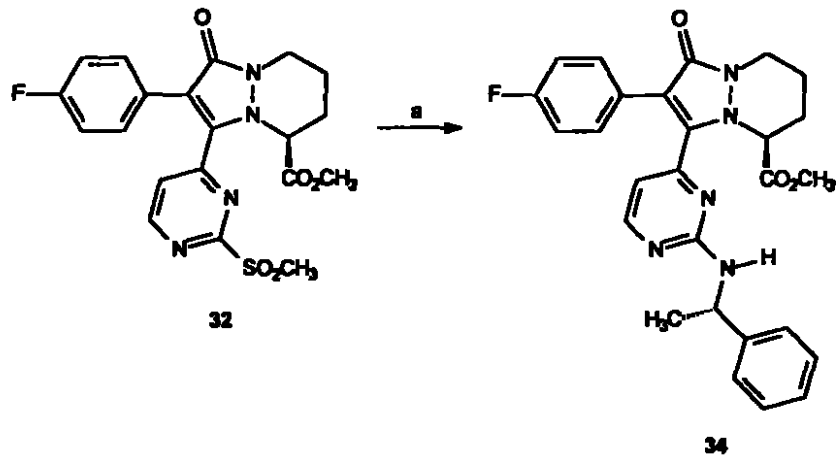
83
02

251	4-fluorofenilo	H	4-metilfenilo	H
252	4-fluorofenilo	H	4-metoxifenilo	H
253	4-fluorofenilo	H	4-(propansulfonil)fenilo	H
254	4-fluorofenilo	H	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo	H
255	4-fluorofenilo	H	piridin-2-ilo	H
256	4-fluorofenilo	H	piridin-3-ilo	H
257	4-fluorofenilo	metilo	H	H
258	4-fluorofenilo	metilo	metilo	H
259	4-fluorofenilo	metilo	etilo	H
260	4-fluorofenilo	metilo	vinilo	H
261	4-fluorofenilo	metilo	ciclopropilo	H
262	4-fluorofenilo	metilo	ciclohexilo	H
263	4-fluorofenilo	metilo	metoximetilo	H
264	4-fluorofenilo	metilo	metoxietilo	H
265	4-fluorofenilo	metilo	1-hidroxi-1-metiletilo	H
266	4-fluorofenilo	metilo	-CO ₂ H	H
267	4-fluorofenilo	metilo	fenilo	H
268	4-fluorofenilo	metilo	4-fluorofenilo	H
269	4-fluorofenilo	metilo	2-aminofenilo	H
270	4-fluorofenilo	metilo	2-metilfenilo	H
271	4-fluorofenilo	metilo	4-metilfenilo	H
272	4-fluorofenilo	metilo	4-metoxifenilo	H
273	4-fluorofenilo	metilo	4-(propansulfonil)fenilo	H
274	4-fluorofenilo	metilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo	H
275	4-fluorofenilo	metilo	piridin-2-ilo	H
276	4-fluorofenilo	metilo	piridin-3-ilo	H
277	4-fluorofenilo	H	H	metilo
278	4-fluorofenilo	H	metilo	metilo
279	4-fluorofenilo	H	etilo	metilo
280	4-fluorofenilo	H	vinilo	metilo
281	4-fluorofenilo	H	ciclopropilo	metilo
282	4-fluorofenilo	H	ciclohexilo	metilo
283	4-fluorofenilo	H	metoximetilo	metilo
284	4-fluorofenilo	H	metoxietilo	metilo
285	4-fluorofenilo	H	1-hidroxi-1-metiletilo	metilo
286	4-fluorofenilo	H	-CO ₂ H	metilo
287	4-fluorofenilo	H	fenilo	metilo
288	4-fluorofenilo	H	4-fluorofenilo	metilo

289	4-fluorofenilo	H	2-aminofenilo	metilo
290	4-fluorofenilo	H	2-metilfenilo	metilo
291	4-fluorofenilo	H	4-metilfenilo	metilo
292	4-fluorofenilo	H	4-metoxifenilo	metilo
293	4-fluorofenilo	H	4-(propansulfonil)fenilo	metilo
294	4-fluorofenilo	H	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo	metilo
295	4-fluorofenilo	H	piridin-2-ilo	metilo
296	4-fluorofenilo	H	piridin-3-ilo	metilo
297	4-fluorofenilo	metilo	H	metilo
298	4-fluorofenilo	metilo	metilo	metilo
299	4-fluorofenilo	metilo	etilo	metilo
300	4-fluorofenilo	metilo	vinilo	metilo
301	4-fluorofenilo	metilo	ciclopropilo	metilo
302	4-fluorofenilo	metilo	ciclohexilo	metilo
303	4-fluorofenilo	metilo	metoximetilo	metilo
304	4-fluorofenilo	metilo	metoxietilo	metilo
305	4-fluorofenilo	metilo	1-hidroxi-1-metiletilo	metilo
306	4-fluorofenilo	metilo	-CO ₂ H	metilo
307	4-fluorofenilo	metilo	fenilo	metilo
308	4-fluorofenilo	metilo	4-fluorofenilo	metilo
309	4-fluorofenilo	metilo	2-aminofenilo	metilo
310	4-fluorofenilo	metilo	2-metilfenilo	metilo
311	4-fluorofenilo	metilo	4-metilfenilo	metilo
312	4-fluorofenilo	metilo	4-metoxifenilo	metilo
313	4-fluorofenilo	metilo	4-(propanosulfonil)fenilo	metilo
314	4-fluorofenilo	metilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo	metilo
315	4-fluorofenilo	metilo	piridin-2-ilo	metilo
316	4-fluorofenilo	metilo	piridin-3-ilo	metilo

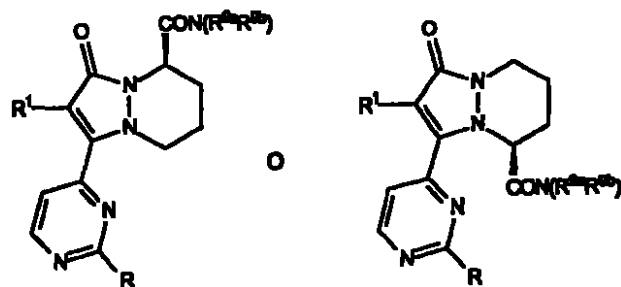
Los compuestos que comprenden los análogos del cuarto aspecto de la Categoría III pueden prepararse mediante la síntesis descrita a continuación en el siguiente esquema comenzando con el

5 intermedio 32.



El quinto aspecto de los análogos de la Categoría III de conformidad con la presente invención capaces de inhibir la liberación de

5 citocinas inflamatorias se relaciona con compuestos que comprenden una estructura principal 5,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[1,2-a]-piridazin-1-ona que tiene la fórmula:



10

en donde R, R', R^{9a}, y R^{9b} se definen a continuación el Cuadro VIII.

CUADRO VIII

Núm.	R ¹	R	R ^{9a}	R ^{9b}
------	----------------	---	-----------------	-----------------

86
85

317	4-fluorofenilo	fenoxi	H	H
318	4-fluorofenilo	2-fluorofenoxi	H	H
319	4-fluorofenilo	3-fluorofenoxi	H	H
320	4-fluorofenilo	4-fluorofenoxi	H	H
321	4-fluorofenilo	2,6-difluorofenoxi	H	H
322	4-fluorofenilo	2-cianofenoxi	H	H
323	4-fluorofenilo	3-cianofenoxi	H	H
324	4-fluorofenilo	2-trifluorometilfenoxi	H	H
325	4-fluorofenilo	4-trifluorometilfenoxi	H	H
326	4-fluorofenilo	2-metilfenoxi	H	H
327	4-fluorofenilo	4-metilfenoxi	H	H
328	4-fluorofenilo	2,4-dimetilfenoxi	H	H
329	4-fluorofenilo	3-N-acetilaminofenoxi	H	H
330	4-fluorofenilo	2-metoxifenoxi	H	H
331	4-fluorofenilo	4-metoxifenoxi	H	H
332	4-fluorofenilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo	H	H
333	4-fluorofenilo	fenoxi	metilo	metilo
334	4-fluorofenilo	2-fluorofenoxi	metilo	metilo
335	4-fluorofenilo	3-fluorofenoxi	metilo	metilo
336	4-fluorofenilo	4-fluorofenoxi	metilo	metilo
337	4-fluorofenilo	2,6-difluorofenoxi	metilo	metilo
338	4-fluorofenilo	2-cianofenoxi	metilo	metilo
339	4-fluorofenilo	3-cianofenoxi	metilo	metilo
340	4-fluorofenilo	2-trifluorometilfenoxi	metilo	metilo
341	4-fluorofenilo	4-trifluorometilfenoxi	metilo	metilo
342	4-fluorofenilo	2-metilfenoxi	metilo	metilo
343	4-fluorofenilo	4-metilfenoxi	metilo	metilo
344	4-fluorofenilo	2,4-dimetilfenoxi	metilo	metilo
345	4-fluorofenilo	3-N-acetilaminofenoxi	metilo	metilo
346	4-fluorofenilo	2-metoxifenoxi	metilo	metilo
347	4-fluorofenilo	4-metoxifenoxi	metilo	metilo
348	4-fluorofenilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo	metilo	metilo
349	4-fluorofenilo	1-(S)-feniletilamino	H	H
350	4-fluorofenilo	1-(S)-(4-fluorofenil)etilamino	H	H
351	4-fluorofenilo	1-(S)-(2-aminofenil)etilamino	H	H
352	4-fluorofenilo	1-(S)-(2-metilfenil)etilamino	H	H
353	4-fluorofenilo	1-(S)-(4-metilfenil)etilamino	H	H
354	4-fluorofenilo	1-(S)-(4-metoxifenil)etilamino	H	H

87
86

355	4-fluorofenilo	1-(S)-(4-propanosulfonilfenil)etilamino	H	H
356	4-fluorofenilo	1-(S)-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il)etilamino	H	H
357	4-fluorofenilo	1-(S)-(piridin-2-il)etilamino	H	H
358	4-fluorofenilo	1-(S)-(piridin-3-il)etilamino	H	H
359	4-fluorofenilo	metilamino	H	H
360	4-fluorofenilo	etilamino	H	H
361	4-fluorofenilo	propilamino	H	H
362	4-fluorofenilo	ciclopropilamino	H	H
363	4-fluorofenilo	ciclopropilmetilamino	H	H
364	4-fluorofenilo	ter-butilamino	H	H
365	4-fluorofenilo	1-(S)-(ciclopropil)etilamino	H	H
366	4-fluorofenilo	1-(S)-(ciclopropilmetil)etilamino	H	H
367	4-fluorofenilo	1-(R)-(α)-(carboxil)bencilamino	H	H
368	4-fluorofenilo	1-(S)-(α)-(metil)bencilamino	H	H
369	4-fluorofenilo	1-(S)-feniletilamino	metilo	metilo
370	4-fluorofenilo	1-(S)-(4-fluorofenil)etilamino	metilo	metilo
371	4-fluorofenilo	1-(S)-(2-aminofenil)etilamino	metilo	metilo
372	4-fluorofenilo	1-(S)-(2-metilfenil)etilamino	metilo	metilo
373	4-fluorofenilo	1-(S)-(4-metilfenil)etilamino	metilo	metilo
374	4-fluorofenilo	1-(S)-(4-metoxifenil)etilamino	metilo	metilo
375	4-fluorofenilo	1-(S)-(4-propanosulfonilfenil)etilamino	metilo	metilo
376	4-fluorofenilo	1-(S)-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il)etilamino	metilo	metilo
377	4-fluorofenilo	1-(S)-(piridin-2-il)etilamino	metilo	metilo
378	4-fluorofenilo	1-(S)-(piridin-3-il)etilamino	metilo	metilo
379	4-fluorofenilo	metilamino	metilo	metilo
380	4-fluorofenilo	etilamino	metilo	metilo
381	4-fluorofenilo	propilamino	metilo	metilo
382	4-fluorofenilo	ciclopropilamino	metilo	metilo
383	4-fluorofenilo	ciclopropilmetilamino	metilo	metilo
384	4-fluorofenilo	ter-butilamino	metilo	metilo
385	4-fluorofenilo	1-(S)-(ciclopropil)etilamino	metilo	metilo
386	4-fluorofenilo	1-(S)-(ciclopropilmetil)etilamino	metilo	metilo
387	4-fluorofenilo	1-(R)-(α)-(carboxil)bencilamino	metilo	metilo
388	4-fluorofenilo	1-(S)-(α)-(metil)bencilamino	metilo	metilo

Otra iteración de este aspecto se relaciona con compuestos en donde R^{9a} y R^{9b} se unen para formar un anillo carbocíclico o

86
07

heterocíclico que comprende de 3 a 7 átomos. El Cuadro IX describe los compuestos abarcados por esta iteración del quinto aspecto de la Categoría III.

5 CUADRO IX

Núm.	R ¹	R	Anillo R ^{9a} -R ^{9b}
389	4-fluorofenilo	fenoxi	morfolin-4-il
390	4-fluorofenilo	2-fluorofenoxi	morfolin-4-il
391	4-fluorofenilo	3-fluorofenoxi	morfolin-4-il
392	4-fluorofenilo	4-fluorofenoxi	morfolin-4-il
393	4-fluorofenilo	3-cianofenoxi	morfolin-4-il
394	4-fluorofenilo	4-metilfenoxi	morfolin-4-il
395	4-fluorofenilo	3-N-acetilaminofenoxi	morfolin-4-il
396	4-fluorofenilo	4-metoxifenoxi	morfolin-4-il
397	4-fluorofenilo	fenoxi	piperadin-1-il
398	4-fluorofenilo	2-fluorofenoxi	piperadin-1-il
399	4-fluorofenilo	3-fluorofenoxi	piperadin-1-il
400	4-fluorofenilo	4-fluorofenoxi	piperadin-1-il
401	4-fluorofenilo	3-cianofenoxi	piperadin-1-il
402	4-fluorofenilo	4-metilfenoxi	piperadin-1-il
403	4-fluorofenilo	3-N-acetilaminofenoxi	piperadin-1-il
404	4-fluorofenilo	4-metoxifenoxi	piperadin-1-il
405	4-fluorofenilo	fenoxi	piperazin-1-ilo
406	4-fluorofenilo	2-fluorofenoxi	piperazin-1-ilo
407	4-fluorofenilo	3-fluorofenoxi	piperazin-1-ilo
408	4-fluorofenilo	4-fluorofenoxi	piperazin-1-ilo
409	4-fluorofenilo	3-cianofenoxi	piperazin-1-ilo
410	4-fluorofenilo	4-metilfenoxi	piperazin-1-ilo
411	4-fluorofenilo	3-N-acetilaminofenoxi	piperazin-1-ilo
412	4-fluorofenilo	4-metoxifenoxi	piperazin-1-ilo
413	4-fluorofenilo	fenoxi	ciclohexilo
414	4-fluorofenilo	2-fluorofenoxi	ciclohexilo
415	4-fluorofenilo	3-fluorofenoxi	ciclohexilo
416	4-fluorofenilo	4-fluorofenoxi	ciclohexilo

417	4-fluorofenilo	3-cianofenoxi	ciclohexilo
418	4-fluorofenilo	4-metilfenoxi	ciclohexilo
419	4-fluorofenilo	3-N-acetilaminofenoxi	ciclohexilo
420	4-fluorofenilo	4-metoxifenoxi	ciclohexilo
421	4-fluorofenilo	1-(S)-feniletilamino	morfolin-4-il
422	4-fluorofenilo	1-(S)-(4-fluorofenil)etilamino	morfolin-4-il
423	4-fluorofenilo	1-(S)-(piridin-2-il)etilamino	morfolin-4-il
424	4-fluorofenilo	1-(S)-(piridin-3-il)etilamino	morfolin-4-il
425	4-fluorofenilo	etilamino	morfolin-4-il
426	4-fluorofenilo	propilamino	morfolin-4-il
427	4-fluorofenilo	ciclopropilamino	morfolin-4-il
428	4-fluorofenilo	ciclopropilmetilamino	morfolin-4-il
429	4-fluorofenilo	ter-butilamino	morfolin-4-il
430	4-fluorofenilo	1-(S)-(α)-(metil)bencilamino	morfolin-4-il
431	4-fluorofenilo	1-(S)-feniletilamino	piperadin-1-il
432	4-fluorofenilo	1-(S)-(4-fluorofenil)etilamino	piperadin-1-il
433	4-fluorofenilo	1-(S)-(piridin-2-il)etilamino	piperadin-1-il
434	4-fluorofenilo	1-(S)-(piridin-3-il)etilamino	piperadin-1-il
435	4-fluorofenilo	etilamino	piperadin-1-il
436	4-fluorofenilo	propilamino	piperadin-1-il
437	4-fluorofenilo	ciclopropilamino	piperadin-1-il
438	4-fluorofenilo	ciclopropilmetilamino	piperadin-1-il
439	4-fluorofenilo	ter-butilamino	piperadin-1-il
4402441	4-fluorofenilo	1-(S)-(α)-(metil)bencilamino	piperadin-1-il
442	4-fluorofenilo	1-(S)-feniletilamino	piperazin-1-ilo
443	4-fluorofenilo	1-(S)-(4-fluorofenil)etilamino	piperazin-1-ilo
444	4-fluorofenilo	1-(S)-(piridin-2-il)etilamino	piperazin-1-ilo
445	4-fluorofenilo	1-(S)-(piridin-3-il)etilamino	piperazin-1-ilo
446	4-fluorofenilo	etilamino	piperazin-1-ilo
447	4-fluorofenilo	propilamino	piperazin-1-ilo
448	4-fluorofenilo	ciclopropilamino	piperazin-1-ilo
449	4-fluorofenilo	ciclopropilmetilamino	piperazin-1-ilo
450	4-fluorofenilo	ter-butilamino	piperazin-1-ilo
451	4-fluorofenilo	1-(S)-(α)-(metil)bencilamino	piperazin-1-ilo
452	4-fluorofenilo	1-(S)-feniletilamino	ciclohexilo
453	4-fluorofenilo	1-(S)-(4-fluorofenil)etilamino	ciclohexilo
454	4-fluorofenilo	1-(S)-(piridin-2-il)etilamino	ciclohexilo
455	4-fluorofenilo	1-(S)-(piridin-3-il)etilamino	ciclohexilo

456	4-fluorofenilo	etilamino	ciclohexilo
457	4-fluorofenilo	propilamino	ciclohexilo
458	4-fluorofenilo	ciclopropilamino	ciclohexilo
459	4-fluorofenilo	ciclopropilmetilamino	ciclohexilo
460	4-fluorofenilo	ter-butilamino	ciclohexilo
461	4-fluorofenilo	1-(S)-(α)-(metil)bencilamino	ciclohexilo

Otros compuestos de conformidad con la presente invención

incluyen:

2-(4-fluorofenil)-5-(piperazina-1-carbonil)-3-(2-fenoxipirimidin-4-il)-5,6,7,8- tetrahidro-3H-pirazolo[1,2-a]piridazin-1-ona:

5 2-(4-fluorofenil)-8-(piperazina-1-carbonil)-3-(2-fenoxipirimidin-4-il)-5,6,7,8- tetrahidropirazolo[1,2-a]piridazin-1-ona

2-(4-fluorofenil)-8-(morfolin-4-carbonil)-3-(2-fenoxipirimidin-4-il)-5,6,7,8- tetrahidropirazolo[1,2-a]piridazin-1-ona;

2-(4-fluorofenil)-5-(morfolin-4-carbonil)-3-[2-(4-fluorofenoxi)pirimidin-4-il]-5,6,7,8- tetrahidropirazolo[1,2-a]piridazin-1-ona;

2-(4-fluorofenil)-8-(morfolin-4-carbonil)-3-[2-(4-fluorofenoxi)pirimidin-4-il]-5,6,7,8- tetrahidropirazolo[1,2-a]piridazin-1-ona;

2-(4-fluorofenil)-5-(morfolin-4-carbonil)-3-[2-[1-(S)-(α)-(metil)bencilamino]-pirimidin-4-il]-5,6,7,8- tetrahidropirazolo[1,2-a]piridazin-1-ona;

2-(4-fluorofenil)-8-(morfolin-4-carbonil)-3-[2-[1-(S)-(α)-(metil)bencilamino]-pirimidin-4-il]-5,6,7,8- tetrahidropirazolo[1,2-a]piridazin-1-ona;

Los análogos (compuestos) de la presente invención se clasifican en varias categorías con el fin de ayudar al formulador en la 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 descritos antes, en muchos casos presentan actividades (IC_{50} 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 entre otros:

- i) Interleucina-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.

5 ii) Cicloxigenasa-2 (COX-2): Los inhibidores de la liberación de citocinas se proponen como inhibidores de la expresión COX-2 inducible, la cual ha demostrado que aumenta por las citocinas. M. K. O'Banion y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.*, **89**, 4888 (1998).

10 iii) Factor de Necrosis Tumoral $-\alpha$ (TNF- α): Se considera que esta citocina 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.

15 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
20 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.

FORMULACIONES

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

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

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

5 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

10 "profármaco" de los compuestos inhibidores de liberación de citocinas inflamatorias de conformidad con la presente invención. En general, estas composiciones de la presente invención que contienen precursores, están constituidas por:

- 15 a) una cantidad eficaz de uno o más derivados de pirazolonas bicíclicas de conformidad con 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.

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, interleucina-1 (IL-1), Factor de Necrosis Tumoral- α (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-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 inhibidores de citocinas inflamatorias de conformidad con 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 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).

97
16

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:

- 5 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).
- 10 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 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: 4 mM), penicilina y estreptomicina (50 unidades/mL cada una) y suero fetal de bovino (FBS 3%) (GIBCO, todas 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 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; ésteriles) 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

5 mezcla de células se deja en preincubación durante 30 minutos a 37°C, al 5% de CO₂ antes de la estimulación con lipopolisacáridos (LPS, 1 μ g/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

10 vehículo H₂O; el volumen final de incubación es 250 μ L. 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 (4033g); Los sobrenadantes se transfieren a placas limpias de 96 pozos y se almacenan a -80°C hasta que se analizan para determinar el

15 TNF- α mediante un estuche 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 .

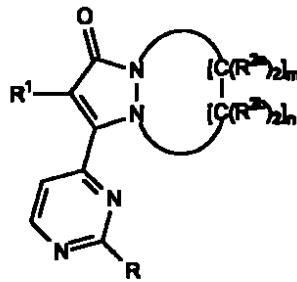
Si bien se han ilustrado y descrito modalidades particulares

20 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

caracterizado porque R es:

- a) hidrógeno,
 - b) $-O[CH_2]_kR^3$; o
 - c) $-NR^{4a}R^{4b}$;
- 15 R^3 es alquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido, hidrocarbilo cíclico sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido; el subíndice k tiene un valor de 0 a 5;
- cada R^{4a} y R^{4b} es de manera independiente:

..

a) hidrógeno; o

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

cada R^{5a} y R^{5b} es en forma 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 sus mezclas;

5 R^6 es $-O^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; alquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido, lineal, ramificado o cíclico y sus mezclas; R^7 es hidrógeno, un catión soluble en agua, alquilo C_1-C_4 o arilo sustituido o no sustituido; el subíndice x tiene un valor de 0 a 5;

R^1 es:

10 a) arilo sustituido o no sustituido; o

b) heteroarilo sustituido o no sustituido;

las unidades R^{2a} y R^{2b} se seleccionan independientemente a partir del grupo que comprende:

a) hidrógeno,

15 b) $-O(CH_2)_jR^8$;

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

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

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

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

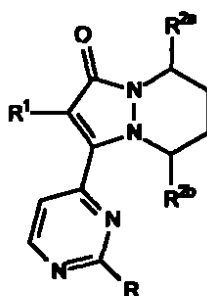
20 g) dos unidades R^{2a} o R^{2b} del mismo átomo de carbono pueden unirse para formar una unidad carbonilo;

h) un R^{2a} y un R^{2b} se unen para formar un doble enlace;

- 5 i) un R^{2a} y un R^{2b} se unen para formar un anillo sustituido o no sustituido que comprende 4 a 8 átomos, éste se selecciona del grupo que comprende:
- i) carbocíclico;
 - ii) heterocíclico;
 - iii) arilo;
 - iv) heteroarilo;
 - v) bicíclico; y
 - vi) heterobicíclico;
- 10 j) y mezclas de los mismos;

R^8 , R^{9a} , R^{9b} , y R^{10} cada uno es en forma independiente hidrógeno, alquilo C_1 - C_4 y mezclas de los mismos; R^{9a} y R^{9b} pueden unirse para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 átomos; dos unidades R^{10} pueden unirse para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que
15 comprende de 3 a 7 átomos; j es un subíndice que tiene un valor de 0 a 5; m es un subíndice que tiene un valor de 1 a 5; n es un subíndice que tiene un valor de 1 a 5 $m + n =$ de 2 a 6.

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



caracterizado porque R es:

- i) un éter que corresponde a la fórmula $-O[CH_2]_xR^3$; o
- ii) una amina con la fórmula $-NR^{4a}R^{4b}$;

5

R^3 es arilo sustituido o no sustituido;

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

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

- 10 cada R^{5a} y R^{5b} son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 lineal, ramificado o cíclico $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$ y sus mezclas; R^6 es alquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido; R^7 es hidrógeno, un catión hidrosoluble o alquilo C_1-C_4 el subíndice x tiene un valor de 0 a 5;

- 15 R^1 se selecciona del grupo que comprende 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo y 4-clorofenilo;

cada unidad R^{2a} o R^{2b} se selecciona independiente de un grupo que comprende:

- a) hidrógeno,

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

c) $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$; y

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

j es 0.

5 3. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 2, caracterizado porque R^{2a} o R^{2b} es $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, o $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$.

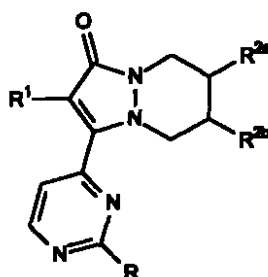
 4. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 2, caracterizado porque R^{2a} o R^{2b} tiene la fórmula $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$; R^{9a} y R^{9b} se
10 unen para formar un anillo seleccionado de un grupo que comprende morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, y ciclohexilo; el subíndice j es 0.

 5. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-4, caracterizado porque R^1 es 4-fluorofenilo; R es una unidad éter seleccionada a partir de un grupo que comprende fenoxilo, 2-
15 fluorofenoxilo, 3-fluorofenoxilo, 4-fluorofenoxilo, 2,6-difluorofenoxilo, 2-cianofenoxilo, 3-cianofenoxilo, 2-trifluorometilfenoxilo, 4-trifluorometilfenoxilo 2-metilfenoxilo, 4-metilfenoxilo, 2,4-dimetilfenoxilo, 3-N-acetilaminofenoxilo, 2-metoxifenoxilo, 4-metoxifenoxilo, y 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo; o R es una unidad amino seleccionada de un grupo
20 que comprende 1-(S)-feniletilamino, 1-(S)-(4-fluorofenil)etilamino, 1-(S)-(2-aminofenil)etilamino, 1-(S)-(2-metilfenil)etilamino, 1-(S)-(4-metilfenil)etilamino, 1-(S)-(4-metilfenil)etilamino, 1-(S)-(4-

126
105

propanosulfonilfenil)etilamino, 1-(S)-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il)etilamino, 1-(S)-(piridin-2-il)etilamino, 1-(S)-(piridin-3-il)etilamino, metilamino, etilamino, propilamino, ciclopropilamina, ciclopropil-metilamino, *ter*-butilamino, 1-(S)-(ciclopropil)etilamino, 1-(S)-(ciclopropilmetil)-etilamino, 1-(R)-(α)-(carboxi)bencilamino, y 1-(S)-(α)-(metil)bencilamino.

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



10

caracterizado porque R es:

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

R^3 es arilo sustituido o no sustituido;

15 cada R^{4a} y R^{4b} es de manera independiente:

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

cada R^{5a} y R^{5b} es en forma 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 sus mezclas;

107
106

R^8 es $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; alquilo C_1-C_4 , lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido y sus mezclas; R^7 es hidrógeno, un catión soluble en agua, alquilo C_1-C_4 o arilo sustituido o no sustituido; el subíndice x tiene un valor de 0 a 5;

- 5 R^1 se selecciona del grupo que comprende 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, y 4-clorofenilo;

cada unidad R^{2a} o R^{2b} se selecciona en forma independiente de un grupo que comprende:

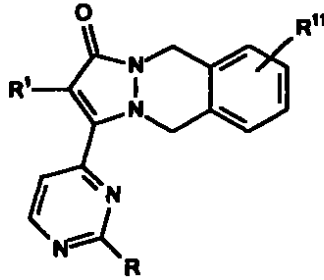
- a) hidrógeno,
- 10 b) un R^{2a} y un R^{2b} se unen para formar un anillo sustituido o no sustituido que comprende 4 a 8 átomos, el anillo se selecciona del grupo que comprende:
 - i) carbocíclico;
 - ii) heterocíclico;
 - 15 iii) arilo;
 - iv) heteroarilo;
 - v) bicíclico; y
 - vi) heterobicíclico;
- c) un R^{2a} y un R^{2b} se unen para formar un doble enlace;
- 20 d) $-(CH_2)_jNR^{9a}R^{9b}$; y
- e) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$;

j es 0.

7. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 6, caracterizado porque R¹ es 4-fluorofenilo; R es una unidad éter seleccionada a partir de un grupo que comprende fenoxilo, 2-fluorofenoxilo, 3-fluorofenoxilo, 4-fluorofenoxilo, 2,6-difluorofenoxilo, 2-cianofenoxilo, 3-cianofenoxilo, 2-trifluorometilfenoxilo, 4-trifluorometilfenoxilo, 2-metilfenoxilo, 4-metilfenoxilo, 2,4-dimetilfenoxilo, 3-N-acetilaminofenoxilo, 2-metoxifenoxilo, 4-metoxifenoxilo, y 3-benzo[1,3]dioxol-5-il; o R es una unidad amino seleccionada a partir de un grupo que comprende 1-(S)-feniletilamino, 1-(S)-(4-fluorofenil)etilamino, 1-(S)-(2-aminofenil)etilamino, 1-(S)-(2-metilfenil)etilamino, 1-(S)-(4-metilfenil)etilamino, 1-(S)-(4-metilfenil)etilamino, 1-(S)-(4-propanosulfonilfenil)etilamino, 1-(S)-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il)etilamino, 1-(S)-(piridin-2-il)etilamino, 1-(S)-(piridin-3-il)etilamino, metilamino, etilamino, propilamino, ciclopropilamina, ciclopropil-metilamino, *ter*-butilamino, 1-(S)-(ciclopropil)etilamino, 1-(S)-(ciclopropilmetil)-etilamino, 1-(R)-(α)-(carboxi)bencilamino, y 1-(S)-(α)-(metil)bencilamino.

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

109



caracterizado porque R es:

- 5 i) un éter que corresponde a la fórmula $-\text{O}[\text{CH}_2]_k\text{R}^3$; o
- ii) una amina con la fórmula $-\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$;

R³ es arilo sustituido o no sustituido;

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

- a) hidrógeno; o
- b) $-[C(R^{5a}R^{5b})]_xR^6$;
- 10 cada R^{5a} y R^{5b} es en forma independiente hidrógeno, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; alquilo C_1 - C_4 lineal, ramificado, o alquilo cíclico y sus mezclas; R^6 es hidrógeno, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; 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
- 15 C_1 - C_4 o arilo sustituido o no sustituido; el subíndice x es 0;

R¹ se selecciona del grupo que comprende 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, y 4-clorofenilo;

cada unidad R^{2a} o R^{2b} se selecciona en forma independiente de un grupo que comprende:

108
109

- a) hidrógeno,
- b) un R^{2a} y un R^{2b} se unen para formar un anillo sustituido o no sustituido que comprende de 4 a 8 átomos, el anillo se selecciona del grupo que comprende:

5

i) carbocíclico;

ii) heterocíclico;

iii) arilo;

iv) heteroarilo;

v) bicíclico; y

10

vi) heterobicíclico;

c) un R^{2a} y un R^{2b} se unen para formar un doble enlace;d) $-NR^{9a}R^{9b}$; ye) $-CO_2R^{10}$; R^{11}

15

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) $-C(Z)_2R^{12}$;iv) $-C(Z)CH=CH_2$;

20

v) $-C(Z)N(R^{12})_2$;vi) $-C(Z)NR^{12}N(R^{12})_2$;vii) $-CN$;

110

	viii)	-CNO;
	ix)	-CF ₃ , -CCl ₃ , -CBr ₃ ;
	Z)	-N(R ¹²) ₂ ;
	xi)	-NR ¹² CN;
5	xii)	-NR ¹² C(Z)R ¹² ;
	xiii)	-NR ¹² C(Z)N(R ¹²) ₂ ;
	xiv)	-NHN(R ¹²) ₂ ;
	xv)	-NHOR ¹² ;
	xvi)	-NCS;
10	xvii)	-NO ₂ ;
	xviii)	-OR ¹² ;
	xix)	-OCN;
	xx)	-OCF ₃ , -OCCl ₃ , -OCBr ₃ ;
	xxi)	-F, -Cl, -Br, -I, y sus mezclas;
15	xxii)	-SCN;
	xxiii)	-SO ₃ M;
	xxiv)	-OSO ₃ M;
	xxv)	-SO ₂ N(R ¹²) ₂ ;
	xxvi)	-SO ₂ R ¹² ;
20	xxvii)	-P(O)H ₂ ;
	xxviii)	-PO ₂ ;
	xxix)	-P(O)(OH) ₂ ;

42
111

xxx) y mezclas de los mismos;

donde R^{12} es hidrógeno, alquilo C_1-C_{20} sustituido o no sustituido lineal, ramificado o cíclico, arilo C_6-C_{20} , alquilenarilo C_7-C_{20} y sus mezclas; M es hidrógeno o un catión formador de sales; Z es =O, =S, =NR¹²,

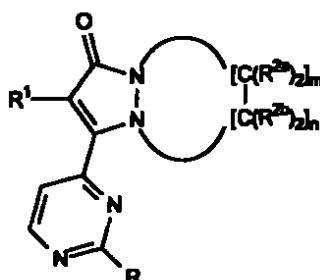
- 5 9. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 8, caracterizado porque R¹ es 4-fluorofenilo; R es una unidad éter seleccionada de un grupo que comprende fenoxilo, 2-fluorofenoxilo, 3-fluorofenoxilo, 4-fluorofenoxilo, 2,6-difluorofenoxilo, 2-cianofenoxilo, 3-cianofenoxilo, 2-trifluorometilfenoxilo, 4-trifluorometilfenoxilo, 2-metilfenoxilo, 4-metilfenoxilo, 2,4-dimetilfenoxilo, 3-N-acetilaminofenoxilo, 10 2-metoxifenoxilo, 4-metoxifenoxilo, y 3-benzo[1,3]dioxol-5-il; es una unidad amino seleccionada de un grupo que comprende 1-(S)-feniletilamino, 1-(S)-(4-fluorofenil)etilamino, 1-(S)-(2-aminofenil)etilamino, 1-(S)-(2-metilfenil)etilamino, 1-(S)-(4-metilfenil)etilamino, 1-(S)-(4-metilfenil)etilamino, 1-(S)-(4-propanosulfonilfenil)etilamino, 1-(S)-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il)etilamino, 1-(S)-(piridin-2-il)etilamino, 1-(S)-(piridin-3-il)etilamino, metilamino, etilamino, propilamino, ciclopropilamina, ciclopropil-metilamino, *ter*-butilamino, 1-(S)-(ciclopropil)etilamino, 1-(S)-(ciclopropilmetil)-etilamino, 1-(R)-(α)-(carboxi)bencilamino, y 1-(S)-(α)-(metil)bencilamino. 20

10. Una composición caracterizada porque comprende:

43
112

- a) una cantidad efectiva de uno o más compuestos incluyendo todas las formas enantioméricas y diastereoméricas y sales farmacéuticamente aceptables; el compuesto tiene la fórmula:

5



caracterizado porque R es:

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

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;

15 cada R^{4a} y R^{4b} es de manera independiente:

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

44
113

cada R^{5a} y R^{5b} es en forma 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 sus mezclas; R^6 es hidrógeno, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; alquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; R^7 es

5 hidrógeno, un catión soluble en agua, alquilo C_1-C_4 , o arilo sustituido o no sustituido; el subíndice x tiene un valor de 0 a 5;

R^1 es:

- a) arilo sustituido o no sustituido; o
 - b) heteroarilo sustituido o no sustituido;
- 10 las unidades R^{2a} y R^{2b} se seleccionan en forma independiente del grupo que comprende:
- a) hidrógeno,
 - b) $-O(CH_2)_jR^8$;
 - c) $-(CH_2)_jNR^{9a}R^{9b}$;
 - 15 d) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$;
 - e) $-(CH_2)_jOCO_2R^{10}$
 - f) $-(CH_2)_jCON(R^{10})_2$;
 - g) dos unidades R^{2a} o R^{2b} del mismo átomo de carbono pueden unirse para formar una unidad carbonilo;
 - 20 h) un R^{2a} y un R^{2b} se unen para formar un anillo sustituido o no sustituido que comprende de 4 a 8 átomos, el anillo se selecciona de un grupo que comprende:

115
11A

- i) carbocíclico;
- ii) heterocíclico;
- iii) arilo;
- iv) heteroarilo;
- 5 v) bicíclico; y
- vi) heterobicíclico;
- i) y mezclas de los mismos;

R^a , R^{aa} , R^{ab} , y R^{10} es cada uno en forma independiente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 y sus mezclas; R^{aa} y R^{ab} pueden unirse para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 átomos; dos unidades R^{10} pueden unirse para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprende de 3 a 7 átomos; j es un subíndice que tiene un valor de 0 a 5; m es un subíndice que tiene un valor de 1 a 5; n es un subíndice que tiene un valor de 1 a 5 $m + n =$ de 2 a 6; y

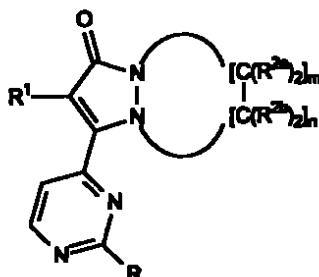
- 15 b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

11. Un método para regular la liberación extracelular de citocinas inflamatorias, caracterizado porque el método comprende el paso de administrarle a un humano o un mamífero superior una composición que comprende:

- 20 a) una cantidad efectiva de uno o más compuestos incluyendo todas las formas enantioméricas y

146
113

diasterioméricas y sales farmacéuticamente aceptables,
el compuesto tiene la fórmula:



5

caracterizado porque R es:

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

- 10 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;

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

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

cada R^{5a} y R^{5b} es en forma 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 sus mezclas;

R^6 es hidrógeno, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; alquilo C_1-C_4

sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; R^7 es hidrógeno, un catión soluble en agua, alquilo C_1 - C_4 , o arilo sustituido o no sustituido; el subíndice x tiene un valor de 0 a 5;

R^1 es:

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

las unidades R^{2a} y R^{2b} se seleccionan en forma independiente del grupo que comprende:

- 10 a) hidrógeno,
 b) $-O(CH_2)_j R^8$;
 c) $-(CH_2)_j NR^{9a} R^{9b}$;
 d) $-(CH_2)_j CO_2 R^{10}$;
 e) $-(CH_2)_j OCO_2 R^{10}$
 f) $-(CH_2)_j CON(R^{10})_2$;
15 g) dos unidades R^{2a} o R^{2b} del mismo átomo de carbono
 pueden unirse para formar una unidad carbonilo;
 h) un R^{2a} y un R^{2b} se unen para formar un anillo sustituido o
 no sustituido que comprende de 4 a 8 átomos, el anillo se
 selecciona de un grupo que comprende:
20 i) carbocíclico;
 ii) heterocíclico;
 iii) arilo;

48
117

iv) heteroarilo;

v) bicíclico; y

vi) heterobicíclico;

i) y mezclas de los mismos;

- 5 R^8 , R^{9a} , R^{9b} , y R^{10} cada uno es en forma independiente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 y sus mezclas; R^{9a} y R^{9b} pueden unirse para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 átomos; dos unidades R^{10} pueden unirse para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprende de 3 a 7 átomos; j es un subíndice que tiene un valor de 0 a 5; m es un
- 10 subíndice que tiene un valor de 1 a 5; n es un subíndice que tiene un valor de 1 a 5; $m + n =$ de 2 a 6; y

b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/024970 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/US02/30134

(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, Phillip; 10563 S. State Route 48, Loveland, OH 45140 (US) LAUFER-SWEILER, Matthew, John; 4251 Green Arbors Lane, Cincinnati, OH 45249 (US) DJUNG, Jane, Far-Jine; 5747 W. Fountain Cr., Mason, OH 45040 (US) DE, Blawenath, 1269 Cornell Woods Drive, Cincinnati, OH 45241 (US).

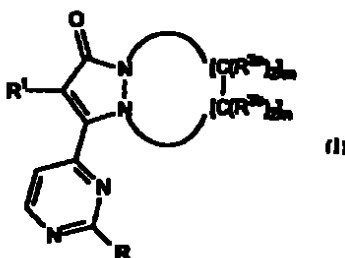
(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT (utility model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO CR, CU, CZ (utility model), CZ, DE (utility model), DE, DK (utility model), DK, DM, DZ, EC, EE (utility model), EE, ES, FI (utility model), FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN,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

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, 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, CI, 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: COMPOUNDS WHICH INHIBIT THE RELEASE OF 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; R2a and R2b units are each independently hydrogen, ethers, amines, amides, carboxylates, or said units can form a double bond, a carbonyl, or R2a and R2b can be taken together to form a substituted or unsubstituted ring comprising from 4 to 8 atoms, said ring selected from the group consisting of: i) carbocyclic, ii) heterocyclic; iii) aryl, iv) heteroaryl, v) bicyclic, and vi) heterobicyclic

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED

APR 17 2003

P & G Patent Union
International ITC

PCT

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

REED, David T
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) 08/04/2003Applicant's or agent's file reference
9014/VB

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US 02/ 30134

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 an elected Office, 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 exceptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

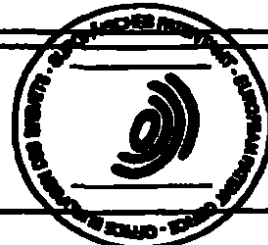
Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epom d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

LODOLO F
Tel. (+49-89) 2399 2828



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

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

Applicant's or agent's file reference 9014/VB	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/16)	
International application No. PCT/US 02/ 30134	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 C07D487/04		
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 IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 opm d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer TZSCHOPPE D A Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/09 (cover sheet) P20476 (October 2002)



122
121

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/US 02/ 30134

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.

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED

DEC 03 2002

P & G Patent Division
International ITC

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

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

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year) 27/11/2002

Applicant's or agent's file reference
9014/vb

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.
PCT/US 02/30134

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 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

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 80bis.1 and 80bis.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 Patentlaan 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 9014/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/ 30134	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 02/30134

125
124**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	CH 529 153 A (LEPETIT SPA) 15 October 1972 (1972-10-15) column 2, line 13 -column 2, line 15; claims; examples 1-5	1-11
A	US 3 222 366 A (ULRICH JAHN ET AL) 7 December 1965 (1965-12-07) column 3, line 18 -column 3, line 21; claims 1-8; examples 1-6	1-11

☐ 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 doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (to be 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.**"Z"** document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 November 2002

Date of mailing of the international search report

27/11/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P. B. 5518 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Schmid, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 02/30134

126
125

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 11 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.
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:
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 REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 02/30134

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
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
US 3222366	A	07-12-1965	CH 471795 A	30-04-1969
			AT 250967 B	12-12-1966
			DE 1470269 A1	09-10-1969
			GB 1054291 A	
			SE 307364 B	07-01-1969

PATENT COOPERATION TREATY

+25
127

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

REED, T., David
The Procter & Gamble Company
6110 Center Hill Road
Cincinnati, OH 45224
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 25 October 2002 (25.10.02)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 9014/vb	
International application No. PCT/US02/30134	
International publication date (day/month/year) Not yet published	
International filing date (day/month/year) 20 September 2002 (20.09.02)	
Priority date (day/month/year) 20 September 2001 (20.09.01)	
Applicant THE PROCTER & GAMBLE COMPANY	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
20 Sept 2001 (20.09.01)	60/323,625	US	14 Octo 2002 (14.10.02)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer Juan CRUZ (Fax 338.89.65) Telephone No. (41-22) 338.83.98
--	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US 02/30134

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	CH 529 153 A (LEPETIT SPA) 15 October 1972 (1972-10-15) column 2, line 13 -column 2, line 15; claims; examples 1-5	1-11
A	US 3 222 366 A (ULRICH JAHN ET AL) 7 December 1965 (1965-12-07) column 3, line 18 -column 3, line 21; claims 1-8; examples 1-6	1-11

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

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

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

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 November 2002

Date of mailing of the international search report

27/11/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 6518 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-3040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schmid, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US 02/30134

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

The 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 the Authority, namely:
Although claim 11 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. 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:
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)

The International Searching Authority found multiple inventions in the 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.

130
129

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

PCT/US 02/30134

131
130

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
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	
US 3222366	A	07-12-1965	CH 471795 A 30-04-1969
			AT 250967 B 12-12-1966
			DE 1470269 A1 09-10-1969
			GB 1054291 A
			SE 307364 B 07-01-1969

04-021425

132
131

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

SISTEMA DE REGISTRO

| 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:

|escencia Codigo Ctr

Nombre

| 1 5376 ESCOBAR URIBE JIMENA

| 2 267 ESCOBAR URIBE IGNACIO

| 3 267 A PATINO LEYVA LUIS

| Encontrados (1/1) registro(s)

133
132

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable:



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha: Radicación : 04021425 00000000 Folios: 131

Fecha (UMB): 2004-03-09 16:10:07

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Recepción: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



124
133

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado
THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

Oficio N° 03498

ASUNTO:	Radicación N°	04-21425
	Solicitud Internacional	PCT/US02/30134
	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

~~2/2/04~~