



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-23010

21. EXPEDIENTE No. 04-23010

54. TITULO 6, 7-DIHIDRO-5H-PIRAZOLO(1,2-a) PIRAZOL-1-ONAS ESPIROCICLICAS QUE
CONTROLAN CITOCINAS INFLAMATORIAS.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C 07D 491/20; A61K31/837

71. SOLICITANTE THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

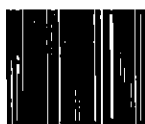
DOMICILIO CINCINNATI, OHIO, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTA, D.C., MARZO, 2004

GF

57



FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

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
AP DERADO
(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/US02/30133 Fecha Septiembre 20, 2002

Publicación Internacional No. WO 03/024973 A1 Fecha Marzo 27, 2003

6 TÍTULO (54)

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

7 Clasificación Internacional (51)

C07D 491/20 ; A61K 31/539

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
Estados Unidos
de América

(32) Fecha
Septiembre 20, 2001

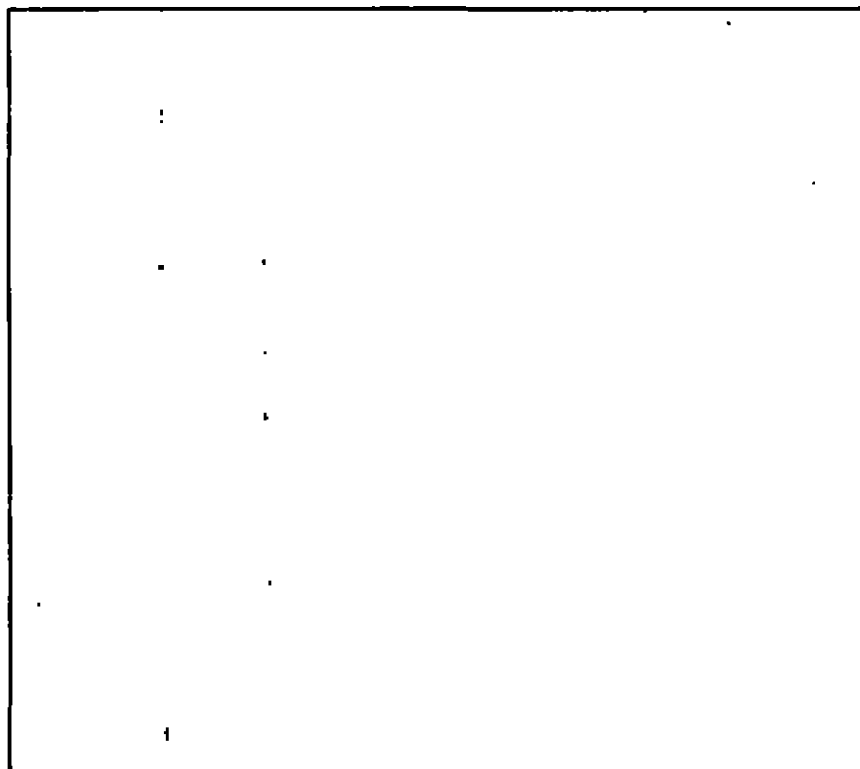
(31) Número de Solicitud
60/323,625

9 Comprobante de pago No. 04 - 18.274

Fecha Marzo 5, 2004

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica Prot. 15.898
- ☐ Poderes si fuere el caso Protocolo No. 15.898
- ☐ 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 depósito 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: *Jimena Escobar*

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

As. 2649/PCT

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **LAUFERSWEILER, Matthew John**
(6590 Black Forest CT. Morrow, Ohio, 45152-8470 Estados Unidos de América);
- 2.) **CLARK, MICHAEL PHILLIP**
(10563 S. State Route 48, Loveland, Ohio, 45140 Estados Unidos de América);
- 3.) **DJUNG, Jane Far-Jine**
(5747 W. Fountain CR., Mason, Ohio, 45040 Estados Unidos de América);
- 5.) **GOLEBIEWSKI, ADAM**
(10263 Fawncrest Court, Loveland, Ohio, 45141 Estados Unidos de América);
- 6.) **BRUGEL, TODD ANDREW**
(7997 Green View CT. West Chester, Ohio, 45069 Estados Unidos de América);
- 7.) **DE, BISWANATH**
(11269 Cornell Woods Drive, Cincinnati, Ohio, 45241 Estados Unidos de América).

3849

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicacion : 04023010 00000000 Folios: 103
 Fecha (AMD): 2004-03-12 16:13:00
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 18,274
 FECHA : MARZO 5 DE 2004

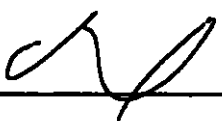
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	6686374	04/03/2004	5,744,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

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

Clase: C07D 491/20

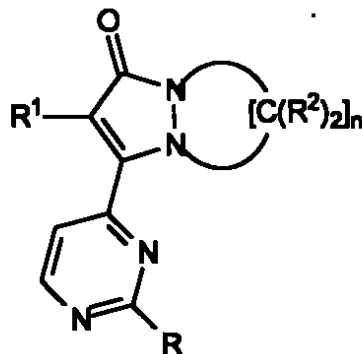

JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

N OVEDAD DE LA INVENCION

RESUMEN DE LA INVENCION

5 La presente invención se relaciona con compuestos que tienen la capacidad de prevenir la liberación extracelular de citocinas inflamatorias, incluyendo todas las formas enantioméricas y diastereoméricas, así como las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, que tienen la fórmula:

10



en donde R está formado por éteres o aminas;

R¹ es:

15

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

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

CAMPO DE LA INVENCION

5

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

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La 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.

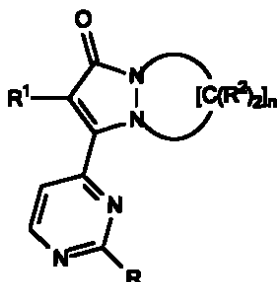
Por lo tanto, persiste la necesidad de compuestos y composiciones farmacéuticas que contengan compuestos que puedan bloquear, disminuir, controlar, mitigar o impedir la liberación de citocinas a partir de las células que las producen.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención satisface las necesidades antes mencionadas, ya que, con sorpresa se ha encontrado que ciertas pirazolonas espirobicíclicas y sus derivados son eficaces en la inhibición de la liberación de citocinas inflamatorias, entre otras, la interleucina-1 (IL-1) y el factor de Necrosis Tumoral (TNF) y, de ese modo, evitar, disminuir o controlar, de alguna manera, las enzimas, propuestas como los componentes activos de las enfermedades que se describen en la presente invención.

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

10

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

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) $-\text{[C(R}^{5a}\text{R}^{5b})_2]_m\text{R}^6$;

cada uno de R^{5a} y R^{5b} son, independientemente, hidrógeno, $-\text{OR}^7$, $-\text{N(R}^7)_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{CON(R}^7)_2$; alquilo lineal, ramificado o cíclico de C_1 - C_4 y mezclas

de los mismos; R^6 es hidrógeno, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; alquilo sustituido o sin sustituir de C_1-C_4 , arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir; R^7 es hidrógeno, un catión soluble en agua o alquilo de C_1-C_4 ; el subíndice m tiene un valor de 0 a 5;

5 R^1 es:

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

de la unidad de anillo $-[C(R^2)_2]-$ se unen al menos dos unidades R^2 para formar un anillo espirocíclico que tiene de 4 a 7 átomos, las demás

10 unidades R^2 se seleccionan independientemente del grupo que consta de:

- a) hidrógeno,
- b) $-(CH_2)_kO(CH_2)_lR^8$;
- c) $-(CH_2)_jNR^{8a}R^{8b}$;
- d) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$;
- 15 e) $-(CH_2)_jOCO_2R^{10}$
- f) $-(CH_2)_jCON(R^{10})_2$; y

- g) se pueden unir dos unidades R^2 para formar una unidad carbonilo;

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

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

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

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

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

Estos y otros objetivos, características y ventajas serán evidentes para aquellos con experiencia habitual en el campo técnico a partir de la lectura de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones anexas. Todos los porcentajes, relaciones y proporciones de la presente están en peso, a menos que se especifique de otra manera. Todas las temperaturas se dan en grados Celsius (°C) a menos que se indique lo contrario. Las partes relevantes de todos los documentos citados

se incorporan en la presente como referencia; la mención de cualquier documento no debe interpretarse como admisión de que el mismo constituye una técnica anterior con respecto a la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

5

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

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

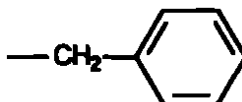
En la definición de "hidrocarbilo" se incluyen los anillos
20 carbocíclicos aromáticos (arilo) y no aromáticos, cuyos ejemplos no restrictivos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexano, ciclohexenilo, cicloheptilo, biciclo-[0.1.1]-butilo, biciclo-[0.1.2]-pentilo,

biciclo-[0.1.3]-hexilo (tujanil), biciclo-[0.2.2]-hexilo, biciclo-[0.1.4]-heptilo (caranil), biciclo-[2.2.1]-heptilo (norboranilo), biciclo-[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.

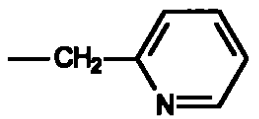
El término "heterociclo" incluye tanto anillos heterocíclicos aromáticos (heteroarilos) como no aromáticos, cuyos ejemplos no restrictivos comprenden: pirrolilo, 2H-pirrolilo, 3H-pirrolilo, pirazolilo, 2H-imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, 2H-piran-2-onilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, s-triazinilo, 4H-1,2-oxazinilo, 2H-1,3-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, 4H-1,2-diazepinilo, indenilo, 2H-indenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, indolilo, 3H-indolilo, 1H-indolilo, benzoxazolilo, 2H-1-benzopiranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, 2H-1,4-benzoxazinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, quinoxalinilo, furanilo, tiofenilo, benzimidazolilo, y lo similar, cada uno de los cuales puede estar sustituido o sin substituir.

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

20



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



5

Para los fines de la presente invención, los términos "espirocíclico" y "espiroanular" se usan de manera indistinta en la presente especificación y son un indicio de que dos anillos están unidos en un sólo átomo de carbono, por ejemplo:

10



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 similares. Una sustitución de dos

20

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 similares. Un reemplazo de tres hidrógenos incluye ciano y lo similar. Una unidad epóxido es un ejemplo de una unidad sustituida que
5 requiere el reemplazo de un átomo de hidrógeno en carbonos adyacentes. En la presente especificación, el término "sustituido" se usa para indicar que una entidad hidrocarbilo, entre las que se incluyen, un anillo aromático, una cadena alquímica, etc., puede tener uno o más átomos de hidrógeno sustituidos por un sustituyente. Cuando una entidad se describe como
10 "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 sustituida," y el 2-carboxipiridinilo es una "unidad heteroarilo sustituida". Los siguientes son
15 ejemplos no restrictivos de unidades que pueden ser los sustituyentes de los átomos de hidrógeno en una unidad hidrocarbilo que se describe como "sustituida."

- i) $-[C(R^{12})_2]_p(CH=CH)_qR^{12}$; donde p tiene un valor de 0 a 12;
q de 0 a 12;
- 20 ii) $-C(Z)R^{12}$;
- iii) $-C(Z)_2R^{12}$;
- iv) $-C(Z)CH=CH_2$;

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

xxvii) $-P(O)H_2$;

xxviii) $-PO_2$;

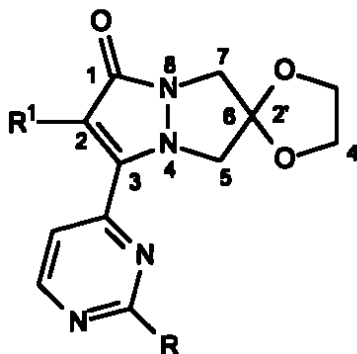
xxix) $-P(O)(OH)_2$;

xxx) y mezclas de los mismos;

5 en donde R^{12} es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido C_1 - C_{20} lineal, ramificado o alquilo cíclico C_6 - C_{20} , arilo, C_7 - C_{20} alquilenoarilo, y mezclas de los mismos; M es hidrógeno o un a catión formador de sal; Z es =O, =S, =NR¹¹, y mezclas de los mismos. Los cationes formadores de sales incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, amonio y otros similares.

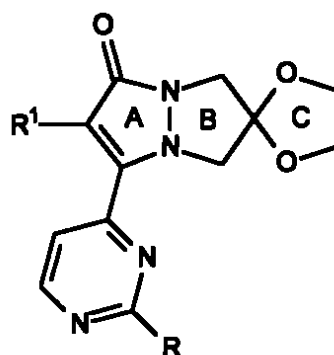
10 Los compuestos de la presente invención contienen una estructura anular espirocíclica en dos partes; la primera es un anillo fusionado de 10 a 12 átomos, por ejemplo, el sistema de anillo fusionado 6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona. La segunda parte es un anillo que tiene de 4 a 7 átomos, este anillo está unido al anillo fusionado para
15 formar un sistema de anillo espirocíclico final.

Con el fin de definir los sistemas de anillos de la presente invención, a continuación se presenta un ejemplo del sistema de numeración de anillos utilizado en la presente especificación para describir los compuestos y sus variantes, los cuales quedan incluidos dentro de la
20 presente invención.

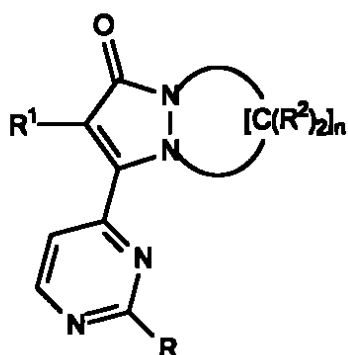


La estructura anterior es una espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-R¹-sustituida-3-[2-R-sustituida-pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona].

5 A continuación se presenta un ejemplo de la manera en que se denomina aquí a los sistemas de anillos de la presente invención.

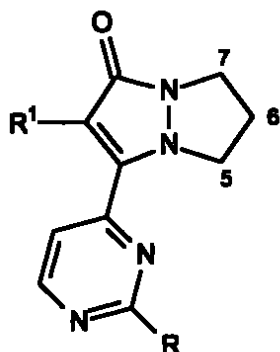


10 La definición general de los compuestos de la presente invención tiene la fórmula:



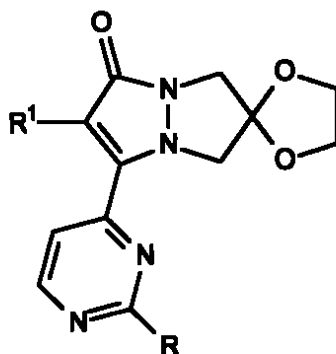
en donde el subíndice n indica el número de unidades de anillo $-\text{C}(\text{R}^2)_2-$ presentes y, por lo tanto, el número de átomos que contiene el anillo B de cada análogo. El "anillo C", que se forma a partir de dos unidades R^2 sobre el mismo átomo de carbono, puede formarse a partir de cualquiera de las dos unidades R^2 de cualquier átomo de carbono del anillo B.

El primer aspecto de la presente invención, relacionado con las estructuras de anillo, comprende el sistema de anillo fusionado 6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,2-*a*]pirazol-1-ona que tiene la fórmula:

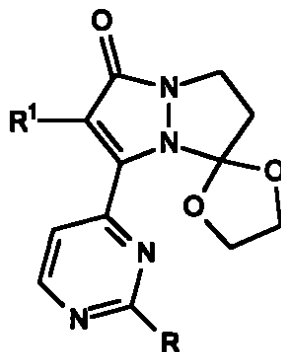


donde el anillo C puede estar unido a cualquiera de las posiciones de anillo 5, 6 ó 7, como se indicó antes.

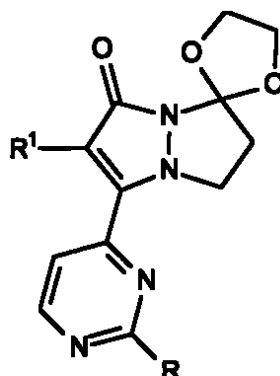
La primera modalidad del aspecto de anillo fusionado 6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,2-*a*]pirazol-1-ona abarca los sistemas de anillo
5 espiro[1,3-dioxolano] que, por ejemplo, tienen la fórmula:



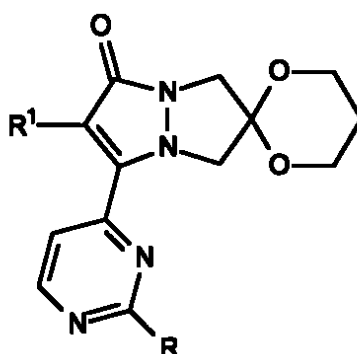
donde el anillo 1,3-dioxolano está unido al átomo de carbono en la
10 posición 6 del anillo de pirazolo. Otras iteraciones de esta modalidad incluyen al anillo 1,3-dioxolano unido en la posición 5, por ejemplo:



así como al anillo 1,3-dioxolano unido en la posición 7, como en la fórmula:

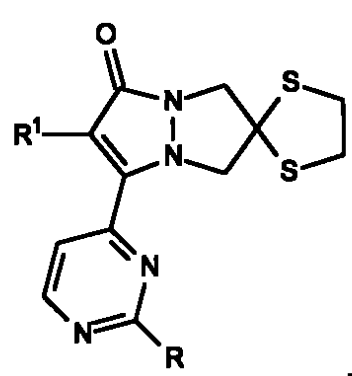


- 5 El segundo modo de realización de la invención del anillo fusionado 6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,2-*a*]pirazol-1-ona abarca los sistemas de anillo espiro[1,3-dioxano] que, por ejemplo, tienen la fórmula:



- 10 Esta realización de la invención también incluye las iteraciones donde el anillo espiro[1,3-dioxano] está unido en las posiciones 5 y 7 del anillo.

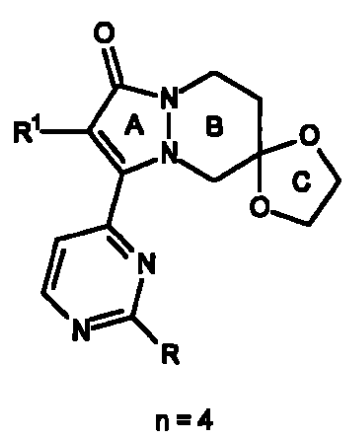
La tercera realización de la invención del anillo fusionado 6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,2-*a*]pirazol-1-ona abarca sistemas de anillo espiro[1,3-ditolano] que, por ejemplo, tienen la fórmula:



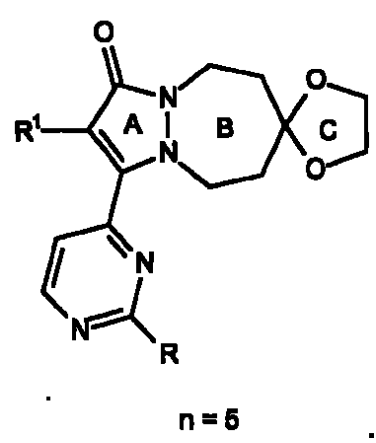
Esta realización de la invención también incluye las iteraciones donde el
5 anillo espiro[1,3-ditolano] está unido en las posiciones 5 y 7 del anillo.

No obstante, otros aspectos de los sistemas de anillos de la
presente invención se relacionan con estructuras que tienen anillos B que
contienen 6 átomos ($n = 4$) ó 7 átomos ($n = 5$), que se ilustran a
continuación mediante las fórmulas:

10



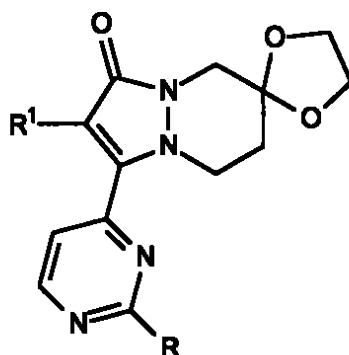
o



El primer sistema de anillos de los dos ejemplos anteriores contiene, como el componente de anillo fusionado, un sistema 5,6,7,8-tetrahidropirazolo[1,2-a]piridazin-1-ona y la segunda estructura contiene, como su componente de anillo fusionado, un sistema de anillos 6,7,8,9-tetrahidro-
5 5H-pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-1-ona. Cada uno de estos sistemas de anillos es un componente de los aspectos separados de las estructuras de anillo de la presente invención.

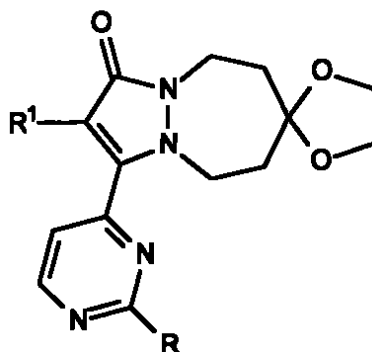
Dentro de los límites del primer aspecto, en relación con las estructuras de anillo, el anillo B consta de 5 átomos y el anillo C es un
10 anillo de [1,3]dioxolano, [1,3]dioxano o [1,3]ditiolano, según se ilustró anteriormente. El átomo de carbono al que está unido el anillo C, es decir, cualquiera de los átomos de carbono con los números 5, 6 ó 7, se relaciona con los modos de realización de este primer aspecto.

El segundo aspecto de la presente invención se relaciona
15 con inhibidores de liberación de citocina inflamatoria, donde el subíndice n es igual a 4, estructuras que, por ejemplo, tienen la fórmula:



que son sistemas de anillos espiro[5,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[1,2-a]piridazin-1-ona], donde el anillo C puede estar unido a cualquiera de las posiciones de los átomos de carbono 5, 6, 7 u 8 del anillo. Dentro de los límites del segundo aspecto, en relación con las estructuras de anillo, el anillo B contiene 6 átomos y el anillo C es un anillo de [1,3]dioxolano, [1,3]dioxano o [1,3]ditiolano, según se ilustró anteriormente. El átomo de carbono al que está unido el anillo C, es decir, cualquiera de los átomos de carbono con los números 5, 6, 7 u 8, se relaciona con los modos de realización de este segundo aspecto.

El tercer aspecto de la presente invención se relaciona con inhibidores de liberación de citocina inflamatoria, en los cuales el subíndice n es igual a 5, estructuras que, por ejemplo, tienen la fórmula:



15

que son sistemas de anillos espiro[6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-1-ona], donde el anillo C puede estar unido a cualquiera de las posiciones de los átomos de carbono 5, 6, 7, 8 ó 9 del anillo. Dentro de

los límites del segundo aspecto, en cuanto a su relación con las estructuras de anillos, el anillo B contiene 7 átomos y el anillo C es un anillo de [1,3]dioxolano, [1,3]dioxano o [1,3]ditiolano, según se ilustró anteriormente. El átomo de carbono al que está unido el anillo C, es decir, 5 cualquiera de los átomos de carbono con los números 5, 6, 7, 8 ó 9, se relaciona con los modos de realización de este tercer aspecto.

Los compuestos de la presente invención contienen un anillo de pirimidina enlazado en la posición 3 del anillo A. Las unidades R son los sustituyentes en la posición 2 de la porción pirimidin-4-ilo de la estructura 10 general, las unidades R son:

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

en donde R^3 es un alquilo C_1 - C_4 sustituido o no sustituido, hidrocarbilo cíclico sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, 15 arilo o alquilenoarilo sustituido o no sustituido, heteroarilo o alquilenoheteroarilo sustituido o no sustituido; el subíndice k es de 0 a 5.

Los siguientes son los diversos aspectos de las unidades R según la presente invención, en donde R es un éter que corresponde a la fórmula $-O[CH_2]_kR^3$.

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

- 5 i) Una iteración de este aspecto de la unidad R comprende éteres que corresponden a la fórmula $-O^3$ y R^3 es arilo sustituido o no sustituido. Esta iteración incluye el siguiente ejemplo no restrictivo de R: fenoxi, 2-fluorofenoxi, 3-fluorofenoxi, 4-fluorofenoxi, 2,4-difluorofenoxi, 3-trifluorometilfenoxi, 4-trifluorometilfenoxi, 2,4-trifluorometil fenoxi, y lo similar.
- 10 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.
- 15 iii) Otra iteración de este aspecto de R comprende éteres que corresponden a la fórmula $-O^3$ 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.
- 20 B) Unidades R que incluyen éteres que corresponden a la fórmula $-O^3$ (el subíndice k es igual a 0) y R^3 es heteroarilo sustituido o no sustituido.

- 5 i) Una primera iteración de esta modalidad 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.
- 10 ii) Una segunda iteración de este aspecto de R comprende éteres que corresponden a la fórmula $-OR^3$ y R^3 es heteroarilo sustituido. Esta iteración incluye los siguientes ejemplos no restrictivos: 2-aminopirimidin-4-ilo, y lo similar.
- 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.
- 15 i) Una primera iteración de esta modalidad de R comprende éteres que corresponden a la fórmula $-OCH_2R^3$ y R^3 es heteroarilo sustituido o no sustituido. Esta iteración incluye los siguientes ejemplos no restrictivos: pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, 2-aminopirimidin-4-ilo, 4-aminopirimidin-6-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, y lo similar.
- 20 ii) Una segunda iteración de este aspecto de R, en la que R es un éter que tiene la fórmula $-OCH_2R^3$ y R^3 es

alquilenheteroarilo sustituido o sin sustituir. Esta iteración incluye los siguientes ejemplos no restrictivos: piridin-3-iletilo, (2-metil-2-piridin-3-il)etilo, y lo similares.

D) Unidades R que incluyen éteres que tienen la fórmula
5 $-O^k$ (el subíndice k es igual a 1) y R^3 es alquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido.

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

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

Sin embargo, el formulador no estará limitado por las iteraciones y ejemplos que se ilustran aquí.

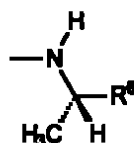
Los siguientes son los diversos aspectos de las unidades R
20 según la presente invención, en donde R es una amina que corresponde a la fórmula $-NR^{4a}R^{4b}$, R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientes:

a) hidrógeno; o



cada uno de R^{5a} y R^{5b} son, independientemente, hidrógeno, alquilo lineal, ramificado o cíclico de $\text{C}_1\text{-C}_4$ y mezclas de los mismos; R^6 es hidrógeno, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido o sin sustituir, alqueno de $\text{C}_2\text{-C}_4$, $-\text{OR}^7$, $-\text{N(R}^7)_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{CON(R}^7)_2$, arilo o heteroarilo sustituidos o sin sustituir; R^7 es hidrógeno, un catión soluble en agua o alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$; el subíndice m tiene un valor de 0 a 5.

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



y la estereoquímica que se indica.

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

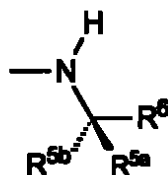
5 ii) Una segunda iteración de este aspecto de R es una amina que contiene un grupo R⁶ que es un heteroarilo sustituido o no sustituido. Esta iteración incluye los siguientes ejemplos no restrictivos: (S)-1-metil-1-(piridin-2-il)metilamino, (S)-1-metil-1-(piridin-3-il)metilamino, (S)-1-metil-1-(piridin-4-il)metilamino, (S)-1-metil-1-(furan-2-il)metilamino, (S)-1-metil-1-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il)metilamino, y lo similar.

10

iii) Una tercera iteración de este aspecto de R es una amina que tiene un grupo R⁶ que es un alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido. Esta iteración incluye los siguientes ejemplos no restrictivos: (S)-1-metilpropilamino, (S)-1-metil-2-(metoxi)etilamino.

15

B) Unidades R que incluyen grupos amino quirales en las que R^{4a} es hidrógeno y R^{5a} y R^{5b} son alquilo C₁-C₄, estas unidades corresponden a la fórmula:



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

- 5 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.
- 10 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.

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



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

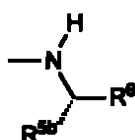
- 20 i) Una primera iteración de esta modalidad incluye los siguientes ejemplos no restrictivos de unidades R: bencilamino, (2-aminofenil)metilamino; (4-

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

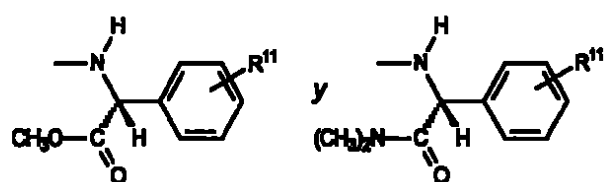
- 5 i) Una segunda iteración de este aspecto incluye los siguientes ejemplos no restrictivos de unidades R: (2-metilfenil)metilamino; (3-metilfenil)-metilamino; (4-metilfenil)metilamino; y lo similar.

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:

10

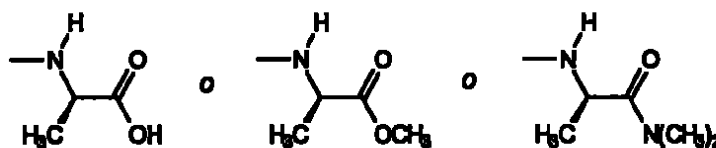


- 15 i) Una primera iteración de este aspecto de R es una amina que tiene un grupo R^6 que es un fenilo sustituido o no sustituido. Esta iteración incluye los siguientes ejemplos no restrictivos:



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

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



Sin embargo, el formulador no estará limitado por las iteraciones y ejemplos que se ilustran aquí.

Las unidades R^1 se seleccionan entre:

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

El primer aspecto 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^2 comprenden el anillo espiroanular de la estructura de la presente invención. Adicionalmente, las unidades R^2 comprenden unidades de metileno sustituido o sin sustituir con la fórmula $-\text{[C(R}^2)_2\text{]}-$. Cuando las unidades R^2 no forman parte de la porción de anillo

espirocíclico de 5-7 átomos de la estructura, las unidades R^2 se seleccionan, independientemente, del grupo que consta de:

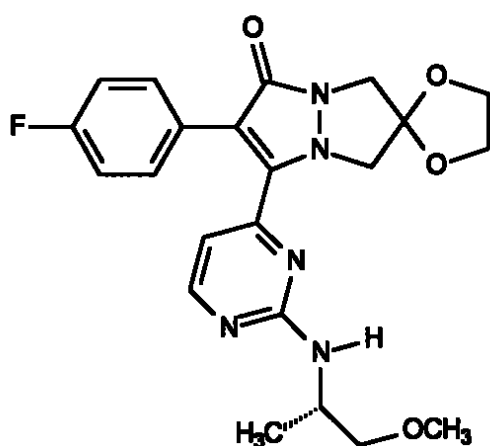
- a) hidrógeno,
- b) $-(CH_2)_kO(CH_2)_lR^6$;
- 5 c) $-(CH_2)_jNR^{8a}R^{8b}$;
- d) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$;
- e) $-(CH_2)_jOCO_2R^{10}$
- f) $-(CH_2)_jCON(R^{10})_2$;
- g) se pueden unir dos unidades R^2 para formar una unidad
- 10 carbonilo;
- h) y mezclas de los mismos;

R^6 , R^{8a} , R^{8b} y R^{10} son independientemente hidrógeno, alquilo C_1 - C_4 , y mezclas de los mismos; R^{8a} y R^{8b} se pueden unir entre sí y formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que tiene entre 3 y 7 átomos; dos unidades R^{10}

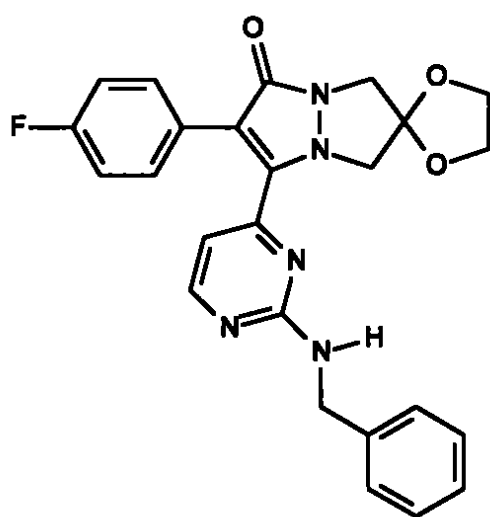
15 se pueden unir entre sí y formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que tiene entre 3 y 7 átomos; el subíndice j tiene un valor de 0 a 5, el subíndice n tiene un valor de 3 a 5;

Como se describió antes, el valor del subíndice n indica el tamaño del "anillo B". El primer aspecto de las estructuras de la presente

20 invención se relaciona con anillos B, donde n es igual a 3, por ejemplo, compuestos que contienen al sistema de anillos 6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona, de los cuales, algunos ejemplos no restrictivos incluyen:

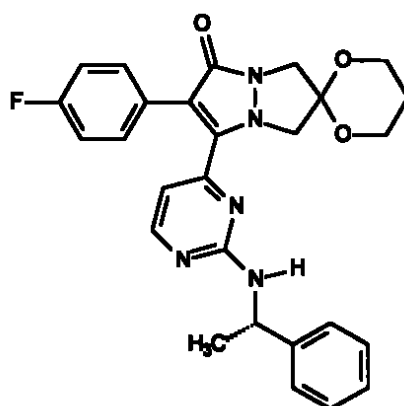


- espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-{2-(S)-[(2-metoxi-1-
 5 metil)etilamino]-pirimidin-4-il}-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona]; y



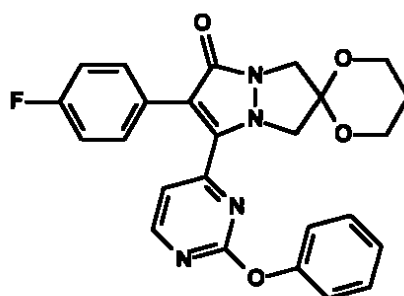
- espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-{2-(bencilamino)pirimidin-4-il}-
 10 6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona].

Una segunda modalidad del primer aspecto se relaciona con sistemas de anillos pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona que contienen un espiro[1,3-dioxoxano], de los cuales, algunos ejemplos no restrictivos incluyen:



5

espiro[1,3-dioxano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-{2-(S)-[(α-metil)bencilamino]-pirimidin-4-il}-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona]; y

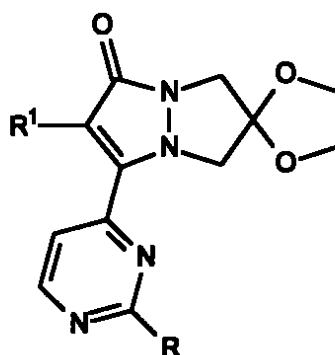


10

espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(fenoxi)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona].

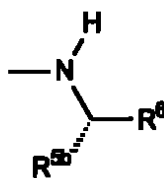
Los compuestos, que contienen los análogos inhibidores de la liberación de citocina inflamatoria de la presente invención se dividen en varias categorías no restrictivas. A continuación se exponen algunas de las categorías de análogos.

- 5 El primer aspecto de los compuestos inhibidores de la liberación de citocina inflamatoria de la Categoría I, de conformidad con la presente invención, tiene la estructura general con la fórmula:



10

que son los derivados 2',6-espiro[1,3-dioxolano] de las 6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-onas, donde las unidades R tienen la fórmula:



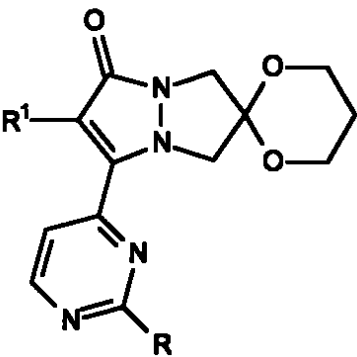
15

El Cuadro I a continuación muestra ejemplos no restrictivos de R¹, R^{5b} y R⁶.

CUADRO I

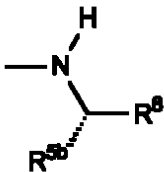
Núm.	R ¹	R ^{5b}	R ⁶
1	4-fluorofenilo	metilo	metilo
2	4-fluorofenilo	metilo	etilo
3	4-fluorofenilo	metilo	propilo
4	4-fluorofenilo	metilo	vinilo
5	4-fluorofenilo	metilo	ciclopropilo
6	4-fluorofenilo	metilo	ciclohexilo
7	4-fluorofenilo	metilo	metoximetilo
8	4-fluorofenilo	metilo	metoxietilo
9	4-fluorofenilo	metilo	1-hidroxi-1-metiletilo
10	4-fluorofenilo	metilo	-CO ₂ H
11	4-fluorofenilo	metilo	fenilo
12	4-fluorofenilo	metilo	4-fluorofenilo
13	4-fluorofenilo	metilo	2-aminofenilo
14	4-fluorofenilo	metilo	2-metilfenilo
15	4-fluorofenilo	metilo	4-metilfenilo
16	4-fluorofenilo	metilo	4-metoxifenilo
17	4-fluorofenilo	metilo	4-(propansulfonil)fenilo
18	4-fluorofenilo	metilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo
19	4-fluorofenilo	metilo	piridin-2-ilo
20	4-fluorofenilo	metilo	piridin-3-ilo

El segundo aspecto de los compuestos inhibidores de la liberación de citocina inflamatoria de la Categoría I, de conformidad con la presente invención, comprende la estructura general con la fórmula:



que son los derivados 2',6-espiro[1,3-dioxano] de las 6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,2-*a*]pirazol-1-onas. El primer aspecto de la Categoría I se relaciona con compuestos donde las unidades R tienen la fórmula:

5



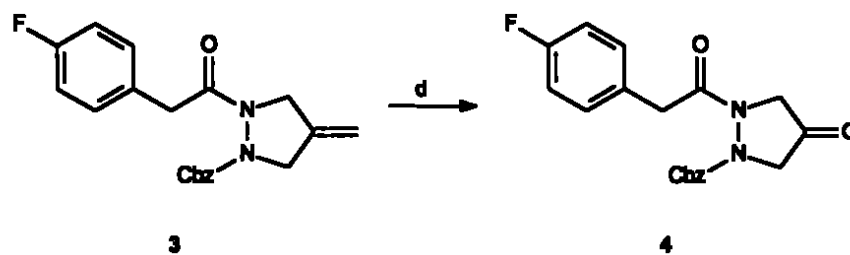
El Cuadro II a continuación muestra ejemplos no restrictivos de R¹, R^{5b} y R⁶.

10

CUADRO II

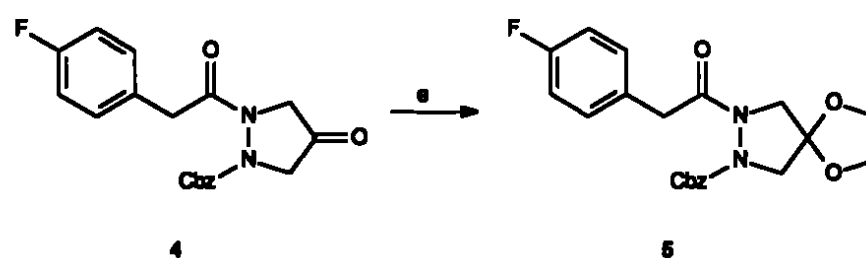
Núm.	R¹	R ^{5b}	R ⁶
21	4-fluorofenilo	metilo	metilo
22	4-fluorofenilo	metilo	etilo
23	4-fluorofenilo	metilo	propilo
24	4-fluorofenilo	metilo	vinilo
25	4-fluorofenilo	metilo	ciclopropilo
26	4-fluorofenilo	metilo	ciclohexilo
27	4-fluorofenilo	metilo	metoximetilo
28	4-fluorofenilo	metilo	metoxietilo

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

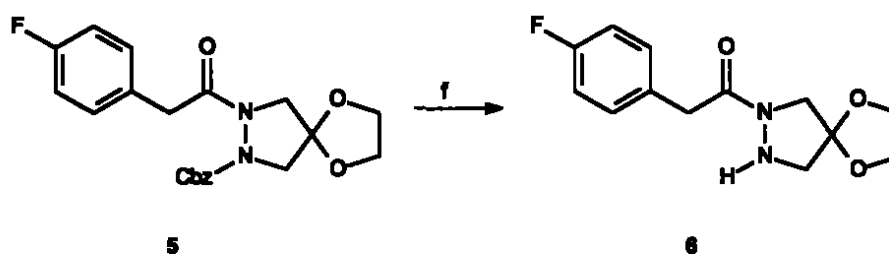


Reactivos y condiciones: (d) O₃, CH₂Cl₂, DMS; -78°C a ta. 18h.

5

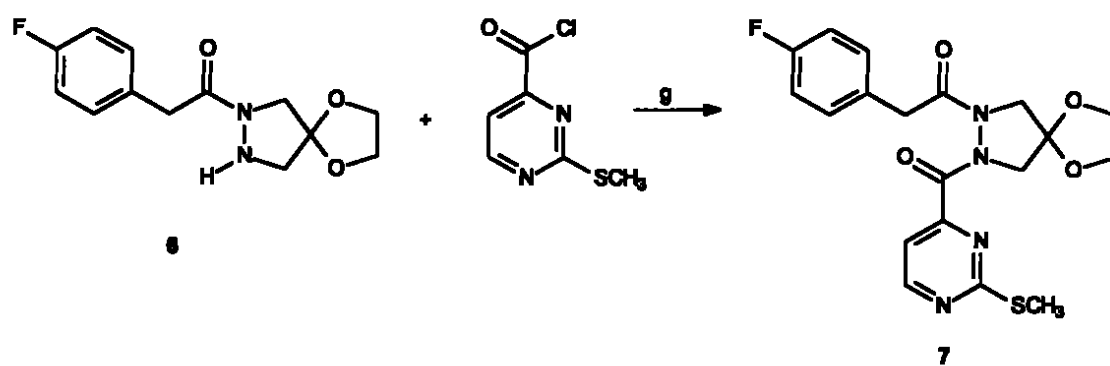


Reactivos y condiciones: (e) etilenglicol, TsOH, tolueno, reflujo, 18h.

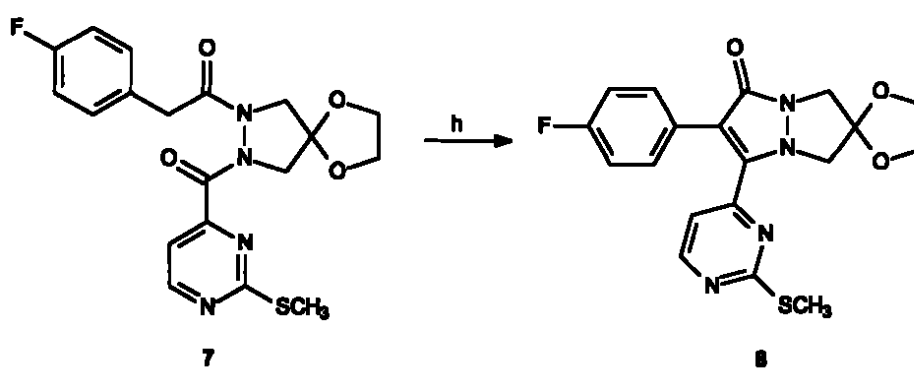


10

Reactivos y condiciones: (f) H₂; Pd/C, MeOH; ta., 4h.

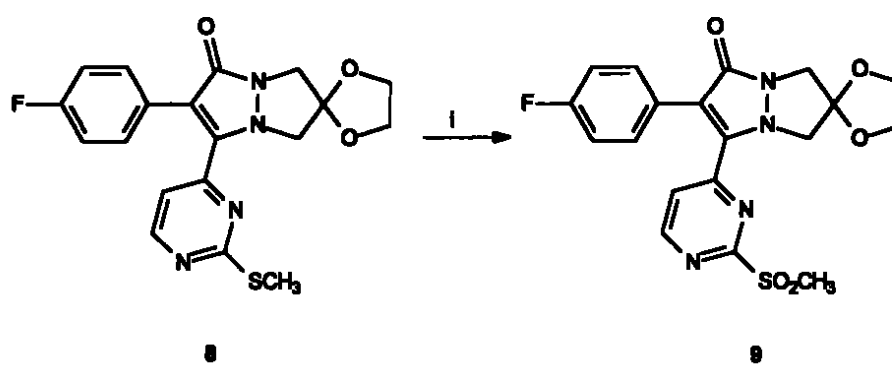


Reactivos y condiciones: (g) NaOH: CH₂Cl₂/agua, ta 12h.

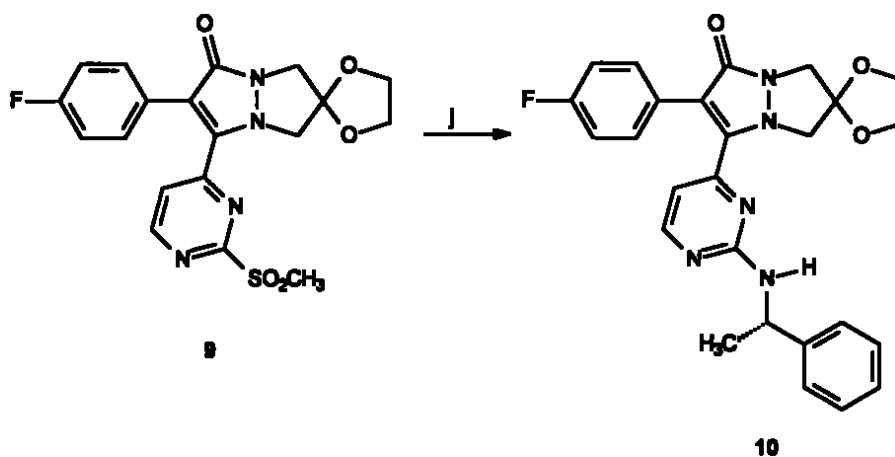


5

Reactivos y condiciones: (h) NaH, DMF; 0°C a ta., 3h.



Reactivos y condiciones: (i) Oxone®, MeOH/THF/H₂O; ta. 2h.



Reactivos y condiciones: (j) (α)-(-)-metilbencilamina, 100°C, 3h.

EJEMPLO 1

5 Espiro[1,3-dioxolano[2',6']-2-[2-(4-fluorofenil)acetil]-3-[2-(1-feniletilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona]
(10)

Preparación de diéster 1-bencillico 2-ter-butílico del ácido 4-metilenpirazolidin-1,2-dicarboxílico (1): A una suspensión de NaH (3.81g, 95.4mmoles) en DMF (80mL) se le adiciona gota a gota una
10 solución de N-Cbz-N'-Boc-hidrazina (12.1g, 45.4mmoles) en DMF (20mL). La mezcla de reacción se agita aproximadamente durante 20 minutos y, por goteo, se añade 3-cloro-2-clorometil-propeno (5.8mL, 50mmoles), la reacción se deja en agitación a temperatura ambiente hasta que la
15 reacción se completa por medio de TLC. La solución de reacción se reparte entre acetato de etilo y agua, la fase acuosa se extrae con disolvente varias veces más. Las fases orgánicas se combinan, se secan y

se concentran para obtener el producto esperado que tiene la forma de un aceite transparente que se usa sin purificación adicional.

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

Preparación del benciléster del ácido 2-[2-(4-fluorofenil)acetil]-4-metilenpirazolidina-1-carboxílico (3): Se disuelve hidróxido de sodio (0.12g, 3mmoles) en una solución de agua/cloruro de metileno 1:2 (30ml) mientras se agita vigorosamente, enseguida se adiciona a temperatura ambiente el éster 1-bencilico del ácido 4-metilenpirazolidin-1-carboxílico, 2, (0.62g, 2.8 mmoles). Se añade cloruro de (4-fluorofenil)acetilo (0.39ml, 4.2mmoles) y la reacción se deja en agitación durante 18 horas, después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluye con agua (10ml) y se deja que las capas se separen. La fase acuosa se extrae con cloruro de metileno, las fases orgánicas se combinan, se secan y se filtran. La concentración al vacío da el producto crudo, que se purifica

por medio de sílice (acetato de etilo/hexano 1:3) y se obtienen 0.54g (62% de rendimiento) del producto esperado.

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

Preparación del benciléster del ácido espiro[1,3-dioxolano[2',4]-2-[2-(4-fluorofenil)acetil]-pirazolidina-1-carboxílico] (5): En un matraz equipado con una trampa Dean-Stark se cargan: benciléster del ácido 2-[2-(4-fluorofenil)acetil]-4-oxo-pirazolidina-1-carboxílico, 4, (4.0g, 11.2 mmoles), etilenglicol (6.26ml, 112mmoles), ácido toluensulfónico (400mg) y tolueno (40ml). La mezcla se calienta hasta reflujo durante 3 días, después se concentra al vacío hasta obtener un aceite café, el cual se captura en CH_2Cl_2 , se lava con NaHCO_3 , se seca y concentra hasta obtener un aceite de color café. El producto crudo obtenido se purifica en

silíce (acetato de etilo/hexano 1:3) para producir 2.68g (59.7% de rendimiento) del producto deseado.

Preparación de la espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-1-pirazolidin-1-il-etanona (6): El benciléster del ácido
5 espiro[1,3-dioxolano[2',4]-2-[2-(4-fluorofenil)acetil]-pirazolidina-1-carboxílico], 5, (400mg, 1mmoles) se disuelve en metanol y se le añade Pd/C (40mg). La solución se somete entonces a hidrogenación en un aparato de hidrogenación Parr® durante 4 horas, después de este tiempo, el catalizador se retira por medio de filtración y el filtrado se concentra al
10 vacío para producir 265mg (99% de rendimiento) del producto deseado en forma de un sólido color canela claro.

Preparación de la espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-1-[2-(2-metilsulfanil-pirimidina-4-carbonil)-pirazolidin-1-il]-etanona] (7): A una solución de espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-
15 1-pirazolidin-1-il-etanona, 6, (265mg, 1mmoles) en diclorometano (2ml) se añade cloruro de 2-metilsulfonil-pirimidina-4-carbonilo (375mg, 2mmoles) seguido de la adición por goteo de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1.0 N (3.5ml). La mezcla se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluye con
20 diclorometano (10ml) y se lava con agua (10ml). La fase acuosa se somete a extracción inversa con diclorometano (10ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con una solución acuosa saturada de bicarbonato de

sodio (10ml) y salmuera (10ml), se secan, filtran y concentran al vacío. El material crudo resultante se purifica en sílice (hexano/acetato de etilo 1:1 a 100% de acetato de etilo) para producir 314mg (75% de rendimiento) del producto esperado en forma de un aceite transparente.

5 **Preparación de la espiro[1,3-dioxolano[2',6]- 2-(4-fluorofenil)-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona] (8):** La espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-1-[2-(2-metilsulfanil-pirimidina-4-carbonil)-pirazolidin-1-il]-etanona], 7, (314mg, 0.75 mmoles) se disuelve en THF (5ml). Después, esta solución se
10 adiciona gota a gota mediante una pipeta a una suspensión de NaH (45mg de una dispersión al 60% en aceite mineral, 1.1 mmoles) a 0°C. Se deja que la reacción se caliente gradualmente hasta temperatura ambiente, y luego se elimina el THF al vacío. El residuo resultante se disuelve en diclorometano y se lava con agua. La capa acuosa se someten a
15 extracción inversa con más solvente, las capas orgánicas se combinan, secan y concentran al vacío para proporcionar el producto crudo, el cual se purifica en sílice (100% de acetato de etilo a 5% a 10% a 20% de alcohol metílico/acetato de etilo) para producir 44mg (19.6% de rendimiento) del producto deseado en forma de un sólido amarillo.

20 **Preparación de la espiro[1,3-dioxolano[2',6]- 2-(4-fluorofenil)-3-(2-metanosulfonil-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona] (9):** A una solución de espiro[1,3-

dioxolano[2',6]- 2-(4-fluorofenil)-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-
 5H-pirazolo[1,2-*a*]pirazol-1-ona], 8, (44mg, 0.1mmoles) en
 THF:metanol/agua (5ml de una mezcla 2:1:2) se añade, por goteo, una
 solución de Oxone® (peroximonosulfato de potasio) (270mg, 0.4mmoles)
 5 en agua. Se deja que la reacción se caliente hasta temperatura ambiente,
 se reparte en CH₂Cl₂ y agua, la capa acuosa vuelve a extraerse con
 solvente, después de lo cual, las capas orgánicas se combinan, secan y
 concentran al vacío para producir 45mg (95% de rendimiento) del producto
 crudo deseado que es una mezcla de sulfóxido y sulfona, el cual se usó
 10 sin purificación adicional.

Preparación de la espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[(2-(S)-(α)-metil-bencilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-*a*]pirazol-1-ona] (10): Una solución de la espiro[1,3-dioxolano[2',6]- 2-(4-fluorofenil)-3-(2-metanosulfonil-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-*a*]pirazol-1-ona] cruda, 9 (100mg, 0.23mmoles),
 15 preparada conforme se describió en lo anterior, y (S)-(-)-α-metil-bencil amina (2ml) se disuelven en tolueno (2ml). La mezcla resultante se calienta a 100°C durante 3 horas, se enfría a temperatura ambiente y el disolvente se elimina al vacío. El residuo resultante se purifica en sílice
 20 (1:1 EtOAc/hexanos) para producir 77mg (70% de rendimiento) del producto deseado en forma de un sólido amarillo. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.60 (d, 3 H, *J* = 6.9 Hz), 3.92-4.09 (m, 8 H), 5.15 (q, 1 H, *J* = 5.1,

6.9 Hz), 5.67 (d, 1 H, $J = 5.1$ Hz), 6.41 (d, 1 H, $J = 5.1$ Hz), 7.01-7.07 (m, 2 H), 7.26-7.43 (m, 7 H), 8.18 (d, 1 H, $J = 5.1$ Hz). ESI⁺ MS: m/z (intensidad relativa) 474.27 (100, $M^+ + H$). Anal. calculado para $C_{26}H_{24}FN_5O_3 \cdot 0.25H_2O$: C 65.33; H 5.17; N 14.65. Determinado: C 65.22; H 4.58; N 14.19.

- 5 Espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(1-(S)-metil-2-metoxietilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona]:
- ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.31 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz), 3.42 (s, 3 H), 3.48 (d, 3 H, $J = 4.8$ Hz), 4.07-4.11 (m, 6 H), 4.16 (d, 2H, $J = 3.6$ Hz), 4.20-4.30 (m, 1 H), 6.44 (d, 1 H, $J = 5.1$ Hz), 7.04-7.10 (m, 2 H), 7.41-7.46 (m, 2H),
- 10 8.15 (d, 1 H, $J = 5.1$ Hz). ESI⁺ MS: m/z (intensidad relativa) 442.25 (100, $M^+ + H$). Análisis calculado para $C_{22}H_{24}FN_5O_4 \cdot 0.25H_2O$: C 59.25; H 5.54; N 15.70. Determinado: C 59.37; H 5.17; N 15.52.

- Espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(bencilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona]: ¹H
- 15 NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.61-3.86 (m, 8 H), 4.51 (d, 2 H, $J = 5.89$ Hz), 6.29 (d, 1 H, $J = 5.2$ Hz), 6.87-7.09 (m, 2 H), 7.11-7.25 (m, 7 H), 7.99 (d, 1 H, $J = 5.2$ Hz). HRMS: m/z (intensidad relativa) $C_{25}H_{22}FN_5O_3$ Calc. 460.1785 ($M^+ + H$), determinado 460.1775.

- Espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(1-(S)-metil-2-hidroxi-2-metilpropil-amino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-
- 20 a]pirazol-1-ona]: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.25-1.31 (m, 9 H), 4.05-4.11 (m, 9 H), 5.48 (d, 1 H, $J = 8.7$ Hz), 6.43 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 7.03-7.09

(m, 2 H), 7.41-7.46 (m, 2 H), 8.17 (d, 1 H, $J = 5.1$ Hz); HRMS: Calc. para $C_{23}H_{26}FN_6O_4$ 456.2047 ($M^+ + H$), determinado 456.2059.

Espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,2-*a*]pirazol-1-ona]:

5 ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0.59-0.64 (m, 2 H), 0.87 (q, 2H, $J = 12.3$, 6 Hz), 2.78-2.82 (m, 1 H), 4.06-4.11 (m, 6 H), 4.23 (s, 2 H), 5.50 (s, 1 H), 6.50 (d, 1 H, $J = 5.1$ Hz), 7.04-7.10 (m, 2 H), 7.42-7.47 (m, 2 H), 8.23 (d, 1 H, $J = 5.1$ Hz). ESI⁺ MS: m/z (intensidad rel.) 410.24 (100, $M^+ + H$).

Espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(2-fluorobencilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,2-*a*]pirazol-1-ona]: ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 3.96-4.10 (m, 8 H), 4.74 (d, 2 H, $J = 6.3$ Hz), 5.73 (s, 1 H), 6.47 (d, 1 H, $J = 5.1$ Hz), 7.03-7.16 (m, 4 H), 7.26-7.45 (m, 4 H), 8.22 (d, 1 H, $J = 5.1$ Hz). ESI⁺ MS: m/z (intensidad rel.) 478.1 (100, $M^+ + H$). Anal. calculado para $C_{25}H_{21}F_2N_6O_3 \cdot 0.75H_2O$: C 61.16; H 4.62; N 14.26. Determinado: C 61.26; H 4.39; N 14.13.

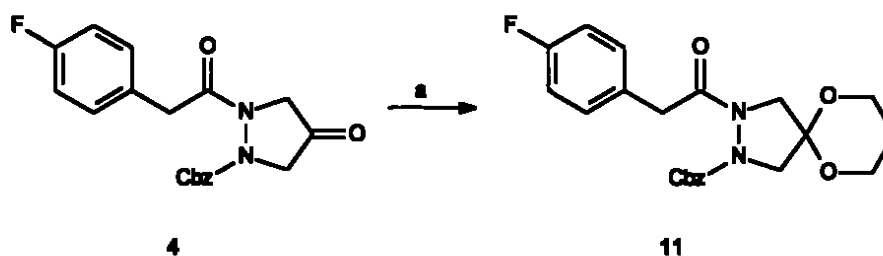
Espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(3-fluorobencilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,2-*a*]pirazol-1-ona]: ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 3.96-4.05 (m, 8 H), 4.69 (d, 2 H, $J = 6.3$ Hz), 5.79 (s, 1 H), 6.49 (d, 1 H, $J = 5.1$ Hz), 6.98-7.16 (m, 4 H), 7.28-7.45 (m, 4 H), 8.23 (d, 1 H, $J = 5.1$ Hz). ESI⁺ MS: m/z (intensidad rel.) 478.1 (100, $M^+ + H$). Anal. Calculado para $C_{25}H_{21}F_2N_6O_3 \cdot 0.5H_2O$: C 61.72; H 4.56; N 14.40. Determinado: C 61.84; H 4.21; N 14.28.

Espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(2-trifluorometil-bencilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona]: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.95-4.08 (m, 8 H), 4.91 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz), 5.79 (s, 1 H), 6.50 (d, 1 H, *J* = 5.1 Hz), 7.06 (t, 2 H, *J* = 8.7 Hz), 7.39-7.44 (m, 3 H), 7.52-7.57 (m, 2 H), 7.72 (d, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 8.23 (d, 1 H, *J* = 5.1 Hz). ESI⁺ MS: *m/z* (intensidad rel.) 528.2 (100, M⁺+H).

Espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(3-trifluorometil-bencilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona]: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.94-4.04 (m, 8 H), 4.75 (d, 2 H, *J* = 6.3 Hz), 5.79 (s, 1 H), 6.50 (d, 1 H, *J* = 5.1 Hz), 7.03-7.08 (m, 2 H), 7.39-7.62 (m, 6 H), 8.24 (d, 1 H, *J* = 5.1 Hz). ESI⁺ MS: *m/z* (intensidad relativa) 528.24 (100, M⁺+H).

Espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(2-fluorobencilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona]: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.90-4.03 (m, 8 H), 4.75 (d, 2 H, *J* = 6.0 Hz), 5.86 (s, 1 H), 6.49 (d, 1 H, *J* = 5.1 Hz), 7.02-7.08 (m, 2 H), 7.39-7.50 (m, 4 H), 7.63 (d, 2 H, *J* = 8.4 Hz), 8.23 (d, 1 H, *J* = 5.1 Hz). ESI⁺ MS: *m/z* (intensidad rel.) 528.24 (40, M⁺+H).

Los análogos incluidos en el segundo aspecto de los compuestos de la Categoría I pueden prepararse sustituyendo el 1,3-propilenglicol con etilenglicol durante la preparación del intermedio 5, según se describe en la presente, para producir el intermedio 11.



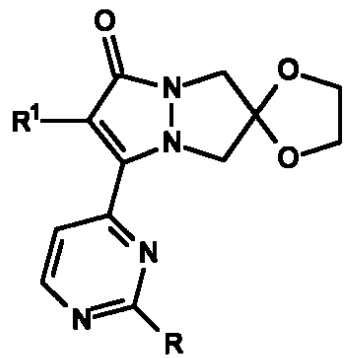
Reactivos y condiciones: (a) propilenglicol, TsOH, tolueno, reflujo 18h.

5 Espiro[5',5'-dimetil-1,3-dioxano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(1-(S)-metilbencilamino)-pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona]: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.92 (s, 3 H), 1.13 (s, 3 H), 1.61 (d, 3 H, J = 6.9 Hz), 3.45-3.58 (m, 5 H), 3.84 (br s, 1 H), 4.07-4.11 (m, 1 H), 4.31 (d, 1 H, J = 11.4 Hz), 5.18 (quinta., 1 H, J = 6.6 Hz), 5.64 (d, 1 H, J = 6.9 Hz), 6.41 (d, 1 H, J = 4.8 Hz), 7.04 (t, 2 H, J = 8.7 Hz), 7.28-7.42 (m, 7 H), 8.18 (d, 1 H, J = 4.8 Hz). ESI⁺ MS: m/z (intensidad relativa) 516.2 (100, M⁺+H). Análisis Calculado para C₂₉H₃₀FN₅O₃: C 67.56; H 5.86; N 13.58. Determinado: C 67.46; H 5.44; N 13.42.

15 Espiro[5',5'-dimetil-1,3-dioxano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(1-(S)-metil-2-metoxi-etilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona]: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.95 (s, 3 H), 1.14 (s, 3 H), 1.32 (d, 3 H, J = 6.6 Hz), 3.43 (s, 3 H), 3.48 (d, 2 H, J = 4.5 Hz), 3.61 (dd, 4H, J = 16.5, 11.4 Hz), 4.25 (d, 4 H, J = 10.2 Hz), 5.43 (d, 1 H, J = 7.5 Hz), 6.42 (d, 1 H, J = 5.1 Hz), 7.03-7.09 (m, 2 H), 7.41-7.46 (m, 2 H), 8.19 (d, 1 H, J = 5.1 Hz). ESI⁺ MS: m/z (intensidad rel.) 484.1 (100, M⁺+H).

El primer aspecto de los compuestos inhibidores de la liberación de citocina inflamatoria de la Categoría II, de conformidad con la presente invención, son éteres que tienen la estructura general con la fórmula:

5



que son los derivados 2',6-espiro[1,3-dioxolano] de las 6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-onas, donde las unidades R tienen la fórmula –OR³. A continuación, en el Cuadro III se muestran algunos ejemplos no restrictivos de R¹ y R³.

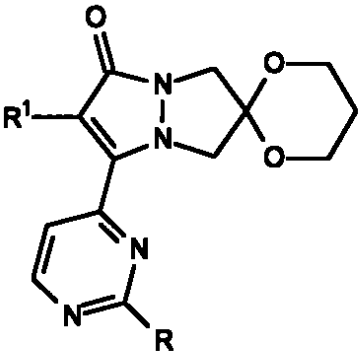
CUADRO III

Núm.	R ¹	R ³
41	4-fluorofenilo	fenilo
42	4-fluorofenilo	2-fluorofenilo
43	4-fluorofenilo	3-fluorofenilo
44	4-fluorofenilo	4-fluorofenilo
45	4-fluorofenilo	2,6-difluorofenilo
46	4-fluorofenilo	2-cianofenilo
47	4-fluorofenilo	3-cianofenilo
48	4-fluorofenilo	2-trifluorometilfenilo

49	4-fluorofenilo	4-trifluorometilfenilo
50	4-fluorofenilo	2-metilfenilo
51	4-fluorofenilo	4-metilfenilo
52	4-fluorofenilo	2,4-dimetilfenilo
53	4-fluorofenilo	3-N-acetilaminofenilo
54	4-fluorofenilo	2-metoxifenilo
55	4-fluorofenilo	4-metoxifenilo
56	4-fluorofenilo	2-(metanosulfonil)fenilo
57	4-fluorofenilo	4-(metanosulfonil)fenilo
58	4-fluorofenilo	2-(propanosulfonil)fenilo
59	4-fluorofenilo	4-(propanosulfonil)fenilo
60	4-fluorofenilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo

El segundo aspecto de los compuestos inhibidores de la liberación de citocina inflamatoria de la Categoría II, de conformidad con la presente invención, comprende la estructura general que tiene la fórmula:

5



que son los derivados 2',6-espiro[1,3-dioxano] de las 6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-onas, en donde las unidades R tienen la fórmula –
10 OR³. A continuación, en el Cuadro IV se muestran algunos ejemplos no restrictivos de R¹ y R³.

CUADRO IV

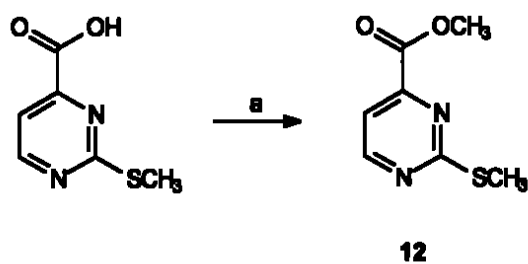
Núm.	R ¹	R ³
61	4-fluorofenilo	fenilo
62	4-fluorofenilo	2-fluorofenilo
63	4-fluorofenilo	3-fluorofenilo
64	4-fluorofenilo	4-fluorofenilo
65	4-fluorofenilo	2,6-difluorofenilo
66	4-fluorofenilo	2-cianofenilo
67	4-fluorofenilo	3-cianofenilo
68	4-fluorofenilo	2-trifluorometilfenilo
69	4-fluorofenilo	4-trifluorometilfenilo
70	4-fluorofenilo	2-metilfenilo
71	4-fluorofenilo	4-metilfenilo
72	4-fluorofenilo	2,4-dimetilfenilo
73	4-fluorofenilo	3-N-acetilaminofenilo
74	4-fluorofenilo	2-metoxifenilo
75	4-fluorofenilo	4-metoxifenilo
76	4-fluorofenilo	2-(metanosulfonil)fenilo
77	4-fluorofenilo	4-(metanosulfonil)fenilo
78	4-fluorofenilo	2-(propanosulfonil)fenilo
79	4-fluorofenilo	4-(propanosulfonil)fenilo
80	4-fluorofenilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo

Los compuestos que contienen análogos de la Categoría II

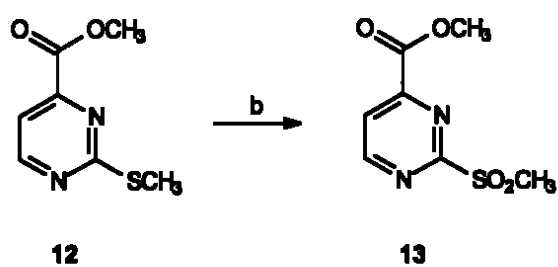
5 de la presente invención se preparan por vía de una síntesis convergente, donde la unidad R está en su lugar en el anillo de pirimidina antes de la formación de la estructura final de la 6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,2-*a*]pirazol-1-ona. El siguiente esquema representa la síntesis del compuesto 16 y un

ejemplo de un intermedio durante la preparación de los compuestos de la

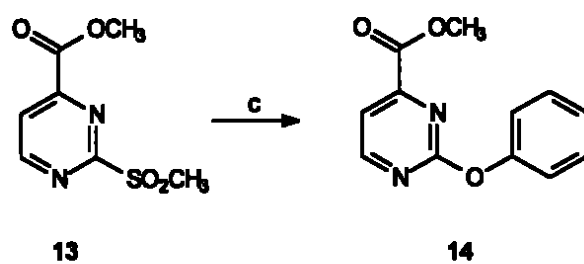
10 Categoría II.

Esquema general para la preparación de intermedios de éter pirimidina

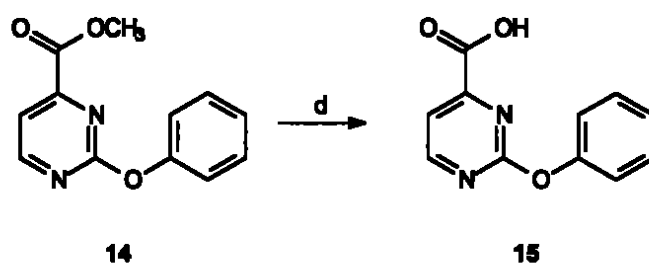
5 **Reactivos y condiciones: (a) SOCl₂, MeOH; ta 12h.**



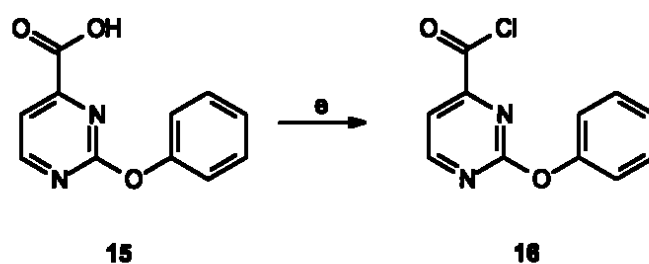
Reactivos y condiciones: (b) Oxone®, MeOH/THF/H₂O; ta 12h.



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



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



- 5 Reactivos y condiciones: (e) cloruro de oxalilo, CH₂Cl₂/DMF; temperatura ambiente durante 2 horas.

EJEMPLO 2

Cloruro de 2-fenoxi-pirimidina-4-carbonilo (16)

- 10 **Preparación del éster metílico del ácido 2-metilsulfanil-pirimidin-4-carboxílico (12):** A una suspensión de ácido 2-metilsulfanil-pirimidin-4-carboxílico (15g, 88mmoles) en metanol (200ml) se le adiciona gota a gota cloruro de tionilo (25ml). La solución se deja a temperatura ambiente y en agitación durante 12 horas. Después, la solución se
- 15 concentra al vacío y el sólido amarillo que queda se mezcla con cloruro de metileno y se vuelve a concentrar. Se obtienen 19g (97% de rendimiento)

de la sal en forma de clorhidrato del producto esperado, que se presenta como un sólido blanco.

Preparación del metiléster del ácido 2-metanosulfonil-pirimidina-4-carboxílico (13): Gota a gota se adiciona una solución acuosa (1L) de Oxone® (211.7g, 344mmoles) a 0° Ca una solución del éster metílico del ácido 2-metil-sulfanil-pirimidin-4-carboxílico, **12**, (19g, 86.1mmoles) en metanol/THF 1:1 (1 L). La solución de reacción se calienta hasta llegar a la temperatura ambiente y se mantiene en agitación durante 1.5 horas. La suspensión resultante se reparte entre cloruro de metileno y agua. La fase acuosa de alcaliniza mediante la adición de NaOH y se vuelve a extraer con disolvente. Las fases orgánicas combinadas se secan, se filtran y se concentran al vacío; se obtienen 18.4g del producto esperado que se presenta como un aceite de color amarillo.

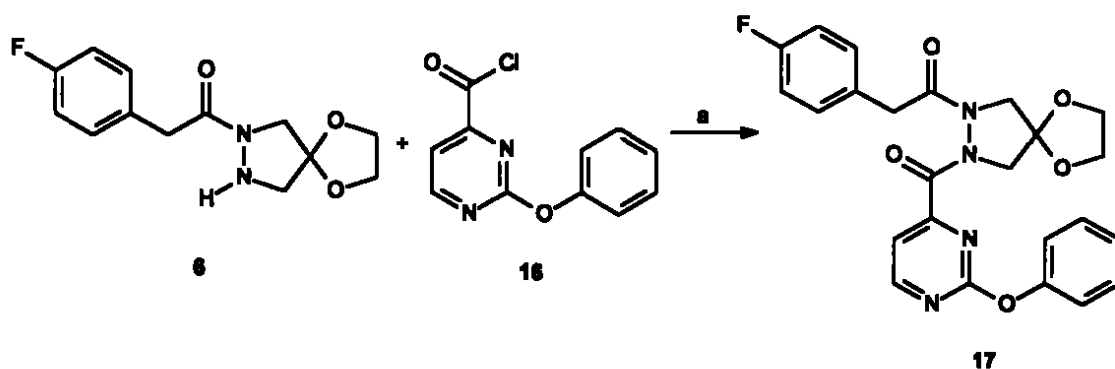
Preparación del metiléster del ácido 2-fenoxi-pirimidina-4-carboxílico (14): Se adiciona NaH (3.5g de una suspensión al 60%, 87.4mmoles) a una solución de fenol (8.23g, 87.4mmoles) en THF (100ml), a temperatura ambiente. Se disuelve éster metílico del ácido 2-metansulfonil-pirimidin-4-carboxílico, **13**, (6.3g, 29.1mmoles) en THF (60ml) y se adiciona gota a gota a la solución de fenol. La reacción se deja en agitación durante 12 horas después de las cuales se interrumpe mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La fase acuosa se extrae con cloruro de metileno y las fases orgánicas

combinadas se secan, se filtran y se concentran al vacío para dar un aceite crudo que se purifica por medio de sílice (acetato de etilo/hexano 2:3) y se obtienen 1.72g (25% de rendimiento) del producto esperado que se presenta como un sólido blanco.

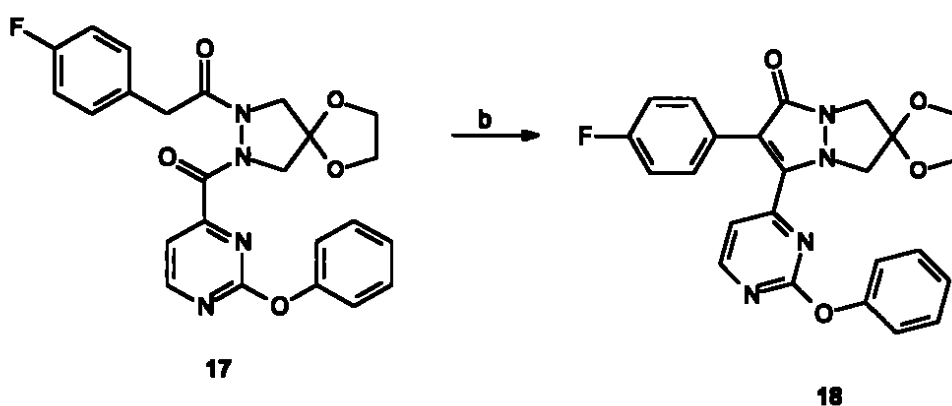
5 **Preparación del ácido 2-fenoxi-pirimidina-4-carboxílico**

(15): A una solución de éster metílico del ácido 2-fenoxi-pirimidin-4-carboxílico, 14, (1.72g, 74.8mmoles) en metanol (50ml) se le adiciona una solución de NaOH al 50% (10ml), a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1.5 horas el disolvente se elimina al vacío y la fase acuosa
10 restante se extrae con acetato de etilo. Después la fase acuosa se puede acidificar cuidadosamente con HCl concentrado y el sólido blanco que se forma se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan y se concentran al vacío para dar 0.95g (60% de rendimiento) del producto esperado que se presenta como un sólido
15 blanco.

Preparación del cloruro de 2-fenoxi-pirimidina-4-carbonilo (16): A una solución de ácido 2-fenoxi-pirimidin-4-carboxílico, 15, (0.19g, 0.89mmoles) en cloruro de metileno (10ml) que contiene unas cuantas gotas de DMF, se le adiciona cloruro de oxalilo (0.1ml). La
20 solución se mantiene en agitación durante 2 horas a temperatura ambiente y se concentra al vacío para dar el producto esperado que se usa sin someterlo a purificación adicional.



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



5

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

EJEMPLO 3

Espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona (18)

10

Preparación de la espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-1-[2-(2-fenoxi-pirimidina-4-carbonil)pirazolidina-1-il]etanona (17): Una solución de cloruro de 2-fenoxi-pirimidina-4-carbonilo, 16, (0.066g, 0.28mmoles) en cloruro de metileno (1.5ml) se añade, por goteo, a una suspensión de espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-1-

pirazolidin-1-il-etanona, 6, (0.05g, 0.18mmoles) en una solución de 2:5 agua/CH₂Cl₂ (7ml) que contenía NaOH (0.0112g, 0.28mmoles) a temperatura ambiente. La solución se mantiene en agitación durante 18 horas y se diluye con una solución 2:5 de agua/CH₂Cl₂. Se deja que las
5 fases se separen y la fase acuosa se extrae en cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinan, secan, filtran y concentran al vacío para proporcionar el producto deseado.

Preparación de la espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona (18): A una solución de espiro[1,3-dioxolano-[2',6]-2-(4-fluorofenil)-1-[2-(2-fenoxi-pirimidina-4-carbonil)pirazolidina-1-il]etanona, 17, (0.19g, 0.4mmoles) en DMF (10ml) a 0°C se añade NaH (0.024g, 0.6mmoles) y la solución resultante se agita durante 2 horas. El solvente se elimina al vacío, el residuo se disuelve en cloruro de metileno y se
10 extrae con agua, se seca y vuelve a concentrarse para proporcionar el producto deseado.
15

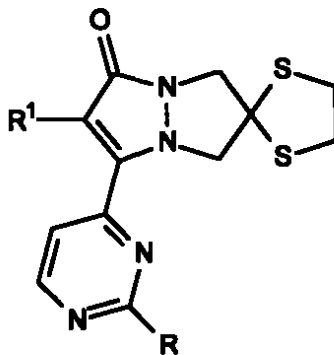
Espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[(2-fluorofenoxi)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona]: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.87 (s, 2 H), 3.98-4.12 (m, 6 H), 6.96 (d, 1 H, J = 5.4 Hz), 7.09-7.15 (m, 2 H), 7.25-7.43 (m, 6 H), 8.50 (d, 1 H, J = 5.4 Hz). ESI⁺ MS: m/z (intensidad relativa) 465.2 (100, M⁺+H). Anal. calculado para
20

$C_{24}H_{18}F_2N_4O_4 \cdot 0.5H_2O$: C 60.89; H 4.05; N 11.83. Determinado: C 61.26; H 3.72; N 11.63.

Los compuestos que comprenden el segundo aspecto de la Categoría II pueden prepararse sustituyendo el intermedio 11 con el intermedio 6 durante la síntesis convergente descrita en lo anterior.

Espiro[1,3-dioxano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona]: ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.75-1.94 (m, 2 H), 3.82-3.98 (m, 6 H), 4.24 (s, 2 H), 6.91 (d, 1 H, $J = 5.4$ Hz), 7.08-7.14 (m, 2 H), 7.24-7.42 (m, 5 H), 7.48-7.54 (m, 2 H), 8.49 (d, 1 H, $J = 5.4$ Hz). ESI⁺ MS: m/z (intensidad relativa) 460.9 (100, $M^+ + H$). Anal. Calculado para $C_{25}H_{21}FN_4O_4 \cdot H_2O$: C 62.76; H 4.85; N 11.71. Determinado: C 62.57; H 4.22; N 11.57.

El primer aspecto de los compuestos inhibidores de la liberación de citocina inflamatoria de la Categoría III, de conformidad con la presente invención, son éteres que tienen la estructura general con la fórmula:



que son los derivados 2',6-espiro[1,3-ditioxolano] de las 6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-onas, donde las unidades R tienen la fórmula –OR³. A continuación, en el Cuadro V se muestran algunos ejemplos no restrictivos de R y R¹.

5

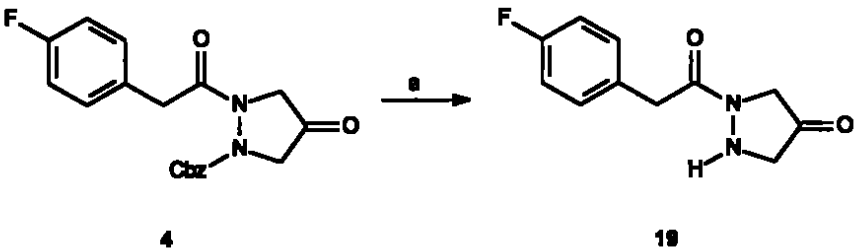
Cuadro V

Núm.	R	R ¹
81	fenoxi	4-fluorofenilo
82	2-fluorofenoxi	4-fluorofenilo
83	3-fluorofenoxi	4-fluorofenilo
84	4-fluorofenoxi	4-fluorofenilo
85	2,6-difluorofenoxi	4-fluorofenilo
86	2-clanofenoxi	4-fluorofenilo
87	3-clanofenoxi	4-fluorofenilo
88	2-trifluorometilfenoxi	4-fluorofenilo
89	4-trifluorometilfenoxi	4-fluorofenilo
90	2-metilfenoxi	4-fluorofenilo
91	4-metilfenoxi	4-fluorofenilo
92	2,4-dimetilfenoxi	4-fluorofenilo
93	3-N-acetilaminofenoxi	4-fluorofenilo
94	2-metoxifenoxi	4-fluorofenilo
95	4-metoxifenoxi	4-fluorofenilo
96	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo	4-fluorofenilo
97	fenoxi	3-(trifluorometil)fenilo
98	2-fluorofenoxi	3-(trifluorometil)fenilo
99	3-fluorofenoxi	3-(trifluorometil)fenilo
100	4-fluorofenoxi	3-(trifluorometil)fenilo
101	2,6-difluorofenoxi	3-(trifluorometil)fenilo
102	2-clanofenoxi	3-(trifluorometil)fenilo
103	3-clanofenoxi	3-(trifluorometil)fenilo
104	2-trifluorometilfenoxi	3-(trifluorometil)fenilo
105	4-trifluorometilfenoxi	3-(trifluorometil)fenilo
106	2-metilfenoxi	3-(trifluorometil)fenilo

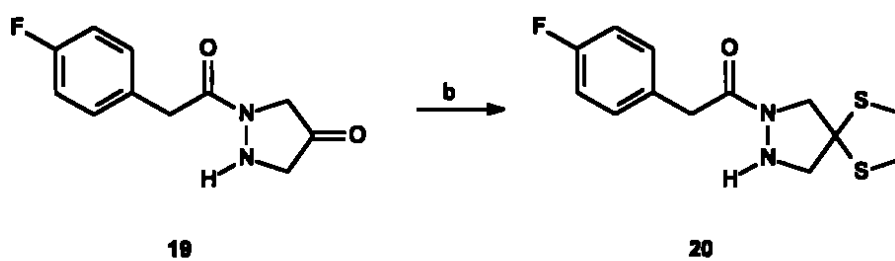
107	4-metilfenoxi	3-(trifluorometil)fenilo
108	2,4-dimetilfenoxi	3-(trifluorometil)fenilo
109	3-N-acetilaminofenoxi	3-(trifluorometil)fenilo
110	2-metoxifenoxi	3-(trifluorometil)fenilo
111	4-metoxifenoxi	3-(trifluorometil)fenilo
112	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo	3-(trifluorometil)fenilo
113	fenoxi	4-clorofenilo
114	2-fluorofenoxi	4-clorofenilo
115	3-fluorofenoxi	4-clorofenilo
116	4-fluorofenoxi	4-clorofenilo
117	2,6-difluorofenoxi	4-clorofenilo
118	2-cianofenoxi	4-clorofenilo
119	3-cianofenoxi	4-clorofenilo
120	2-trifluorometilfenoxi	4-clorofenilo
121	4-trifluorometilfenoxi	4-clorofenilo
122	2-metilfenoxi	4-clorofenilo
123	4-metilfenoxi	4-clorofenilo
124	2,4-dimetilfenoxi	4-clorofenilo
125	3-N-acetilaminofenoxi	4-clorofenilo
126	2-metoxifenoxi	4-clorofenilo
127	4-metoxifenoxi	4-clorofenilo
128	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo	4-clorofenilo

El siguiente esquema proporciona los métodos para preparar los compuestos de la Categoría II, de conformidad con la presente invención.

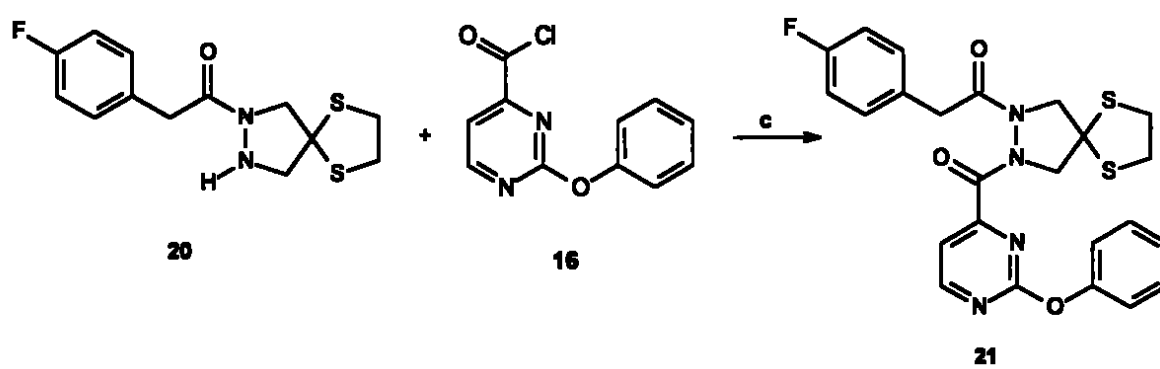
5



Reactivos y condiciones: (a)

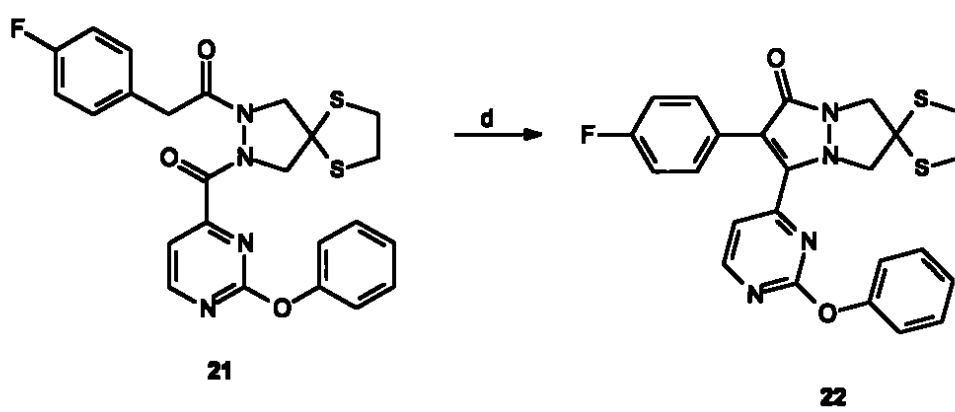


Reactivos y condiciones: (b)



5

Reactivos y condiciones: (c)



Reactivos y condiciones: (c)

EJEMPLO 4**Espiro[1,3-ditiolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona] (22)**

5 **Preparación de la 1-[2-(4-fluorofenil)acetil]-pirazolidin-4-ona (19):** A una solución de benciléster del ácido 2-[2-(4-fluorofenil)acetil]-4-oxo-pirazolidina-1-carboxílico, **4**, (1g, 4.5mmoles) en metanol (30ml) se añade Pd/C (100mg). Se coloca un globo lleno de hidrogeno gaseoso sobre el frasco y se agita la mezcla durante 3 horas. La solución se filtra
10 para retirar el catalizador y se concentra al vacío para producir 0.8g del producto deseado en forma de un aceite amarillo, el cual se usó sin purificación adicional.

Preparación de la espiro[1,3-ditiolano[2',4]-2-[(4-fluorofenil)-1-pirazolidin-1-il] etanona] (20): A una solución de 1-[2-(4-
15 fluorofenil)acetil]-pirazolidin-4-ona, **19**, (0.4g, 1.8mmoles) y 1,2-etanoditiol (0.23ml, 2.7mmoles) en cloruro de metileno (13ml) se añade trifluoruro de boro eterificado (0.4ml). La reacción se deja en agitación durante 18 horas, después de lo cual, la solución se extrae con HCl 0.1N y salmuera, se seca y concentra al vacío para proporcionar el producto crudo, el cual se
20 usó sin purificación adicional.

Preparación de la espiro[1,3-ditiolano[2',4]-2-(4-fluorofenil)-1-[2-(2-fenoxipirimidina-4-carbonil)pirazolidina-1-il]-

etanona] (21): A una suspensión de espiro[1,3-ditiolano[2',4]-2-[(4-fluorofenil)-1-pirazolidin-1-il]-etanona], 20, (0.25g, 0.83mmoles) y NaOH (0.05g, 1.2mmoles) en 5:3 de cloruro de metileno/agua (8ml) se le añade cloruro de 2-fenoxi-pirimidina-4-carbonilo, 16, (0.295g, 1.2mmoles). La solución de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, después de este tiempo, las capas se separan y la fase orgánica se lava con NaHCO₃ al 20% y salmuera, se seca y concentra al vacío para producir un residuo crudo, el cual se purificó mediante HPLC prep. para producir 0.35g del producto deseado.

10 **Preparación de la espiro[1,3-ditiolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona] (22):** Se añade NaH (0.42g, 1.1mmoles) a una solución de espiro[1,3-ditiolano[2',4]-2-(4-fluorofenil)-1-[2-(2-fenoxipirimidina-4-carbonil)pirazolidina-1-il]-etanona], 21, (0.35g, 0.7mmoles) en DMF (5ml) a 15 -5°Cy la reacción se agita en frío durante 1 hora. La solución de reacción se diluye con cloruro de metileno y se lava con HCl 0.1N. La capa ácida se alcaliniza y extrae con cloruro de metileno, las capas orgánicas combinadas, se lavan con salmuera, se secan y concentran al vacío para proporcionar 0.1g (30% de rendimiento) del producto deseado. ¹H NMR 20 (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.35-3.50 (m, 4 H), 4.09 (s, 2 H), 4.46 (s, 2 H), 6.93 (d, 1 H, *J* = 5.1 Hz), 7.10-7.17 (m, 2 H), 7.23-7.43 (m, 5 H), 7.48-7.53 (m, 2 H), 8.52 (d, 1 H, *J* = 5.1 Hz). ESI⁺ MS: *m/z* (intensidad relativa) 478.9 (100,

M⁺+H). Análisis Calculado para C₂₄H₁₆FN₄O₂S₂ 0.5 H₂O: C, 59.12; H, 4.13; N, 11.49. Encontrado: C, 58.87; H, 3.95; N, 11.91.

A continuación se proporcionan ejemplos no restrictivos de otros compuestos de conformidad con la presente invención.

- 5 Espiro[1,3-dioxano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[(2-(S)-(α)-metil-bencilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,2-*a*]pirazol-1-ona];
 espiro[1,3-dioxano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(1,1-dimetiletilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,2-*a*]pirazol-1-ona];
 espiro[1,3-dioxano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(bencilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,2-*a*]pirazol-1-ona];
10 espiro[1,3-dioxano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-{2-[(2-metilfenil)metilamino]pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,2-*a*]pirazol-1-ona].

- Los análogos (compuestos) de la presente invención se
15 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 ilustran 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.

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

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

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

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

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

10 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, liberan los compuestos que se describen en la presente. Una iteración de este aspecto incluye las sales farmacéuticamente aceptables de los
15 análogos que se describen aquí. Para lograr la compatibilidad entre el modo de suministro, los excipientes y otros similares, 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.

20 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 experimenten una reacción química catalizada por la función normal del organismo, entre otras, por enzimas que se encuentran en el estómago o por el suero sanguíneo, y la reacción química libere el análogo precursor. El término "profármaco" se relaciona con las especies que se convierten *in vivo* en el compuesto farmacéutico activo.

10 FORMULACIONES

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

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

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

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

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

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

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

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

b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 MÉTODO DE USO

La presente invención también se relaciona con un método para controlar el nivel de una o más citocinas inductoras de inflamación, entre otras, 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
10 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 según la presente invención.

15 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
20 inhibidores de citocinas inflamatorias al modular la actividad excesiva de las mismas, incluyen osteoartritis, artritis reumatoidea, diabetes, infección por virus de inmunodeficiencia humana (HIV).

PROCEDIMIENTOS

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

Ejemplos no restrictivos de formas adecuadas de evaluación incluyen:

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

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

Por otra parte, la inhibición del Factor de Necrosis Tumoral, $TNF-\alpha$, se puede medir utilizando células monocíticas humanas (THP-1)

estimuladas por lipopolisacáridos (LPS) en la forma que se describe en la siguiente publicación:

- 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: 4mM), 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 125µL 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, 1µg/mL final; Sigma L-2630, provenientes de serotipo de *E. coli* 0111.B4; almacenados como solución reserva de 1mg/mL en vehículo H₂O diluido y tamizado con endotoxina a -80°C). Los blancos (no estimulados) reciben

10 vehículo H₂O; el volumen final de incubación es 250µL. La incubación (4 horas) se lleva a cabo en la forma que ya se describió antes. El análisis se termina al centrifugar las placas 5 minutos a temperatura ambiente, 1600rpm (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 comercio (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.

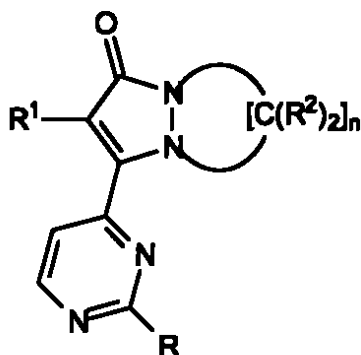
Si bien se han ilustrado y descrito realizaciones específicas

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.

REIVINDICACIONES

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:



caracterizado además porque R es:

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

R^3 es alquilo C_1 - C_4 sustituido o no sustituido, hidrocarbilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo o alquilenarilo sustituido o no sustituido, heteroarilo o alquilenheteroarilo sustituido o no

- 15 sustituido; el subíndice k es de 0 a 5;

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

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

cada uno de R^{5a} y R^{5b} son, independientemente, hidrógeno o alquilo lineal, ramificado o cíclico de C_1 - C_4 y mezclas de los mismos; R^6 es $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; alquilo de C_1 - C_4 sustituido o sin sustituir, arilo o heteroarilo sustituidos o sin sustituir; R^7 es hidrógeno, un catión soluble en
 5 agua, o alquilo de C_1 - C_4 ; el subíndice m tiene un valor de 0 a 5;

R^1 es:

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

dos unidades R^2 del mismo átomo de carbono se unen para formar un
 10 anillo espirocíclico que tiene de 4 a 7 átomos, las demás unidades R^2 se seleccionan independientemente del grupo que comprende de:

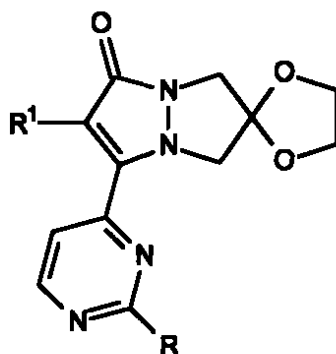
- a) hidrógeno,
- b) $-O(CH_2)_l R^8$;
- c) $-(CH_2)_l NR^{9a} R^{9b}$;
- 15 d) $-(CH_2)_l CO_2 R^{10}$;
- e) $-(CH_2)_l OCO_2 R^{10}$
- f) $-(CH_2)_l CON(R^{10})_2$; y

- g) se pueden unir dos unidades R^2 para formar una unidad carbonilo;

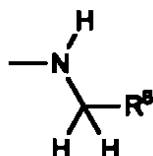
20 R^8 , R^{9a} , R^{9b} y R^{10} son independientemente hidrógeno, alquilo C_1 - C_4 , y mezclas de los mismos; R^{9a} y R^{9b} se pueden unir entre sí y formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que tiene de 3 a 7 átomos; dos unidades R^{10} se

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

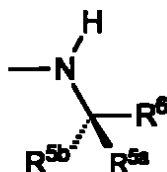
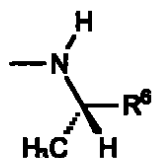
2. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 1
5 que corresponde a la fórmula:



- caracterizado porque R es una unidad que tiene la fórmula $-OR^3$, donde R^3
10 se selecciona del grupo que comprende fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 3-N-acetil-aminofenilo, 2-metoxifenilo, 4-metoxifenilo y 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo;
15 una unidad amino que corresponde a la fórmula:



o una unidad amino que corresponde a la fórmula:



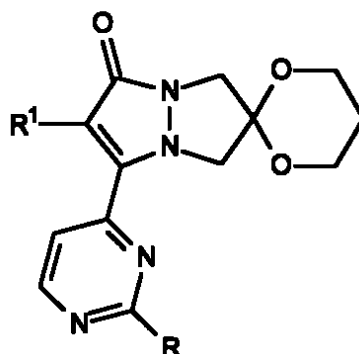
5

cada uno de R^{5a} y R^{5b} es alquilo de C_1-C_4 , R^6 se selecciona del grupo que consta de hidrógeno, metilo, etilo, vinilo, ciclopropilo, ciclohexilo, metoximetilo, metoxietilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, carboxi, fenilo, 4-fluorofenilo, 2-aminofenilo, 2-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-(propanosulfonil)fenilo, 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, la unidad R tiene la estereoquímica indicada cuando R^{5a} , R^{5b} y R^6 son diferentes.

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

15

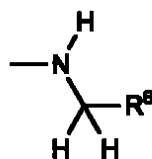
(



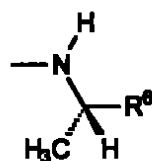
caracterizado porque R es una unidad que tiene la fórmula $-OR^3$, donde R^3 se selecciona del grupo que consta de fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluoro-fenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 3-N-acetil-aminofenilo, 2-metoxifenilo, 4-metoxifenilo y 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo;

una unidad amino que corresponde a la fórmula:

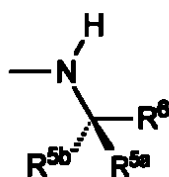
10



o una unidad amino que corresponde a la fórmula:

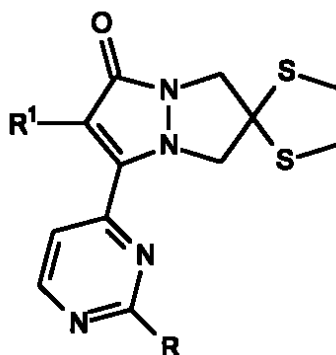


15



cada uno de R^{5a} y R^{5b} es alquilo de C_1-C_4 , R^6 se selecciona del grupo que
 5 consta de hidrógeno, metilo, etilo, vinilo, ciclopropilo, ciclohexilo,
 metoximetilo, metoxietilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, carboxi, fenilo, 4-fluorofenilo,
 2-aminofenilo, 2-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-
 (propanosulfonil)fenilo, 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, la
 unidad R tiene la estereoquímica indicada cuando R^{5a} , R^{5b} y R^6 son
 10 diferentes.

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

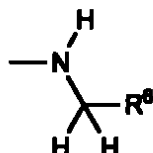


15

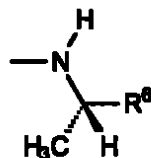
caracterizado porque R es una unidad que tiene la fórmula $-OR^3$, donde R^3
 se selecciona del grupo que consta de fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo,

4-fluoro-fenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 3-N-acetil-aminofenilo, 2-metoxifenilo, 4-metoxifenilo y 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo;

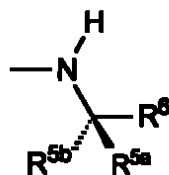
- 5 una unidad amino que corresponde a la fórmula:



o una unidad amino que corresponde a la fórmula:



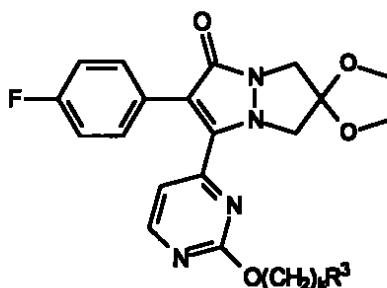
10



- 15 cada uno de R^{5a} y R^{5b} es alquilo de C_1 - C_4 , R^6 se selecciona del grupo que consta de hidrógeno, metilo, etilo, vinilo, ciclopropilo, ciclohexilo, metoximetilo, metoxietilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, carboxi, fenilo, 4-fluorofenilo, 2-aminofenilo, 2-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-

(propanosulfonil)fenilo, 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, la unidad R tiene la estereoquímica indicada cuando R^{5a} , R^{5b} y R^6 son diferentes.

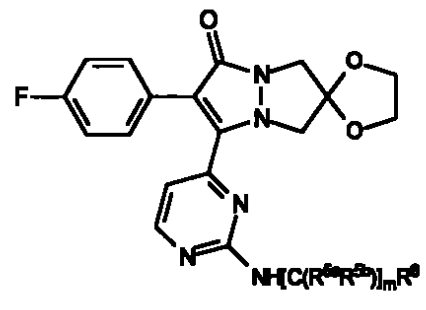
5. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 1
5 que corresponde a la fórmula:



- caracterizado porque R^3 es alquilo de C_1 - C_4 sustituido o sin sustituir,
10 hidrocarbilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir,
arilo o alquilenarilo sustituidos o sin sustituir, heteroarilo o
alquilenheteroarilo sustituidos o sin sustituir; el subíndice k tiene un valor
de 0 a 5.

6. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación
15 5, caracterizado porque R^3 se selecciona del grupo que consta de fenilo, 2-
fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-cianofenilo, 3-
cianofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-metilfenilo, 4-
metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 3-N-acetil-aminofenilo, 2-metoxifenilo, 4-
metoxifenilo y 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo.

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



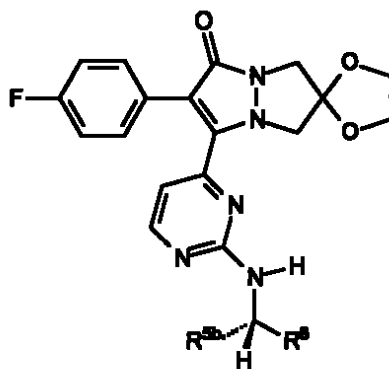
5

caracterizado porque cada uno de R^{5a} y R^{5b} son, independientemente, hidrógeno, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; alquilo lineal, ramificado o cíclico de C_1-C_4 y mezclas de los mismos; R^6 es hidrógeno, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; alquilo de C_1-C_4 sustituido o sin sustituir, arilo heterocíclico sustituido o sin sustituir, arilo o heteroarilo sustituidos o sin sustituir; R^7 es hidrógeno, un catión soluble en agua, alquilo de C_1-C_4 o arilo sustituido o sin sustituir; el subíndice m tiene un valor de 0 a 5.

8. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque R^6 se selecciona del grupo que consta de hidrógeno, metilo, etilo, vinilo, ciclopropilo, ciclohexilo, metoximetilo, metoxietilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, carboxi, fenilo, 4-fluorofenilo, 2-aminofenilo, 2-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-(propanosulfonil)fenilo, 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo.

9. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 7 u 8, caracterizado porque cada uno de R^{5a} y R^{5b} son, independientemente, hidrógeno o alquilo de C_1 - C_4 .

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



caracterizado porque R^{5b} es metilo; R^6 se selecciona del grupo que consta
10 de $-OH$, $-NH_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$ y $-CONH_2$.

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

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

Espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[(2-(S)-(α)-metil-bencilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,2-*a*]pirazol-1-ona];

espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(1-(S)-metil-2-metoxietilamino)-pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,2-*a*]pirazol-1-ona];

5 espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(bencilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,2-*a*]pirazol-1-ona];

espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(1-(S)-metil-2-hidroxi-2-metilpropil-amino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,2-*a*]pirazol-1-ona];

10 espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,2-*a*]pirazol-1-ona];

espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(2-fluorobencilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,2-*a*]pirazol-1-ona];

15 espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(3-fluorobencilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,2-*a*]pirazol-1-ona];

espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(2-trifluorometil-bencilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,2-*a*]pirazol-1-ona];

20 espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(3-trifluorometil-bencilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,2-*a*]pirazol-1-ona];

espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(2-fluorobencilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona];

espiro[5',5'-dimetil-1,3-dioxano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(1-(*S*)-metilbencilamino)-pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona];

5 **espiro[5',5'-dimetil-1,3-dioxano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(1-(*S*)-metil-2-metoxi-etilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona];**

espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-(2-fenoxipirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona];

10 **espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[(2-fluorofenoxi)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona];**

espiro[1,3-dioxano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-(2-fenoxipirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona];

15 **espiro[1,3-ditolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-(2-fenoxipirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona];**

espiro[1,3-dioxano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[(2-(*S*)-(α)-metilbencilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona];

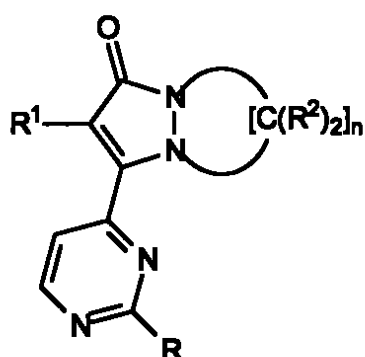
espiro[1,3-dioxano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(1,1-dimetiletilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona];

20 **espiro[1,3-dioxano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(bencilamino)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona]; y**

espiro[1,3-dioxano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-{2-[(2-metilfenilo)metilamino]pirimidin-4-il}-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona].

13. Una composición farmacéutica que comprende:

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



10

caracterizado porque R es:

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

- 15 R^3 es alquilo C_1 - C_4 sustituido o no sustituido, 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:

a) hidrógeno; o

b) $-\text{C}(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b})_m\text{R}^8$;

cada uno de R^{5a} y R^{5b} son, independientemente, hidrógeno o alquilo lineal, ramificado o cíclico de $\text{C}_1\text{-C}_4$ y mezclas de los mismos; R^8 es $-\text{OR}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$; alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido o sin sustituir, arilo o heteroarilo sustituidos o sin sustituir; R^7 es hidrógeno, un catión soluble en agua o alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$; el subíndice m tiene un valor de 0 a 5;

R^1 es:

a) arilo sustituido o no sustituido; o

10 b) heteroarilo sustituido o no sustituido;

dos unidades R^2 del mismo átomo de carbono se unen para formar un anillo espirocíclico que tiene de 4 a 7 átomos, las demás unidades R^2 se seleccionan independientemente del grupo que consta de:

a) hidrógeno,

15 b) $-\text{O}(\text{CH}_2)_j\text{R}^9$;

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

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

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

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

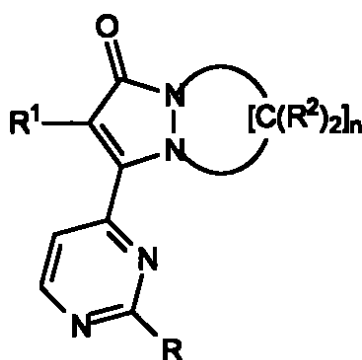
20 g) se pueden unir dos unidades R^2 para formar una unidad carbonilo;

R^6 , R^{8a} , R^{8b} y R^{10} son independientemente hidrógeno, alquilo de C_1 - C_4 y mezclas de los mismos; R^{8a} y R^{8b} se pueden unir para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que tiene de 3 a 7 átomos; dos unidades R^{10} se pueden unir para formar a anillo carbocíclico o heterocíclico que tiene de 3 a 7 átomos; el subíndice j tiene un valor de 0 a 5, el subíndice n tiene un valor de 3 a 5; y

b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

14. Un método para controlar la liberación extracelular de citocinas inflamatorias en humanos y mamíferos de grandes especies, el método incluye la etapa que consiste en administrar a los humanos o mamíferos de grandes especies, una composición farmacéutica constituida por:

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



caracterizado porque R es:

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

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

- 5 R^3 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido o no sustituido, hidrocarbilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo o alquilenarilo 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:

- 10 a) hidrógeno; o

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

cada uno de R^{5a} y R^{5b} son, independientemente, hidrógeno o alquilo lineal, ramificado o cíclico de $\text{C}_1\text{-C}_4$ y mezclas de los mismos; R^6 es $-\text{OR}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$; alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido o sin sustituir, arilo o

- 15 heteroarilo sustituidos o sin sustituir; R^7 es hidrógeno, un catión soluble en agua o alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$; el subíndice m tiene un valor de 0 a 5;

R^1 es:

a) arilo sustituido o no sustituido; o

b) heteroarilo sustituido o no sustituido;

- 20 dos unidades R^2 del mismo átomo de carbono se unen para formar un anillo espirocíclico que tiene de 4 a 7 átomos, las demás unidades R^2 se seleccionan independientemente del grupo que consta de:

- 5
- a) hidrógeno,
 - b) $-\text{O}(\text{CH}_2)_j\text{R}^8$;
 - c) $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$;
 - d) $-(\text{CH}_2)_j\text{CO}_2\text{R}^{10}$;
 - e) $-(\text{CH}_2)_j\text{OCO}_2\text{R}^{10}$
 - f) $-(\text{CH}_2)_j\text{CON}(\text{R}^{10})_2$; y
 - g) se pueden unir dos unidades R^2 para formar una unidad carbonilo;

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

- 15
- b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

dos unidades R^2 del mismo átomo de carbono se unen para formar un anillo espirocíclico que tiene de 4 a 7 átomos, las demás unidades R^2 se seleccionan independientemente del grupo que consta de:

- a) hidrógeno,
- 5 b) $-O(CH_2)_j R^8$;
- c) $-(CH_2)_j NR^{8a} R^{8b}$;
- d) $-(CH_2)_j CO_2 R^{10}$;
- e) $-(CH_2)_j OCO_2 R^{10}$
- f) $-(CH_2)_j CON(R^{10})_2$; y
- 10 g) se pueden unir dos unidades R^2 para formar una unidad carbonilo;

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

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
27 March 2003 (27.03.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/024973 A1

(51) International Patent Classification: C07D 491/20, 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/US02/30133

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/323,625 30 September 2001 (20.09.2001) US(71) Applicant: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
[US/US]; One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, OH 45202 (US)

(72) Inventors: LAUFERSWEILER, Matthew, John, 4251 Green Arbor Lane, Cincinnati, OH 45249 (US); CLARK, Michael, Phillip, 10563 S. State Route 48, Loveland, OH 45140 (US); DJUNG, Jane, Far-Jine, 5747 W. Fountain Cr., Mason, OH 45040 (US); GOLEBIOWSKI, Adam; 10363 Fawncrest Court, Loveland, OH 45141 (US); DE, Blawanath, 11269 Cornell Woods Drive, Cincinnati, OH 45241 (US); BRUGEL, Todd, Andrew, 7997 Green View Ct., West Chester, OH 45069 (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.

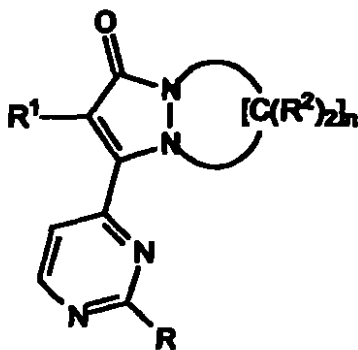
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), European patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,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

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



(57) Abstract: The present invention relates to compound which are capable of preventing the extracellular release of inflammatory cytokines, said compounds, including all enantiomeric and diastereomeric forms and pharmaceutically acceptable salts thereof, have the formula wherein R comprises ethers or amines; R1 is a) substituted or unsubstituted aryl, or b) substituted or unsubstituted heteroaryl, two R2 units on the same carbon atom are taken together to form a spirocyclic ring having from 4 to 7 atoms, the balance of the R2 units are independently selected from the group consisting of: a) hydrogen; b) -O(C1-3)R8; c) -(CH2)jNR9aR9b; d) -(CH2)jCO2R10; e) OCO2R10f) -(C1-2)jCON(R10)2; and g) two R2 units can be taken together to form a carbocyclic unit; R8, R9a, R9b, and R10 are each independently hydrogen, C1-C4 alkyl, and mixtures thereof; R9a and R9b can be taken together to form a carbocyclic or heterocyclic ring comprising from 3 to 7 atoms, two R10 units can be taken together to form a carbocyclic or heterocyclic ring comprising from 3 to 7 atoms; j is an index

from 0 to 5, the index n is from 3 to 5.

WO 03/024973 A1

DEC 03 2002

96

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)

28/11/2002

Applicant's or agent's file reference

9013/VB

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US 02/ 30133

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 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

Within 18 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 18 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority



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

Authorized officer

Dominique Hundt

PCT

97

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 9013/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/ 30133	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

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D491/20 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)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	US 3 449 359 A (MAFFII GIULIO ET AL) 10 June 1969 (1969-06-10) column 1, line 14 -column 1, line 18; claims 1-7; examples 1-16	1-14
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	1-14
A	WO 01 17972 A (SZCZEPANSKI HENRY ;WENDEBORN SEBASTIAN (CH); MAETZKE THOMAS (CH);) 15 March 2001 (2001-03-15) page1, 1st paragraph; page 78, compounds 1.98 und 1.101	1-14

☐ 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

"I" 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

21 November 2002

Date of writing of the international search report

28/11/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P B 5516 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schmid, A

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 02/30133

99

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 14 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 dependant 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.

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 3449359	A	10-06-1969	GB	1124982 A		21-08-1968
			BE	675939 A		16-06-1966
			DE	1595894 A1		12-02-1970
			DE	1595904 A1		12-02-1970
			FR	1505361 A		15-12-1967
			NL	6601013 A		10-08-1966
CH 529153	A	15-10-1972	CH	529154 A		15-10-1972
			AT	299192 B		12-06-1972
			BE	757053 A1		16-03-1971
			CA	978528 A1		25-11-1975
			CH	525225 A		15-07-1972
			DE	2051800 A1		09-06-1971
			DK	125473 B		26-02-1973
			FI	50530 B		31-12-1975
			FR	2070168 A5		10-09-1971
			GB	1265617 A		01-03-1972
			IL	35307 A		14-01-1974
			JP	49011400 B		16-03-1974
			NL	7015333 A , B		29-04-1971
			NO	129298 B		25-03-1974
			PL	81126 B1		30-08-1975
			RO	58992 A1		15-10-1975
			RO	58872 A1		15-10-1976
			SE	385894 B		26-07-1976
			SU	375848 A3		23-03-1973
			ZA	7006248 A		27-05-1971
WO 0117972	A	15-03-2001	AU	7650300 A		10-04-2001
			WO	0117972 A2		15-03-2001
			EP	1210333 A2		05-06-2002

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED 101

APR 22 2003

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITYPCT P & G Patent Division
International ITC

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)

11/04/2003

Applicant's or agent's file reference

9013/VB

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US 02/ 30133

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 exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPBA/

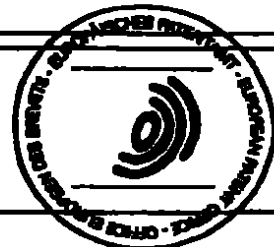


European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx. 523656 epcu d
Fax. (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

LODOLO F

Tel. (+49-89) 2399 2828



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 34 and Rule 70)

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

Applicant's or agent's file reference 9013/VB	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US 02/ 30133	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 C07D491/20		
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 08/04/2003
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epou d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer TZSCHOPPE D A Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/US 02/30133

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.

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:



Fecha:

ISUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

SISTEMA DE REGISTRO I

Fecha 12/04/2004 |

MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS |

Numero : 15698 |

Fecha : 24/01/1995 |

Conferido: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY |

IPais : US ESTADOS UNIDOS DE AMERICA |

ICiudad : 20 CINCINNATI, OHIO |

IRepresent: S Sustituir: S Desistir: S |

INo. Radicacion : Clase: Seev: Seac: |

IscenciaCodigo Ctr Nombre |

I 1 5376 ESCOBAR URIBE JIMENA |

I 2 267 ESCOBAR URIBE IGNACIO |

I 3 267 A PATINO LEYVA LUIS |

Encontrados (1/1) registro(s) |



2020
Bogotá, D.C.,

2649

Doctor:
Jimena Escobar Uribe
Apoderada
The Procter & Gamble Company.

Oficio N° 03892

ASUNTO:	Radicación N°	04-23010
	Solicitud internacional	PCT/US2002/30133
	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.

16 ABR 2004

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.

~~10/10/10~~