



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-94890

54. TITULO

1,2-DIHIIDROPIRAZOL-3-ONAS COMO MEDIADORES DE CITOCINAS.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

AGIP 29/00

71. SOLICITANTE

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

DOMICILIO

CINCINNATI, OHIO, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTA, D.C.,

SEPTIEMBRE 23, 2004

SS

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

S LICITANTE
(71)

Nombre: **THE PROCTER & GAMBLE**
COMPANY

Dirección: One Procter & Gamble Plaza
Cincinnati, Ohio 45202, Estados
Unidos de América

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

Lugar de Constitución: Ohio, Estados
Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Dirección: Cra. 11A No. 94-78 (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/US03/07635 Fecha Marzo 12, 2003

Publicación Internacional No. WO 03/080184 A1 Fecha Octubre 2, 2003

6

TÍTULO (54) 1,2-DIHIDROPIRAZOL-3-ONAS COMO MEDIADORES DE CITOCINAS.

7

Clasificación Internacional (51) A61P 29/00

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
Estados Unidos
de América

(32) Fecha

Marzo 19, 2002

(31) Número de Solicitud

60/365.701

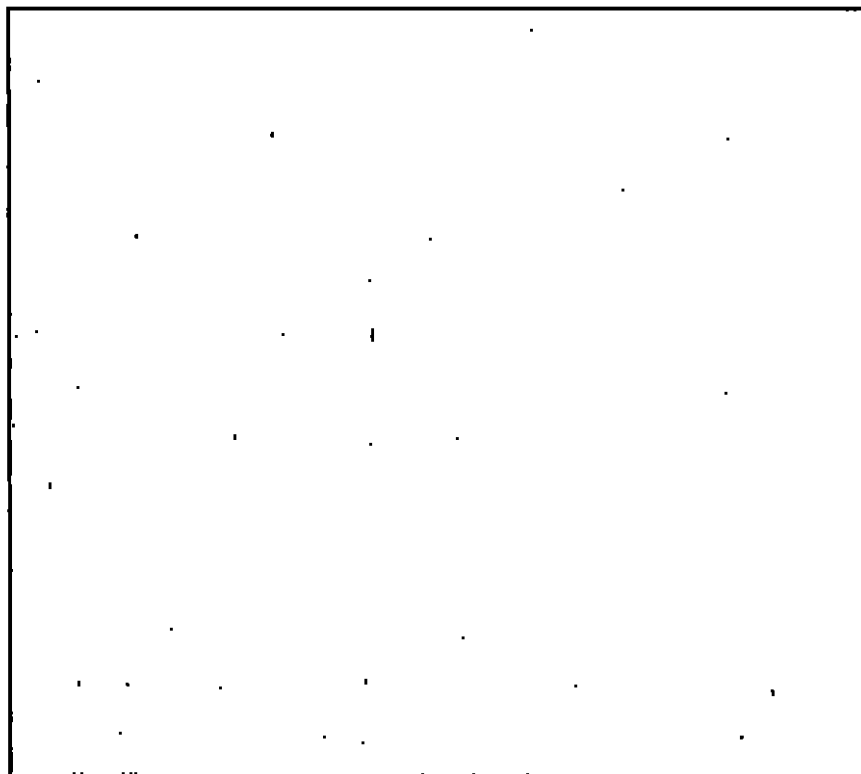
9

Comprobante de pago No. 04 - 73.235

Fecha Septiembre 14, 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. 15.698
- ☐ Poderes si fuere el caso Protocolo No. 15.698
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de 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 S licito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: 

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

As. 2725/PCT

2725 2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
RadicaCaja : 04054850 00000000 Folios: 178
Fecha (AMD): 2004-09-23 15:52:32
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE MACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 73,235
FECHA : SEPTIEMBRE 14 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	31535249	13/09/2004	3,285,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-01 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. _____

ANEXOS**INVENTORES**

1.)

LAUFERSWEILER, Matthew, John

(6590 Black Forest Court, Morrow, Ohio 45142, Estados Unidos de América);

2.)

CRAGO, Cynthia, Monesa

(10563 S. State Route 48, Loveland, Ohio 45140, Estados Unidos de América);

3.)

CLARK, Michael, Philip

(10563 S. State Route 48, Loveland, Ohio 45140, Estados Unidos de América);

4.)

DJUNG, Jane, FarJine

(5747 W. Fountain Circle, Mason, Ohio 45040, Estados Unidos de América);

5.)

DE, Biswanath

(11269 Cornell Woods Drive, Cincinnati, Ohio 45241, Estados Unidos de América);

6.)

NATCHUS, Michael, George

(555 Waterview Trail, Alpharetta, Georgia 30022, Estados Unidos de América).

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 "1, **2-DIHIDROPIRAZOL-3-ONAS** **COMO** **MEDIADORES DE CITOCINAS**".

Clase: A61P 29/00


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

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by GREGORY HARTMANN

3. acting in the capacity of Clerk of Court of Common Pleas

4. bears the seal/stamp of Court of Common Pleas, Hamilton County

CERTIFIED

5. at Columbus, Ohio

6. September 7, 2004

7. by the Secretary of State of Ohio.

8. No. 185784

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



J. Kenneth Blackwell
J. Kenneth Blackwell
Secretary of State of Ohio

This certification certifies only the authenticity of the signature of the official who signed the document, the capacity in which that official acted, and where appropriate, the identity of the seal or stamp which the document bears. This certification does not imply that the contents of the document(s) are correct, nor that they have the approval of this office.

STATE of OHIO }
COUNTY OF HAMILTON } ss.

I, GREGORY HARTMANN Clerk of the Common Pleas Court,
the same being a court of record for aforesaid county, having by law a seal do hereby certify that

JUDITH LYNNE BOZILE Esq., whose name is subscribed to the attached certificate was at
the time a NOTARY PUBLIC, duly commissioned and sworn, and at the time of taking said acknowledgement,
proof or affidavit, was residing in said county, and was, as such, an officer of said state, duly authorized by
the laws thereof to take and certify the same, as well as to take and certify the proof and acknowledgement
of deeds and other instruments in writing to be recorded in said state, and that full faith and credit are and
ought to be given to his official acts; and I further certify that I am well acquainted with his handwriting, and
verily believe that the signature to the attached certificate is his genuine signature. I further certify that the
filing of the impression of the notary seal is not required in this state.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed my
official seal this 25TH day of AUGUST, 2004

 **GREGORY HARTMANN**
Clerk of Common Pleas Court, Hamilton County, Ohio

P&G

I, Judith Lynne Bozile, a Notary Public In and for the State of Ohio, do certify that I have carefully compared with the original documents the attached copies thereof. They are complete, full, true and exact copies of the original documents they purport to reproduce.

UNITED STATES OF AMERICA)

STATE OF OHIO)

COUNTY OF HAMILTON

The 20 day of July 2004.

Judith Lynne Bozile

JUDITH LYNNE BOZILE
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO
MY COMMISSION EXPIRES
APRIL 28, 2009



JUDITH LYNNE BOZILE
Notary Public, State of Ohio
My Commission Expires 04-28-09

GLOBAL GENERAL ASSIGNMENT

WHEREAS I/we, the undersigned inventor(s) herewith declare that I am the sole inventor/we are the joint inventors and I/we have made a certain invention as set forth in a patent application (including industrial designs and utility models) entitled **Pyrazolone Compounds Useful in Treating Diseases Associated With Unwanted Cytokine Activity**, Attorney's Docket No. 8888P\$ and filed in the United States Patent Office as Number 60/365,701, on 3/19/02 (the hereinafter named assignee being authorized to insert said Number and filing date when ascertained):

Matthew John Lauferweiler of Morrow, County of Warren, State of Ohio
Cynthia Monesa Crago of Loveland, County of Warren, State of Ohio;
Michael Phillip Clark of Loveland, County of Warren, State of Ohio;
Jane Far-Jirie Djung of Mason, County of Warren, State of Ohio;
Michael George Natchus of Alpharetta, County of North Fulton, State of Georgia;
Biswanath (NMN) De of Cincinnati, County of Hamilton, State of Ohio;

I/We made said invention set forth in said patent application while employed by, or otherwise under an obligation to assign said invention to The Procter & Gamble Company or one of its Affiliates (including, Procter & Gamble Asia Pacific Ltd.; Procter & Gamble Australia Pty. Ltd.; Procter & Gamble Technology (Beijing) Co., Ltd.; Procter & Gamble Far East, Inc.; Procter & Gamble Hong Kong Ltd.; Procter & Gamble India, Ltd.; Procter & Gamble Indonesia; Procter & Gamble Korea, Inc.; Procter & Gamble Malaysia Sdn. Bhd.; Procter & Gamble Philippines, Inc.; Procter & Gamble Taiwan Ltd; Procter & Gamble Manufacturing (Thailand) Ltd.; Procter & Gamble (Guangzhou) Ltd.; P&G Northeast Asia Pte Ltd; Max Factor K.K.; P&G K.K.; Procter & Gamble Asia Pte. Limited; Procter & Gamble de Mexico; and Procter & Gamble de Venezuela) and acknowledge my/our obligation at the time the invention was made to assign said invention to The Procter & Gamble Company or the Affiliate, respectively. Pursuant to said obligation and (in the case of employment by or obligation to the Affiliate) at the request of the Affiliate, I/we assign to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors and assigns, the entire right, title and interest (including the right to claim priority of the filing date of said patent application under international conventions) in said invention as set forth in said patent application, and in all patents of the United States and of any other country which may be issued for said invention, as fully and completely as the same would have been held by me/us had this assignment not been made. The entire right, title and interest shall vest irrevocably in The Procter & Gamble Company. I/We further agree upon request, without additional compensation but at no expense to me/us, to execute or assent to applications, and to execute all other legal documents as may be necessary or desirable to vest the enjoyment of the rights assigned to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors and assigns, or as said Company may direct.

I/We request the Commissioner of Patents and Trademarks to issue any Letters Patent of the United States which may be issued for said invention herein assigned and as set forth in U. S. Application Serial Number 60/365,701 (the hereinafter named assignee being authorized to insert said U.S. Serial Number when ascertained) to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors or assigns, as the sole owner of the entire right, title, and interest in said patent and the invention and the invention covered thereby.

The ASSIGNMENT of said invention is effective as of the earlier of 1) the date of execution shown below or 2) the filing date of said patent application.

Matthew John Lauferweiler
Matthew John Lauferweiler

3/19/2002

Date

State of Ohio }
County of Warren } ss

On this 19th day of March, 2002, before me personally appeared Matthew John Lauferweiler, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.

THERESA L. ALEXANDER
Notary Public, State of Ohio
My Commission Expires 5/14/2007

Theresa L. Alexander
Notary Public/Witness



8
9

Cynthia Moness Crago
Cynthia Moness Crago

3-21-02
Date



State of Ohio }
County of Warren } SS

On this 21st day of March, 2002, before me personally appeared Cynthia Moness Crago, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.

THERESA L. ALEXANDER
Notary Public, State of Ohio
My Commission Expires 5/14/2007

Theresa L. Alexander
Notary Public/Witness



Michael Philip Clark
Michael Philip Clark

3-20-02

Date

State of Ohio }
County of Warren } SS

On this 20th day of March, 2002, before me personally appeared Michael Philip Clark, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.

THERESA L. ALEXANDER
Notary Public, State of Ohio
My Commission Expires 5/14/2007

Theresa L. Alexander
Notary Public/Witness



Jane Far-Jine Djung
Jane Far-Jine Djung

03-25-02

Date

State of Ohio }
County of Warren } SS

On this 25th day of March, 2002, before me personally appeared Jane Far-Jine Djung, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.

THERESA L. ALEXANDER
Notary Public, State of Ohio
My Commission Expires 5/14/2007

Theresa L. Alexander
Notary Public/Witness

Michael George Natchus

Date

State of _____ }
County of _____ } SS

On this _____ day of _____, 2002, before me personally appeared Michael George Natchus, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.

Notary Public/Witness

9
10

Cynthia Monesa Crago

Date

State of Ohio

} ss

County of Warren

On this _____ day of _____, 2002, before me personally appeared Cynthia Monesa Crago, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.

Notary Public/Witness

Michael Philip Clark

Date

State of Ohio

} ss

County of Warren

On this _____ day of _____, 2002, before me personally appeared Michael Philip Clark, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.

Notary Public/Witness

Jane Far-Jine Djung

Date

State of Ohio

} ss

County of Warren

On this _____ day of _____, 2002, before me personally appeared Jane Far-Jine Djung, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.

Notary Public/Witness


Michael George Natchus

March 28, 2002
Date

State of Georgia

} ss

County of Clayton

Notary Public, Clayton County, Georgia
My Commission Expires April 9, 2002

On this 28th day of March, 2002, before me personally appeared Michael George Natchus, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.


Notary Public/Witness

10

Biswanath De

Biswanath (NMN) De

State of Ohio

County of Warren

} ss



4/16/02

11

On this 16th day of April, 2002, before me, personally appeared Biswanath (NMN) De, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.

Theresa L. Alexander
Notary Public/Witness

GLOBAL GENERAL ASSIGNMENT

WHEREAS I/we, the undersigned inventor(s) herewith declare that I am the sole inventor/we are the joint inventors and I/we have made a certain invention as set forth in a patent application (including industrial designs and utility models) entitled **1,2-Dihydropyrazol-3-Ones Which Control Inflammatory Cytokines**, Attorney's Docket No. 8886M and filed in the U.S. Patent Office as Number PC/US03/07635 on 12 March 2003 (the hereinafter named assignee being authorized to insert said Number and filing date when ascertained):

Matthew John Lauferweiler of 6590 Black Forest Court, Morrow, OH 45162;
Cynthia Monesa Crago Clark of 10563 S. State Route 48, Loveland, OH 45140;
Michael Phillip Clark of 10563 S. State Route 48, Loveland, OH 45140;
Jane Far-Jine Djung of 5747 W. Fountain Circle, Mason, OH 45040;
Blawanath (NMN) De of 11269 Cornell Woods Drive, Cincinnati, OH 45241;
Michael George Natchue of 555 Waterview Trail, Alpharetta, GA, 30022;

I/We made said invention set forth in said patent application while employed by, or otherwise under an obligation to assign said invention to The Procter & Gamble Company or one of its Affiliates (including, Procter & Gamble Asia Pacific Ltd.; Procter & Gamble Australia Pty. Ltd.; Procter & Gamble Technology (Beijing) Co., Ltd.; Procter & Gamble Far East, Inc.; Procter & Gamble Hong Kong Ltd.; Procter & Gamble India, Ltd.; Procter & Gamble Indonesia; Procter & Gamble Korea, Inc.; Procter & Gamble Malaysia Sdn. Bhd.; Procter & Gamble Philippines, Inc.; Procter & Gamble Taiwan Ltd; Procter & Gamble Manufacturing (Thailand) Ltd.; Procter & Gamble (Guangzhou) Ltd.; P&G Northeast Asia Pte Ltd; Max Factor K.K.; P&G K.K.; Procter & Gamble Asia Pte. Limited; Procter & Gamble de Mexico; Procter & Gamble de Venezuela and P&G-Ciarol, Inc.) and acknowledge my/our obligation at the time the invention was made to assign said invention to The Procter & Gamble Company or the Affiliate, respectively. Pursuant to said obligation and (in the case of employment by or obligation to the Affiliate) at the request of the Affiliate, I/we assign to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors and assigns, the entire right, title and interest (including the right to claim priority of the filing date of said patent application under international conventions) in said invention as set forth in said patent application, and in all patents of the United States and of any other country which may be issued for said invention, as fully and completely as the same would have been held by me/us had this assignment not been made. The entire right, title and interest shall vest irrevocably in The Procter & Gamble Company. I/We further agree upon request, without additional compensation but at no expense to me/us, to execute or assent to applications, and to execute all other legal documents as may be necessary or desirable to vest the enjoyment of the rights assigned to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors and assigns, or as said Company may direct.

I/We request the Commissioner of Patents and Trademarks to issue any Letters Patent of the United States which may be issued for said invention herein assigned and as set forth in U. S. Application Serial Number 10/382,060 (the hereinafter named assignee being authorized to insert said U.S. Serial Number when ascertained) to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors or assigns, as the sole owner of the entire right, title, and interest in said patent and the invention and the invention covered thereby.

The ASSIGNMENT of said invention is effective as of the earlier of 1) the date of execution shown below or 2) the filing date of said patent application.

Matthew John Lauferweiler
Matthew John Lauferweiler

5/1/03
Date

State of Ohio

County of Warren

SS

On this 1st day of MAY, 2003, before me personally appeared Matthew John Lauferweiler, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



Linda Ruth Schroer
Notary Public/Witness

LINDA RUTH SCHROER
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO
MY COMMISSION EXPIRES DEC. 10, 2004

Cynthia Monese Crago Clark
Cynthia Monese Crago Clark

5/1/03
Date

State of Ohio }
County of Warren } SS

On this 1st day of May, 2003, before me personally appeared Cynthia Monese Crago Clark, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



Linda Ruth Schroer
Notary Public/Witness
LINDA RUTH SCHROER
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO
MY COMMISSION EXPIRES DEC. 10, 2004

Michael Philip Clark
Michael Philip Clark

5/1/03
Date

State of Ohio }
County of Warren } SS

On this 1st day of May, 2003, before me personally appeared Michael Philip Clark, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



Linda Ruth Schroer
Notary Public/Witness
LINDA RUTH SCHROER
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO
MY COMMISSION EXPIRES DEC. 10, 2004

Jane Far-Jine Djung
Jane Far-Jine Djung

May 8, 2003
Date

State of Ohio }
County of Warren } SS

On this 8th day of May, 2003, before me personally appeared Jane Far-Jine Djung, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



Linda Ruth Schroer
Notary Public/Witness
LINDA RUTH SCHROER
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO
MY COMMISSION EXPIRES DEC. 10, 2004

Biswanath De
Biswanath (NMN) De

5/1/03
Date

State of Ohio }
County of Warren } SS

On this 1st day of May, 2003, before me personally appeared Biswanath (NMN) De, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



LINDA RUTH SCHROER
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO
MY COMMISSION EXPIRES DEC. 10, 2004

Linda Ruth Schroer
Notary Public/Witness

13

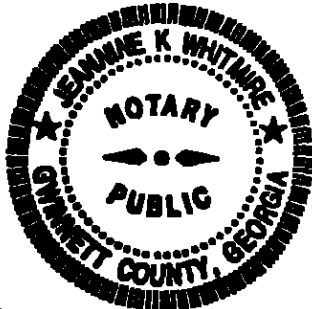
14

Michael George Natchus
Michael George Natchus

April 10, 2003
Date

State of Georgia }
County of Gwinnett } ss

On this 10th day of April, 2003, before me personally appeared Michael George Natchus, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



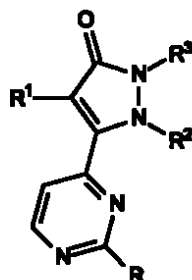
Jeanne K. Whitmore
Notary Public/Witness
Expires: Aug. 25, 2006

14
15

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos capaces de prevenir la liberación extracelular de
5 citocinas inflamatorias; dichos compuestos o sus formas enantioméricas y diasterioméricas o las sales farmacéuticamente aceptables de éstas, tienen la fórmula:

10



en donde R es una unidad éter o amino,
15 R¹ es fenilo sustituido,
cada unidad R² y R³ se selecciona independientemente del grupo formado por:

- a) hidrógeno; e
- b) hidrocarbilo C1-C10 sustituido o no
20 sustituido seleccionado del grupo formado por:
 - i) alquilo C1-C10 lineal, ramificado o cíclico;
 - ii) arilo C1-C10;
 - 25 iii) heterocíclico C1-C10; y
 - iv) heteroarilo C1-C10.

1,2-DIHIDROPIRAZOL-3-ONAS COMO MEDIADORES DE CITOCINAS

16

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a 1,2-dihidropirazol-3-onas que inhiben la liberación extracelular de citocinas inflamatorias, las cuales son responsables de una o más enfermedades en el ser humano o mamíferos superiores. La presente invención también se
10 refiere a las composiciones que comprenden dichas 1,2-dihidropirazol-3-onas y un método para prevenir, disminuir o de cualquier otra forma controlar las enzimas que se sabe son los componentes activos responsables de los trastornos descritos en la presente.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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

Se ha sugerido que estas citocinas pro-
25 inflamatorias son importantes mediadores en muchas

16
17

enfermedades o síndromes, incluyendo la artritis reumatoide, osteoartritis, inflamación intestinal, choque séptico, insuficiencia cardiopulmonar, enfermedad respiratoria aguda y caquexia, y por lo tanto son
5 responsables de la evolución y manifestación de trastornos en el ser humano.

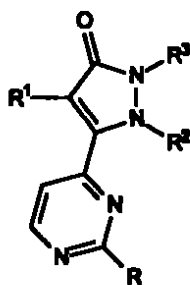
Por lo tanto, persiste la necesidad de compuestos y composiciones farmacéuticas que contengan compuestos capaces de bloquear, disminuir, controlar, mitigar o
10 impedir la liberación de citocinas de las células que las producen.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

15 La presente invención satisface las necesidades mencionadas, ya que sorprendentemente se ha descubierto que algunas pirazolonas bicíclicas y sus derivados son eficaces para inhibir la liberación de citocinas inflamatorias, por ejemplo la interleucina 1 (IL 1) y el
20 factor de necrosis tumoral (TNF) de las células, y de este modo prevenir, disminuir o controlar de cualquier otra forma las enzimas consideradas como los componentes activos responsables de las enfermedades que se describen en la presente.

25 El primer aspecto de la presente invención se refiere a compuestos, incluyendo sus formas enantioméricas y diastereoméricas y

las sales farmacéuticamente aceptables de éstas, los cuales tienen la fórmula:



en donde R es:

- 10 a) $-\text{O}[\text{CH}_2]_n\text{R}^4$; o
 b) $-\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b}$;

R^4 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido; heterocíclico sustituido o no sustituido; o heteroarilo sustituido o no sustituido; el
15 índice n es de 0 a 5;

cada R^{5a} y R^{5b} es independientemente:

- a) hidrógeno; o
 b) $-\text{C}(\text{R}^{6a}\text{R}^{6b})_m\text{R}^7$;

cada R^{6a} y R^{6b} es independientemente hidrógeno, $-\text{OR}^8$, -
20 $\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{CON}(\text{R}^8)_2$; alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineal, ramificado o cíclico y mezclas de éstos; R^7 es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; $-\text{OR}^8$, $-\text{N}(\text{R}^8)_2$, -
25 CO_2R^8 , $-\text{CON}(\text{R}^8)_2$; R^8 es hidrógeno, un catión soluble en

18
19
agua, alquilo C₁-C₄ o arilo sustituido o no sustituido; el índice m es de 0 a 5;

R¹ es fenilo sustituido;

cada unidad R² y R³ se selecciona independientemente del
5 grupo formado por:

a) hidrógeno; e

b) hidrocarbilo C₁-C₁₀ sustituido o no susituido
seleccionado del grupo formado por:

10 i) alquilo C₁-C₁₀ lineal, ramificado o
cíclico;

ii) arilo C₆-C₁₀;

iii) heterocíclico C₁-C₁₀;

iv) heteroarilo C₁-C₁₀.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a
15 composiciones farmacéuticas capaces de suministrar los
compuestos de la presente invención a un ser humano o
mamífero superior, las cuales comprenden:

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

b) uno o más excipientes farmacéuticamente
aceptables.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a
métodos para controlar una o más enfermedades o
25 trastornos de mamíferos mediados por citocinas
inflamatorias o moduladas por citocinas inflamatorias;

dicho método comprende el paso de administrar a un ser humano o mamífero superior una cantidad eficaz de una composición que incluye uno o más de los compuestos de conformidad con la presente invención.

5 Otro aspecto de la presente invención se refiere a las formas de los compuestos de la presente invención, las cuales en condiciones fisiológicas normales liberan los compuestos tal como se describe en la presente.

Estos y otros objetivos, características y
10 ventajas serán evidentes para las personas de habilidad ordinaria en la técnica a partir de la lectura de la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones adjuntas. Todos los porcentajes, relaciones y proporciones de la presente se expresan en peso a menos
15 que se especifique de cualquier otra forma. Todas las temperaturas se expresan en grados centígrados (°C) a menos que se especifique de cualquier otra forma. Las partes relevantes de todos los documentos citados se incorporan en la presente por su sola mención; la mención
20 de cualquier documento no debe interpretarse como admisión de que el mismo constituye una técnica anterior respecto de la presente invención.

30
21

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos capaces de mediar, controlar o de cualquier otra forma inhibir la liberación extracelular de ciertas citocinas, principalmente las citocinas inflamatorias; dichas citocinas desempeñan una función en la estimulación, causa o manifestación de una gran variedad de enfermedades, trastornos o síndromes.

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

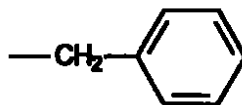
En la definición de "hidrocarbilo" se incluyen los anillos carbocíclicos aromáticos (arilo) y no aromáticos, cuyos ejemplos no limitativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexano, ciclohexenilo, cicloheptilo, biciclo-[0.1.1]-butilo, biciclo-[0.1.2]-pentilo, biciclo-[0.1.3]-hexilo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

21
22

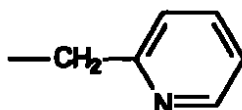
octilo (cariofilenilo), espiropentilo,
diciclopentanespiranilo, decalinilo, fenilo, bencilo,
naftilo, indenilo, 2H-indenilo, azulenilo, fenantrilo,
antrilo, fluorenilo, acenaftilenilo, 1,2,3,4-
5 tetrahidronaftalenilo y lo similar.

El término "heterociclo" incluye tanto los anillos
aromáticos (heteroarilo) como los no aromáticos
(heterocíclicos) cuyos ejemplos no limitativos incluyen:
pirrolilo, 2H-pirrolilo, 3H-pirrolilo, pirazolilo, 2H-
10 imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo,
isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 2H-piranilo,
4H-piranilo, 2H-piran-2-ona-ilo, piridinilo, piridazinilo,
pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, s-triazinilo, 4H-
1,2-oxazinilo, 2H-1,3-oxazinilo, 1,4-oxazinilo,
15 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,
20 quinoxalinilo, furanilo, tiofenilo, benzimidazolilo y lo
similar, cada uno de los cuales puede estar sustituido o
no sustituido.

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



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



10

El término "sustituido" se usa por toda la
especificación. En la presente descripción, el término
"sustituido" significa que "abarca fracciones o unidades
que pueden sustituir uno, dos o tres átomos de hidrógeno
15 de una fracción de hidrocarbilo. El término "sustituido"
también puede incluir la sustitución de átomos de
hidrógeno en dos carbonos adyacentes para formar una nueva
fracción o unidad. Por ejemplo, una unidad sustituida que
requiera la sustitución de un solo átomo de hidrógeno
20 incluye halógeno, hidroxilo y lo similar. Una sustitución
de dos átomos de hidrógeno incluye carbonilo, oximino y lo
similar. La sustitución de dos átomos de hidrógeno por dos
átomos de carbono adyacentes incluye el grupo epoxi y lo
similar. Una sustitución de tres hidrógenos incluye ciano
25 y lo similar. Una unidad epóxido es un ejemplo de una
unidad sustituida que requiere la sustitución de un átomo

23
24

de hidrógeno en carbonos adyacentes. En la presente especificación, el término "sustituido" se usa para indicar que una fracción hidrocarbilo, como anillos aromáticos, cadenas alquílicas, etc., puede tener uno o más átomos de hidrógeno sustituidos por un sustituyente. Cuando una fracción se describe como "sustituida", pueden estar sustituidos varios átomos de hidrógeno. Por ejemplo, el 4-hidroxifenilo es un "anillo carbocíclico aromático sustituido", (N,N-dimetil-5-amino)octilo es una "unidad alquilo C₈ sustituido", 3-guanidinopropilo es una "unidad alquilo C₃ sustituido" y 2-carboxipiridinilo es una "unidad heteroarilo sustituido". Los siguientes son ejemplos no limitativos de unidades que pueden ser los sustituyentes de los átomos de hidrógeno en una unidad hidrocarbilo que se describe como "sustituida".

- i) $-[C(R^{13})_2]_p(CH=CH)_qR^{13};$
- ii) $-[C(R^{13})_2]_pC(Z)R^{13};$
- iii) $-[C(R^{13})_2]_pC(Z)_2R^{13};$
- iv) $-[C(R^{13})_2]_pC(Z)CH=CH_2;$
- 20 v) $-[C(R^{13})_2]_pC(Z)N(R^{13})_2;$
- vi) $-[C(R^{13})_2]_pC(Z)NR^{13}N(R^{13})_2;$
- vii) $-[C(R^{13})_2]_pCN;$
- viii) $-[C(R^{13})_2]_pCNO;$
- ix) $-[C(R^{13})_2]_pCF_3, -[C(R^{13})_2]_pCCl_3, -[C(R^{13})_2]_pCBr_3;$
- 25 Z) $-[C(R^{13})_2]_pN(R^{13})_2;$

- 24
25
- xi) $-[C(R^{13})_2]_pNR^{13}CN;$
 - xii) $-[C(R^{13})_2]_pNR^{13}C(Z)R^{13};$
 - xiii) $-[C(R^{13})_2]_pNR^{13}C(Z)N(R^{13})_2;$
 - xiv) $-[C(R^{13})_2]_pNHN(R^{13})_2;$
 - 5 xv) $-[C(R^{13})_2]_pNHOR^{13};$
 - xvi) $-[C(R^{13})_2]_pNCS;$
 - xvii) $-[C(R^{13})_2]_pNO_2;$
 - xviii) $-[C(R^{13})_2]_pOR^{13};$
 - xix) $-[C(R^{13})_2]_pOCN;$
 - 10 xx) $-[C(R^{13})_2]_pOCF_3, -[C(R^{13})_2]_pOCCl_3, -[C(R^{13})_2]_pOCBr_3;$
 - xxi) $-[C(R^{13})_2]_pF, -[C(R^{13})_2]_pCl, -[C(R^{13})_2]_pBr, -$
 $[C(R^{13})_2]_pI, \text{ y mezclas de éstos;}$
 - xxii) $-[C(R^{13})_2]_pSCN;$
 - xxiii) $-[C(R^{13})_2]_pSO_3M;$
 - 15 xxiv) $-[C(R^{13})_2]_pOSO_3M;$
 - xxv) $-[C(R^{13})_2]_pSO_2N(R^{13})_2;$
 - xxvi) $-[C(R^{13})_2]_pSO_2R^{13};$
 - xxvii) $-[C(R^{13})_2]_pP(O)H_2;$
 - xxviii) $-[C(R^{13})_2]_pPO_2;$
 - 20 xxix) $-[C(R^{13})_2]_pP(O)(OH)_2;$
 - xxx) y mezclas de éstos;

en donde R^{13} es hidrógeno, alquilo C_1-C_{20} lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido, arilo C_6-C_{20} , alquilenarilo C_7-C_{20} y mezclas de éstos; M es hidrógeno o
 25 un catión formador de sales; Z es =O, =S, =NR¹³ y mezclas de éstos; p es de 0 a 12; y q es de 0 a 12. Cationes

25
26
formadores de sales adecuados incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, amonio y lo similar.

1,2-dihidropirazol-3-onas

5 La presente invención se refiere a 1,2-dihidropirazol-3-onas que inhiben la liberación extracelular de citocinas inflamatorias. Los compuestos de la presente invención comprenden tres elementos. El primero es la estructura cíclica básica de 1,2-
10 dihidropirazol-3-ona, la cual puede ser sustituida o no sustituida, como se describe más adelante, en los átomos de nitrógeno que comprenden la primera y segunda posiciones del sistema de anillos. El segundo elemento es el anillo de pirimidina de la quinta posición unida en la
15 cuarta posición del anillo de pirimidina y sustituido además en la segunda posición del anillo de pirimidina por un grupo éter o un grupo amino. El tercer elemento es un grupo fenilo sustituido en la cuarta posición de la estructura cíclica. La siguiente es una descripción de
20 los compuestos que comprenden la presente invención.

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

- a) un éter que tiene la fórmula $-O[CH_2]_nR^4$; o
- b) una unidad amino con la fórmula $-NR^{5a}R^{5b}$;

25 en donde R^4 es alquilo C_1-C_{10} lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido; arilo C_6-C_{10} sustituido o no

26

sustituído; heterocíclico C_1-C_{10} sustituido o no
sustituído; o heteroarilo C_1-C_{10} sustituido o no
sustituído; y el índice n es de 0 a 5.

Los siguientes son los distintos aspectos de las
5 unidades R de conformidad con la presente invención en
donde R es un éter que tiene la fórmula $-O[CH_2]_nR^4$. Sin
embargo, el formulador no está limitado por las
iteraciones y ejemplos que aquí se ilustran.

A) Las unidades R abarcan los éteres que tienen la
10 fórmula $-OR^4$ (el índice n es igual a 0) y R^4 es
arilo sustituido o no sustituido.

i) Una iteración de esta modalidad de la unidad
R comprende éteres que corresponden a la
fórmula $-OR^4$ y R^4 es arilo sustituido o no
15 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,
20 2,4-trifluorometil fenoxi y lo similar.

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

cianofenoxi, 3-cianofenoxi, 4-cianofenoxi, 4-
etilfenoxi y lo similar. 28

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

B) Las unidades R abarcan éteres que tienen la
fórmula $-OR^4$ (el índice n es igual a 0) y R^4 es
heteroarilo sustituido o no sustituido.

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

 ii) Una segunda iteración de esta modalidad de R
comprende éteres que corresponden a la
fórmula $-OR^4$ y R^4 es heteroarilo sustituido.
25 Esta iteración incluye los siguientes

28

ejemplos no limitativos: 2-aminopirimidin-4-ilo y lo similar.

29

C) Las unidades R abarcan éteres que tiene la fórmula $-OCH_2R^4$ (el índice n es igual a 1) y R^4 es arilo sustituido o no sustituido.

5 i) Una primera iteración de esta modalidad de R comprende éteres que corresponden a la fórmula $-OCH_2R^4$ y R^4 es heteroarilo sustituido o no sustituido. Esta iteración incluye los
10 siguientes ejemplos no limitativos: 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.

15 ii) En una segunda iteración de esta modalidad de R, R es un éter que tiene la fórmula $-OCH_2R^4$ y R^4 es un alquilenheteroaril-arilo sustituido o no sustituido. Esta iteración incluye los siguientes ejemplos no
20 limitativos: piridin-3-iletilo, (2-metil-2-piridin-3-il)etilo y lo similar.

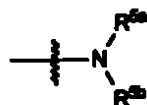
D) Las unidades R abarcan éteres que tiene la fórmula $-OR^4$ (el índice n es igual a 1) y R^4 es alquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido o una unidad
25 carbocíclica C_3-C_{10} .

21
30

- i) Una primera iteración de esta modalidad de R es un éter que tiene la fórmula $-OR^4$ y R^4 es alquilo C_1-C_4 lineal, ramificado o cíclico no sustituido. Esta iteración incluye los siguientes ejemplos no limitativos: metilo, etilo, isopropilo, (S)-1-metilpropilo y lo similar.
- 5
- ii) Una segunda iteración de esta modalidad de R es un éter que tiene la fórmula $-OR^4$ y R^4 es un alquilo C_1-C_4 lineal, ramificado o cíclico sustituido. Esta iteración incluye los siguientes ejemplos no limitativos: 2-metoxietilo, (S)-1-metil-3-metoxipropilo y lo similar.
- 10
- iii) Una tercera iteración de este aspecto de R es un éter que tiene la fórmula $-OR^4$ y R^4 una unidad carbocíclica C_3-C_{10} sustituida o no sustituida. Esta iteración incluye ciclopropilo, ciclopentilo, 2,5-dimetilciclopentilo, ciclohexilo, y lo similar.
- 15
- 20

Los siguientes son ejemplos no limitativos de los varios aspectos de las unidades R de conformidad con la presente invención en donde R comprende una unidad amino que tiene la fórmula:

25



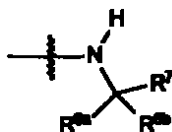
en donde cada R^{5a} y R^{5b} es independientemente:

a) hidrógeno; o

5 b) $-\text{[C(R}^{6a}\text{R}^{6b})]_m\text{R}^7$;

cada R^{6a} y R^{6b} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1 - C_4 lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido, $-\text{OR}^8$, $-\text{N(R}^8)_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{CON(R}^8)_2$; y mezclas de éstos; R^7 es hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 lineal, ramificado o
10 cíclico, sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; $-\text{OR}^8$, $-\text{N(R}^8)_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{CON(R}^8)_2$; R^8 es hidrógeno, un catión soluble en agua, alquilo C_1 - C_4 , o arilo sustituido o no
15 sustituido; y el índice m es de 0 a 5. Sin embargo, el formulador no está restringido a las siguientes iteraciones y ejemplos ilustrados.

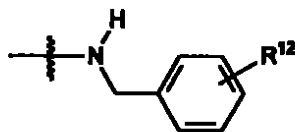
A) Las unidades R incluyen grupos amino racémicos en donde R^{5a} es hidrógeno, R^{6a} o R^{6b} es hidrógeno o
20 alquilo C_1 - C_4 y R^7 es arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; dichas unidades tienen la fórmula:



25

- 31
32
- i) Una primera iteración de este aspecto incluye unidades en donde cada R^{6a} y R^{6b} es hidrógeno y R^7 es arilo o arilo sustituido; dichas unidades tienen la fórmula:

5



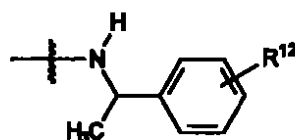
10

Ejemplos no limitativos de esta iteración incluyen bencilamino (4-fluorobencil)amino, (2-amino-bencil)amino, (2-metilbencil)amino, (4-metilbencil)amino, (4-metoxibencil)amino, (4-metanosulfonil)bencilamino y (4-propanosulfonil)bencilamino.

15

- ii) Una segunda iteración de este aspecto incluye unidades en donde una unidad R^{6a} y R^{6b} es hidrógeno y la otra es metilo y R^7 es arilo o arilo sustituido; dicha unidad tiene la fórmula:

20



25

Ejemplos no limitativos de esta iteración incluyen (α)-metilbencilamino y 1-(4-fluorofenil)-etilamino.

iii) Una tercera iteración de este aspecto incluye unidades en donde cada R^{6a} y R^{6b} es hidrógeno y R^7 es heteroarilo o heteroarilo sustituido. Ejemplos no limitativos de esta iteración incluyen (piridin-2-il)metilamino, (piridin-3-il)metilamino, (piridin-4-il)metilamino y (imidazol-2-il)metilamino.

B) Las unidades R incluyen grupos amino racémicos en donde R^{5a} es hidrógeno, R^{6a} o R^{6b} es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 , y R^7 es alquilo C_1-C_6 lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido; dichas unidades tienen la fórmula:



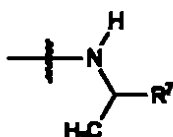
i) Una primera iteración de este aspecto incluye unidades en donde cada R^{6a} y R^{6b} es hidrógeno y R^7 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 lineal, ramificado o cíclico.



Ejemplos no limitativos de esta iteración incluyen metilamino, etilamino, propilamino, iso-butilamino y ciclopropilmetilamino.

- ii) Una segunda iteración de este aspecto incluye unidades en donde una unidad R^{6a} y R^{6b} es hidrógeno y la otra es metilo y R^7 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 lineal, ramificado o cíclico.

10



Ejemplos no limitativos de esta iteración incluyen isopropilamino y sec-butilamino.

15

- iii) Una tercera iteración de este aspecto incluye unidades en donde cada R^{6a} y R^{6b} es hidrógeno y R^7 es alquilo C_1-C_6 lineal, ramificado o cíclico. Ejemplos no limitativos de esta iteración incluyen 2-metoxietilamino y 2-metoxi-2-metil-propilamino.

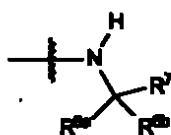
20

- iv) Una cuarta iteración de este aspecto incluye unidades en donde una unidad R^{6a} y R^{6b} es hidrógeno y la otra es metilo y R^7 es alquilo C_1-C_6 lineal, ramificado o cíclico sustituido. Ejemplos no limitativos de esta

25

iteración incluyen 1-metil-2-metoxi-etilamino y 1,2-dimetil-2-metoxietilamino.

- C) Las unidades R incluyen grupos amino racémicos en donde R^{5a} es hidrógeno, R^{6a} o R^{6b} es hidrógeno o $-CO_2R^8$; R^8 es hidrógeno o metilo; y R^7 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; dichas unidades tienen la fórmula:



15

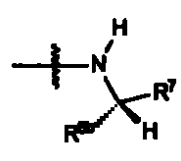
- i) Una primera iteración de este aspecto incluye unidades que se derivan de una unidad de alquilo que comprende aminoácidos y ésteres metílicos de aminoácidos. Ejemplos no limitativos de esta iteración incluyen carboximetilamino (de glicina), (carboximetil)-metilamino (de éster metílico de glicina) y 1-(carboxi)etilamino (de alanina).

- ii) Una segunda iteración de este aspecto incluye unidades que se derivan una unidad de arilo

25
36

sustituido o no sustituido que comprende aminoácidos y ésteres metílicos de aminoácidos. Ejemplos no limitativos incluyen (α)-carboxibencilamino (de fenilalanina) y 1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino (de tirosina).

D) Las unidades R incluyen grupos amino quirales en donde R^{5a} es hidrógeno, R^{6a} es hidrógeno, R^{6b} es alquilo C₁-C₄, y R⁷ es arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; dichas unidades tienen la fórmula:



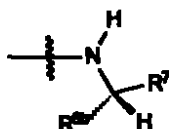
con la estereoquímica indicada.

i) Una primera iteración de este aspecto incluye unidades en donde R^{6b} es metilo y R⁷ es arilo o arilo sustituido. Ejemplos no limitativos de esta iteración incluyen (S)-(α)-metilbencilamino, (S)-1-metil-1-(4-fluorofenil)etilamino, (S)-1-metil-1-(2-aminofenil)etilamino, (S)-1-metil-1-(2-metilfenil)etilamino,

26
37
metilfenil)metilamino y (S)-1-metil-1-(4-metoxifenil)-metilamino.

ii) Una segunda iteración de este aspecto incluye unidades en donde R^{6b} es setilo o hidroxietilo y R^7 es arilo o arilo sustituido. Ejemplos no limitativos de esta iteración incluyen (S)-(α)-etilbencilamino, (S)-1-(4-fluorofenil)etilamino, (S)-1-(2-aminofenil)-etilamino, (S)-1-etil-1-(2-metilfenil)amino, (S)-1-(4-metilfenil)-etilamino, (S)-1-(4-metoxifenil)etilamino y (S)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietilamino.

E) Las unidades R incluyen grupos amino quirales en donde R^{5a} es hidrógeno, R^{6a} es hidrógeno, R^{6b} es alquilo C_1-C_4 y R^7 es alquilo C_1-C_6 lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido; dichas unidades tienen la fórmula:



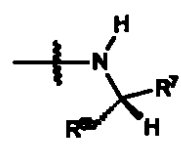
con la estereoquímica indicada.

i) Una primera iteración de este aspecto incluye unidades en donde R^{6b} es metilo y R^7 es alquilo C_1-C_6 lineal, ramificado o cíclico. Ejemplos no limitativos de esta iteración

incluyen (S)-1-metilpropilamino, (S)-1-metil-
1-metoxietilamino, (S)-1-metil-2-(S)-
metoxipropilamino, (S)-1,2-dimetil-2-
hidroxipropilamino y (S)-1,2-metil-2-
metoxipropilamino.

ii) Una segunda iteración de este aspecto incluye
unidades en donde R^{6b} es alquilo C₂-C₄ y R⁷ es
alquilo C₁-C₆ lineal, ramificado o cíclico.
Ejemplos no limitativos de esta iteración
incluyen (S)-1-etilpropilamino, (S)-1-etil-1-
metoxietilamino, (S)-1-etil-2-(S)-
metoxipropilamino y (S)-1-etil-2-metil-2-
metoxipropilamino.

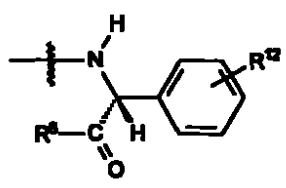
F) Las unidades R incluyen grupos amino quirales en
donde R^{5a} es hidrógeno, R^{6a} o R^{6b} es hidrógeno o -
CO₂R⁸; R⁸ es hidrógeno o metilo; y R⁷ es hidrógeno
o alquilo C₁-C₆ lineal, ramificado o cíclico,
sustituido o no sustituido, heterocíclico
sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no
sustituido, o heteroarilo sustituido o no
sustituido; dichas unidades tienen la fórmula:



con la estereoquímica indicada.

i) Una primera iteración de este aspecto incluye unidades R que se derivan de una unidad arilo que comprende aminoácidos y ésteres metílicos de aminoácidos; dichas unidades tienen la fórmula:

5



10

en donde R^8 es hidrógeno o metilo. Ejemplos no limitativos incluyen (S)-(α)-carboxibencilamino (la unidad R derivada de R L-fenilglicina).

15

ii) Una segunda iteración de este aspecto incluye unidades que se derivan de una unidad de alquilo sustituido o no sustituido que comprende aminoácidos y ésteres metílicos de aminoácidos.

20

Ejemplos no limitativos de esta iteración incluyen 1-(S)-(carboxi)etilamino (de L-alanina).

25

R^1 es fenilo sustituido. Las unidades pueden ser cualquier grupo "sustituyente" descrito anteriormente en la presente.

39
40

El primer aspecto de las unidades R^1 se relaciona con fenilo sustituido por halógeno, por ejemplo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 4-clorofenilo, y lo similar. Un segundo aspecto se relaciona con fenilo
5 sustituido por metilo, por ejemplo, 3-metilfenilo y 4-metilfenilo. Un tercer aspecto se relaciona con sustituyentes de anillo de trifluorometilo, cuyos ejemplos no limitativos incluyen 3-trifluorometilfenilo.

Cada unidad R^2 y R^3 se selecciona
10 independientemente de:

- a) hidrógeno; e
- b) hidrocarbilo C_1-C_{10} sustituido o no sustituido
seleccionado de:
 - i) alquilo C_1-C_{10} lineal, ramificado o
15 cíclico;
 - ii) arilo C_1-C_{10} ;
 - iii) heterocíclico C_1-C_{10} ;
 - iv) heteroarilo C_1-C_{10} .

Entre las definiciones de cíclico, alquilo, arilo,
20 heterocíclico y heteroarilo respecto de las unidades R^2 y R^3 de la presente invención, se incluyen los anillos formados a partir de grupos funcionales y los anillos unidos a la estructura cíclica básica de 1,2-dihidropirazol-3-ona por una unión. La unión generalmente es una o más unidades de
25 alquilenos. Estas unidades incluyen:

- a) $-(CH_2)_jR^9$;

40
41

- b) $-(CH_2)_jNR^{10a}R^{10b}$;
- c) $-(CH_2)_jCON(R^{11})_2$;
- d) $-(CH_2)_jOCON(R^{11})_2$;
- e) y mezclas de éstos;

5 en donde R^9 es una unidad de éter cíclico, entre los que se encuentran piranilo y furanilo; R^{10a} y R^{10b} o dos unidades de R^{11} se toman juntas para formar una unidad de heterocíclico o heteroarilo que comprende de 3 a 7 átomos; j es un índice de 0 a 5; y n es un índice de 0 a 5.

10 El primer aspecto de R^2 y R^3 se relaciona con la estructura cíclica de 1,2-dihidropirazol-3-ona en donde cada R^2 y R^3 es hidrógeno. Una iteración incluye los compuestos genéricos comprendidos por 4-(R^1)-5-[2-R-pirimidin-4-il]-1,2-dihidro-pirazol-3-ona.

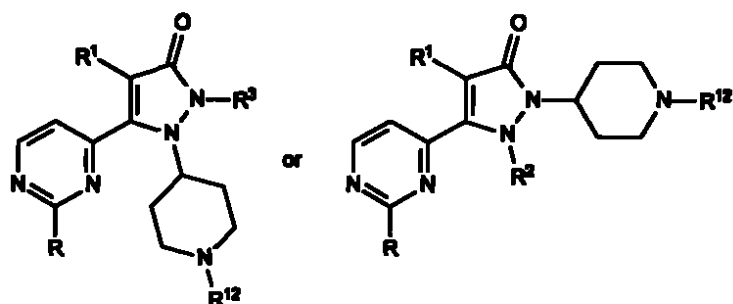
15 El segundo aspecto de R^2 y R^3 se relaciona con la estructura cíclica de 1,2-dihidropirazol-3-ona en donde R^2 es un anillo heteroacíclico sustituido o no sustituido y R^3 es una unidad de alquilo C_1-C_6 lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido. Una iteración
20 incluye los compuestos genéricos comprendidos por 1-(piperidín-4-il)-2-metil-4-(R^1)-5-[2-R-pirimidin-4-il]-1,2-dihidro-pirazol-3-ona.

El tercer aspecto de R^2 y R^3 se relaciona con la estructura cíclica de 1,2-dihidropirazol-3-ona en donde R^2
25 es una unidad de alquilo C_1-C_6 lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido y R^3 es un anillo

heterocíclico sustituido o no sustituido. Una iteración incluye los compuestos genéricos comprendidos por 1-metil-2-(piperidin-4-il)-4-(R¹)-5-[2-R-pirimidin-4-il]-1,2-dihidro-pirazol-3-ona.

5 Ejemplos no limitativos del segundo y tercer aspecto de las unidades de R² y R³ incluye los anillos sustituidos y no sustituidos, como las estructuras cíclicas que tienen la fórmula:

10



15

y R¹² es -[C(R¹³)₂]_pC(O)₂R¹³, cuyos ejemplos no limitativos incluyen -(CH₂)CO₂H, -(CH₂)CO₂CH₃, -[CH(CH₃)]CO₂H, -[CH(CH₃)]CO₂CH₃, -[C(CH₃)₂]CO₂H y -[C(CH₃)₂]CO₂CH₃ de las sales solubles en agua de los ácidos.

20 El cuarto aspecto de R² y R³ se relaciona con la estructura cíclica de 1,2-dihidropirazol-3-ona en donde cada R² y R³ es independientemente alquilo C₁-C₆. Una iteración de este aspecto se relaciona con anillos en donde las unidades de R² y R³ son iguales, entre las que
25 se encuentran los compuestos orgánicos 1,2-dimetil-4-(R¹)-5-[2-R-pirimidin-4-il]-1,2-dihidro-pirazol-3-ona y 1,2-

42
43

dietil-4-(R¹)-5-[2-R-pirimidin-4-il]-1,2-dihidro-pirazol-3-ona.

Sin embargo, otros aspectos no ejemplificados incluyen los compuestos, entre los que se encuentran los
5 que tienen las fórmulas genéricas 1-arilo sustituido-2-(piperidin-4-il)-4-(R¹)-5-[2-R-pirimidin-4-il]-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, 1-(morfolin-4-il)-2-(heteroaryl)-4-(R¹)-5-[2-R-pirimidin-4-il]-1,2-dihidro-pirazol-3-ona y 1-heteroaril-2-arilo sustituido-4-(R¹)-5-[2-R-pirimidin-4-il]-1,2-dihidro-pirazol-3-ona.
10

La selección de las unidades de R² y R³ y las combinaciones de éstas se relacionan directamente con las categorías descritas en adelante. Por ejemplo, los compuestos en donde cada R² y R³ es metilo, etilo u otro
15 alquilo inferior, se relacionan con los análogos de la categoría IV.

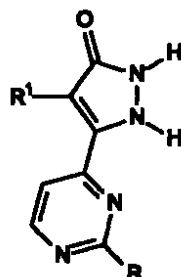
Los análogos (compuestos) de la presente invención se clasifican en varias categorías a fin de ayudar al formulador en la aplicación de una estrategia racional de
20 síntesis para la preparación de análogos que no se ejemplifican aquí de manera explícita. La clasificación en categorías no implica mayor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

25 Los análogos (compuestos) de la presente invención se obtienen convenientemente en forma de sal, por

43
44

ejemplo, la sal de trifluoroacetato, especialmente después de eliminar los grupos de protección con el ácido trifluoroacético como el último paso en su preparación. Sin embargo, el formulador puede neutralizar los análogos
5 o convertirlos en otra forma de sal sin cambiar la eficacia de los compuestos originales. Además, el formulador, si lo considera conveniente o práctico, preparará una pro-fármaco que liberará el compuesto (análogo) activo al ser captado por el huésped. Todas
10 estas variaciones se incluyen en la presente invención.

La primera categoría de compuestos inhibidores de la liberación de citocinas inflamatorias de conformidad con la presente invención es 4-R¹-sustituida-5-(2-R-sustituida-pirimidin-4-il)-1,2-dihidropirazol-3-onas que
15 tiene la estructura general con la fórmula:

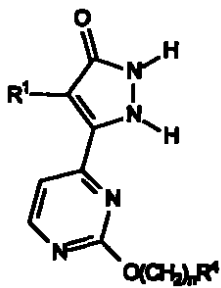


20

en donde el primer aspecto de la categoría I tiene la fórmula:

25

45 44



5

R¹ y R⁴ se describen en adelante en el Cuadro I. El índice n puede ser 0 ó 1.

CUADRO I

10

15

20

25

Núm.	R¹	R⁴
1	4-fluorofenilo	fenilo
2	4-fluorofenilo	2-fluorofenilo
3	4-fluorofenilo	3-fluorofenilo
4	4-fluorofenilo	4-fluorofenilo
5	4-fluorofenilo	2,6-difluorofenilo
6	4-fluorofenilo	2-cianofenilo
7	4-fluorofenilo	3-cianofenilo
8	4-fluorofenilo	2-trifluorometilfenilo
9	4-fluorofenilo	4-trifluorometilfenilo
10	4-fluorofenilo	N-metilpiperadin-4-ilo
11	4-fluorofenilo	4-metilfenilo
12	4-fluorofenilo	2,4-dimetilfenilo
13	4-fluorofenilo	3-N-acetilaminofenilo
14	4-fluorofenilo	piran-4-ilo
15	4-fluorofenilo	4-metoxifenilo
16	4-fluorofenilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo
17	2,4-difluorofenilo	fenilo
18	2,4-difluorofenilo	2-fluorofenilo
19	2,4-difluorofenilo	3-fluorofenilo
20	2,4-difluorofenilo	4-fluorofenilo
21	2,4-difluorofenilo	2,6-difluorofenilo
22	2,4-difluorofenilo	2-cianofenilo
23	2,4-difluorofenilo	3-cianofenilo
24	2,4-difluorofenilo	2-trifluorometilfenilo
25	2,4-difluorofenilo	4-trifluorometilfenilo
26	2,4-difluorofenilo	N-metilpiperadin-4-ilo
27	2,4-difluorofenilo	4-metilfenilo
28	2,4-difluorofenilo	2,4-dimetilfenilo

45

46

5

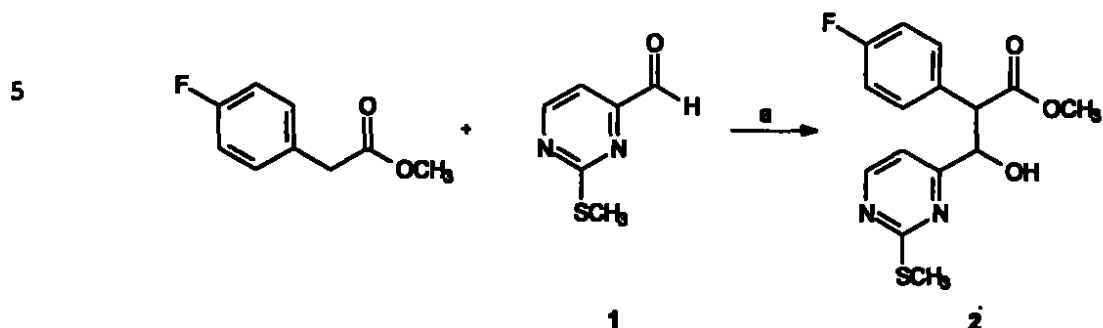
10

29	2,4-difluorofenilo	3-N-acetilaminofenilo
30	2,4-difluorofenilo	piran-4-ilo
31	2,4-difluorofenilo	4-metoxifenilo
32	2,4-difluorofenilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo
33	3-trifluorometilfenilo	fenilo
34	3-trifluorometilfenilo	2-fluorofenilo
35	3-trifluorometilfenilo	3-fluorofenilo
36	3-trifluorometilfenilo	4-fluorofenilo
37	3-trifluorometilfenilo	2,6-difluorofenilo
38	3-trifluorometilfenilo	2-cianofenilo
39	3-trifluorometilfenilo	3-cianofenilo
40	3-trifluorometilfenilo	2-trifluorometilfenilo
41	3-trifluorometilfenilo	4-trifluorometilfenilo
42	3-trifluorometilfenilo	N-metilpiperadln-4-ilo
43	3-trifluorometilfenilo	4-metilfenilo
44	3-trifluorometilfenilo	2,4-dimetilfenilo
45	3-trifluorometilfenilo	3-N-acetilaminofenilo
46	3-trifluorometilfenilo	piran-4-ilo
47	3-trifluorometilfenilo	4-metoxifenilo
48	3-trifluorometilfenilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo

Los análogos 1-48 son ejemplos no limitativos de análogos que comprenden el primer aspecto de la categoría I. Los análogos del primer aspecto de la categoría I se pueden preparar adecuadamente según el procedimiento descrito a continuación. En el siguiente ejemplo, R¹ es 4-fluorofenilo; sin embargo, el formulador puede sustituir adecuadamente cualquier materia prima compatible con este procedimiento, entre las que se encuentran, fenilacetato de metilo, 4-clorofenilacetato de metilo y 3-(trifluorometil)fenilacetato de metilo.

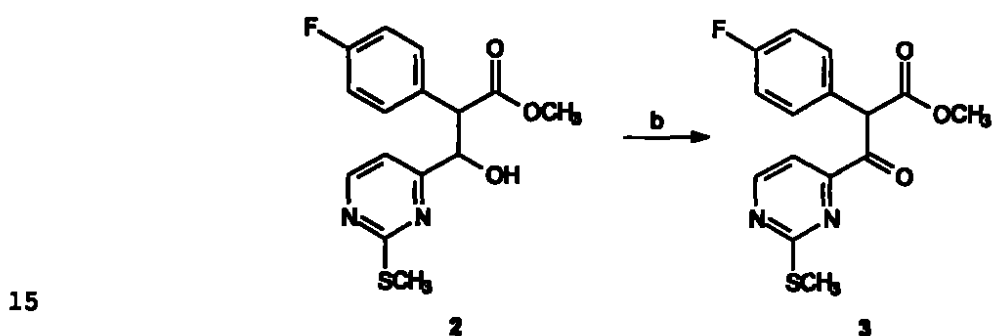
Diagrama I: Preparación del primer aspecto de la categoría I

46
47



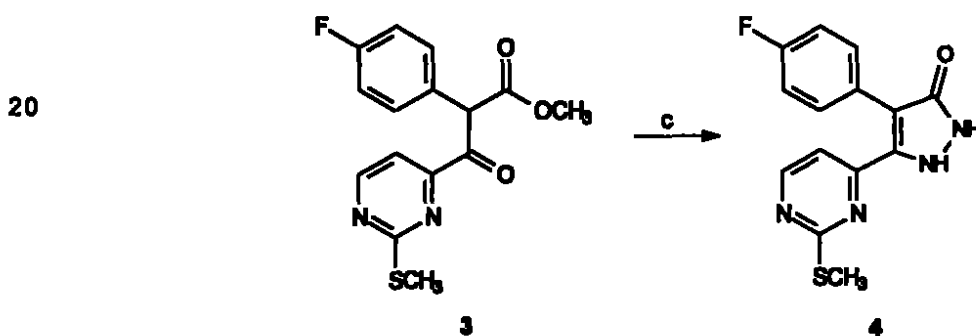
Reactivos y condiciones: (a) LDA, THF, -78 °C, 1 hora

10



15

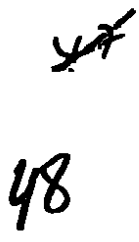
Reactivos y condiciones: (b) CrO₃, CH₂Cl₂, temperatura ambiente, 16 horas



20

Reactivos y condiciones: (c) H₂NNHC(O)NH₂, piridina, 90 °C, 12 horas

25



4

5

10



4

20

4-(4-fluorofenil)-5-[2-(fenoxi)pirimidin-4-il]-
1,2dihidropirazol-3-ona (6)

33

48
49

5 A un matraz de 3 bocas de 12 L bajo atmósfera
inerte se agregan N,N-dimetilformamida dimetilacetal (801
g) y piruvaldehído dimetilacetal (779 g). La mezcla se
calienta a reflujo durante 18 horas, tiempo durante el
10 cual la temperatura disminuye aproximadamente de 109 °C a
80 °C, aproximadamente. La solución se enfría y se agrega
metanol (4 L) para disolver el residuo crudo. Luego la
solución se enfría a 20 °C y se agrega tiourea (892 g, 11.7
moles). Después de que la mezcla se mantiene en agitación
15 durante aproximadamente 15 minutos, se agrega metóxido de
sodio (741 g, 13.7 moles) en 4 porciones iguales durante 1
hora, mientras que la temperatura de la solución se
mantiene en el rango de 18 - 28 °C. La mezcla se mantiene
en agitación durante 5 horas a temperatura ambiente, se
20 enfría a 20 °C, se agrega yoduro de metilo (2 kg) durante
1.25 horas y se mantiene la temperatura de reacción en el
rango de 17 - 29 °C. La agitación se mantiene durante 18
horas a temperatura ambiente. El metanol y el yoduro de
metilo sin reaccionar se eliminan al calentar la solución
25 a 35 °C a 40 torr y se obtienen aproximadamente 4.46 kg de
un residuo de color oscuro que se reparten entre 14 L de
agua y 5 L de acetato de etilo. La fracción acuosa se
extrae por segunda vez con acetato de etilo; las capas
orgánicas se combinan y se concentran al vacío hasta
obtener 685 g de un aceite que se purifica con sílice y se

49
50
producen 522 g de 4-dimetoximetil-2-metilsulfanil-pirimidina.

El dimetil acetal así obtenido se hidroliza para obtener el aldehído libre calentando a 60 °C durante 3 horas en HCl 1 M. La reacción de neutralización utilizando acetato de etilo para extraer el producto produce 347 g del producto crudo, el cual se purifica sobre sílice para producir 2-metilsulfanil-pirimidin-4-carbaldehído, 1.

10 **Preparación de éster metílico del ácido 2-(4-fluorofenil)-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-3-hidroxi**
propiónico (2): A una solución en frío (-78 °C) de diisopropilamida de litio (21.4 mL de solución 2M en THF, 42.8 mmoles) en THF (70 mL) se le agrega gota a gota una
15 solución de 4-fluorofenilacetato de metilo (6.0 g, 35.7 mmoles) en THF (30 mL). La solución se mantiene en agitación durante 1 hora a -78 °C y después se agrega gota a gota a la mezcla de reacción una solución de 2-metilsulfanil-pirimidin-4-carbaldehído, 1 (6.0 g, 39.3
20 mmoles) en THF (30 mL). La agitación se mantiene durante 45 minutos más a -78 °C y luego la reacción se interrumpe vertiendo la solución de reacción en una solución acuosa de NH₄Cl saturada. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinan, se secan (MgSO₄),
25 se filtran y se concentran al vacío. El residuo crudo se purifica con sílice (33 %EtOAc/hexanos) para producir

50
51

8.7 g (76 %) del producto deseado como mezcla (1:1) de diastereómeros. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (dd, $J = 4.5, 1.5$ Hz, 2H), 7.21-7.15 (m, 4H), 6.99 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.38 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H); ESI/MS: 276.1 (M+H).

Preparación de éster metílico del ácido 2-(4-fluorofenil)-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-3-oxo-propiónico (3): A una suspensión de CrO_3 en CH_2Cl_2 (300 mL) se le añade piridina. La mezcla se agita vigorosamente durante 1 hora a temperatura ambiente. Una solución del éster metílico del ácido 2-(4-fluorofenil)-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-3-hidroxipropiónico crudo, 2, preparado antes en CH_2Cl_2 (50 mL) se agrega gota a gota a la suspensión de cromo. La mezcla de reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluye con éter (1 L) y se filtra con una capa de Celite. El filtrado se concentra al vacío y el residuo resultante se purifica con sílice (25 % EtOAc/hexanos) y se obtienen 3.7 g (43 % de rendimiento) del producto deseado en forma de sólido amarillo. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.79 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.7, 5.4$ Hz, 2H), 7.10 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.97 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.63 (s, 3H); ESI/MS: 321.0 (M+H).

51
52

Preparación de 4-(4-fluorofenil)-5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

(4): Una solución de éster metílico del ácido 2-(4-fluorofenil)-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-3-oxo-propiónico, 3, (1 g, 3.7 mmol), semicarbazida HCl (0.653 g, 5.8 mmol) y piridina (10 mL) se calientan a 90 °C durante 12 horas. La solución luego se concentra al vacío para producir un residuo semisólido el cual se capta en metanol y el sólido resultante se elimina por filtración. El filtrado se concentra al vacío para producir el compuesto deseado en forma de sólido blanco, el cual se utiliza sin purificación adicional.

Preparación de 4-(4-fluorofenil)-5-(2-metanosulfonilpirimidin-4-il)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

(5): A una solución de 4-(4-fluorofenil)-5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona, 4, (3.0 g, 10 mmol) en THF: metanol (100 mL de una mezcla 1:1) se agrega gota a gota una solución de Oxone® (peroximonosulfato de potasio) (24.6 g, 40 mmol) en agua (100 mL). La reacción se mantiene en agitación 1 hora a temperatura ambiente, se diluye con NaHCO₃ acuoso y se extrae tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinan, se secan y se concentran al vacío para producir el producto crudo deseado, el cual se utiliza sin purificación adicional.

52
53

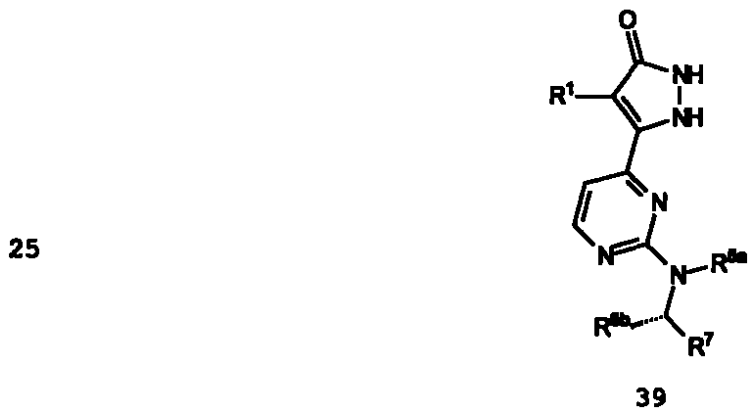
Preparación de 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(fenoxi)pirimidin-4-il]-1,2-dihidropirazol-3-ona (6): A una solución de fenol (0.66 g, 7.08 mmol) en THF (5 mL) se agrega NaH (0.24 g, 5.91 mmol) seguido de una solución de 4-(4-fluorofenil)-5-(2-metanosulfonilpirimidin-4-il)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona cruda, 5, preparada anteriormente (0.22 g, 0.67 mmol) en THF (2 mL). La mezcla de reacción se mantiene en agitación durante 1.5 horas a temperatura ambiente, se diluye con NaHCO₃ acuoso y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío para proporcionar el producto crudo que se purifica sobre sílice (100 % EtOAc, seguido por 10 % MeOH/EtOAc) para producir el producto deseado en forma de sólido amarillo.

Los siguientes son ejemplos no limitativos de los compuestos del primer aspecto de la categoría I que se pueden preparar según el procedimiento descrito anteriormente.

- 20 5-(2-fenoxipirimidin-4-il)-4-(4-fluorofenil)-1,2-dihidropirazol-3-ona;
- 5-[2-(2-hidroxifenoxi)pirimidin-4-il]-4-(4-fluorofenil)-1,2-dihidropirazol-3-ona;
- 5-[2-(4-hidroxifenoxi)pirimidin-4-il]-4-(4-fluorofenil)-1,2-dihidropirazol-3-ona;
- 25

- 5- [2- (2-*N*-acetilfenoxi)pirimidin-4-il]-4- (4-
fluorofenil)-1,2-dihidropirazol-3-ona;
5- [2- (3-*N*-acetilfenoxi)pirimidin-4-il]-4- (4-
fluorofenil)-1,2-dihidropirazol-3-ona;
5 5- [2- (2-cianofenoxi)pirimidin-4-il]-4- (4-
fluorofenil)-1,2-dihidropirazol-3-ona;
5- [2- (2-fluorofenoxi)pirimidin-4-il]-4- (4-
fluorofenil)-1,2-dihidropirazol-3-ona;
5- [2- (4-fluorofenoxi)pirimidin-4-il]-4- (4-
10 fluorofenil)-1,2-dihidropirazol-3-ona;
5- (2-benzoxipirimidin-4-il)-4- (4-fluorofenil)-1,2-
dihidropirazol-3-ona;
5- [2- (*S*)- (α-metilbenzoxi)pirimidin-4-il]-4- (4-
fluorofenil)-1,2-dihidropirazol-3-ona;
15 5- [2- (*R*)- (α-metilbenzoxi)pirimidin-4-il]-4- (4-
fluorofenil)-1,2-dihidropirazol-3-ona;

Un segundo aspecto de los compuestos inhibidores
de liberación de citocinas inflamatorias de la categoría
I de conformidad con la presente invención tiene la
20 estructura general que tiene la fórmula:



en donde R^1 , R^{5a} , R^{6b} y R^7 se describen en adelante en el
 Cuadro II. La estereoquímica indicada anteriormente está
 presente para los análogos del Cuadro II cuando R^{6b} o R^7
 no es hidrógeno. Sin embargo, los análogos que tienen la
 5 estereoquímica opuesta se incluyen igualmente dentro del
 alcance del segundo aspecto de la categoría II.

CUADRO II

Núm.	R^1	R^{5a}	R^{6b}	R^7
49	4-fluorofenilo	H	H	fenilo
50	4-fluorofenilo	H	H	4-fluorofenilo
51	4-fluorofenilo	H	H	2-aminofenilo
52	4-fluorofenilo	H	H	2-metilfenilo
53	4-fluorofenilo	H	H	4-metilfenilo
54	4-fluorofenilo	H	H	4-metoxifenilo
55	4-fluorofenilo	H	H	4-(propanosulfonil)fenilo
56	4-fluorofenilo	H	H	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo
57	4-fluorofenilo	H	H	piridin-2-ilo
58	4-fluorofenilo	H	H	piridin-3-ilo
59	4-fluorofenilo	H	metilo	fenilo
60	4-fluorofenilo	H	metilo	4-fluorofenilo
61	4-fluorofenilo	H	metilo	2-aminofenilo
62	4-fluorofenilo	H	metilo	2-metilfenilo
63	4-fluorofenilo	H	metilo	4-metilfenilo
64	4-fluorofenilo	H	metilo	4-metoxifenilo
65	4-fluorofenilo	H	metilo	4-(propanosulfonil)fenilo
66	4-fluorofenilo	H	metilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo
67	4-fluorofenilo	H	metilo	piridin-2-ilo
68	4-fluorofenilo	H	metilo	piridin-3-ilo
69	4-fluorofenilo	H	H	H
70	4-fluorofenilo	H	H	metilo
71	4-fluorofenilo	H	H	etilo
72	4-fluorofenilo	H	H	vinilo
73	4-fluorofenilo	H	H	ciclopropilo
74	4-fluorofenilo	H	H	ciclohexilo
75	4-fluorofenilo	H	H	metoximetilo
76	4-fluorofenilo	H	H	metoxietilo
77	4-fluorofenilo	H	H	1-hidroxí-1-metiletilo
78	4-fluorofenilo	H	H	-CO ₂ H
79	4-fluorofenilo	H	metilo	H

5

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

10

15

Utilizando intermediarios como el compuesto 5 como

20 punto de partida práctico, los análogos 49-108 y otros incluidos en la descripción de esta categoría se pueden preparar adecuadamente según el procedimiento descrito más adelante. En el siguiente ejemplo, R¹ es 4-fluorofenilo; sin embargo, el formulador puede sustituir

25 adecuadamente cualquier materia prima compatible con este procedimiento, como fenilacetato de metilo, 4-

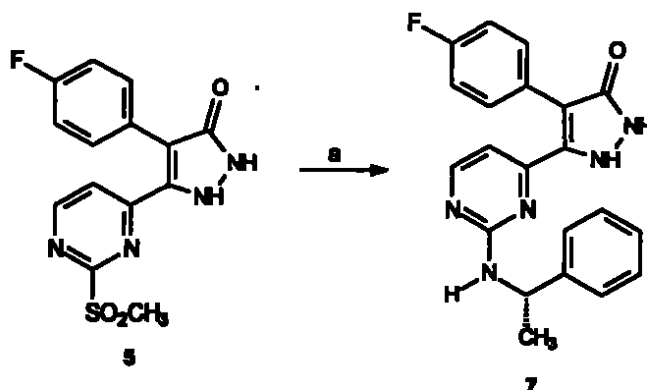
56
57
clorofenilacetato de metilo y
(trifluorometil)fenilacetato de metilo.

3-

Diagrama II: Preparación del segundo aspecto de la
categoría I

5

10



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

15

EJEMPLO 2

2-(4-fluorofenil)-3-[2-(S)-(1-feniletilamino)pirimidin-4-ilo]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona (7)

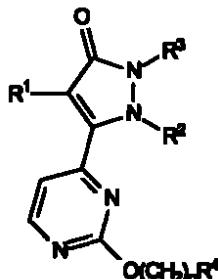
Preparación de 2-(4-fluorofenil)-3-[2-(S)-(1-feniletilamino)pirimidin-4-ilo]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona (7): 2-(4-fluorofenil)-3-(2-metanosulfonil-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona cruda, 5, preparada anteriormente (0.86 g, 2.3 mmol) y (S)-(-)-alpha-metilbencilamina (10.5 mL, 81.6 mmol) se disuelven en

57
58

tolueno (18 mL). La mezcla resultante se calienta a 140 °C durante 12 horas, se enfría a temperatura ambiente y el disolvente se elimina al vacío. El residuo resultante se purifica con sílice (EtOAc/hexanos, 1:1) para producir el producto esperado que es el análogo 59 de el Cuadro II. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 7H), 7.04 (ddd, J = 9.0, 6.9, 2.1 Hz, 2H), 6.39 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.68 (bd s, 1H), 5.10 (m, 1H), 3.97 (dt, J = 7.5, 7.5, 7.5 Hz, 2H), 2.45 (bd s, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.60 (d, J = 7.5 Hz, 3H); HRMS calculado para C₂₄H₂₂FN₅O (M + H)⁺ 416.1887; determinación: 416.1897.

La segunda categoría de compuestos inhibidores de la liberación de citocinas inflamatorias de conformidad con la presente invención son las 4-R¹-sustituido-5-(2-R-sustituido-pirimidin-4-il)-1,2-dihidropirazol-3-onas que tienen la estructura general con la fórmula:

20



en donde el primer aspecto de la categoría II incluye R² que comprende un anillo sustituido o no sustituido, R³ comprende una unidad de alquilo C₁-C₄ lineal, ramificado o

cíclico, y el índice n es 0, como se define en el Cuadro III en adelante.

CUADRO III

5	Núm.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
	109	4-fluorofenilo	piperidin-4-ilo	metilo	fenilo
	110	4-fluorofenilo	piperidin-4-ilo	metilo	2-hidroxifenilo
	111	4-fluorofenilo	piperidin-4-ilo	metilo	4-hidroxifenilo
	112	4-fluorofenilo	piperidin-4-ilo	metilo	2-N-acetilaminofenilo
	113	4-fluorofenilo	piperidin-4-ilo	metilo	3-N-acetilaminofenilo
10	114	4-fluorofenilo	piperidin-4-ilo	metilo	2-cianofenilo
	115	4-fluorofenilo	piperidin-4-ilo	metilo	4-fluorofenilo
	116	4-fluorofenilo	piperidin-4-ilo	metilo	bencilo
	117	4-fluorofenilo	piperidin-4-ilo	metilo	(S)- α -metilbencilo
	118	4-fluorofenilo	piperidin-4-ilo	metilo	(R)- α -metilbencilo
	119	4-fluorofenilo	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	fenilo
	120	4-fluorofenilo	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	2-hidroxifenilo
	121	4-fluorofenilo	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	4-hidroxifenilo
15	122	4-fluorofenilo	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	2-N-acetilaminofenilo
	123	4-fluorofenilo	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	3-N-acetilaminofenilo
	124	4-fluorofenilo	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	2-cianofenilo
	125	4-fluorofenilo	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	4-fluorofenilo
	126	4-fluorofenilo	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	bencilo
	127	4-fluorofenilo	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	(S)- α -metilbencilo
	128	4-fluorofenilo	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	(R)- α -metilbencilo
20	129	4-fluorofenilo	morfolin-4-ilo	metilo	fenilo
	130	4-fluorofenilo	morfolin-4-ilo	metilo	2-hidroxifenilo
	131	4-fluorofenilo	morfolin-4-ilo	metilo	4-hidroxifenilo
	132	4-fluorofenilo	morfolin-4-ilo	metilo	2-N-acetilaminofenilo
	133	4-fluorofenilo	morfolin-4-ilo	metilo	3-N-acetilaminofenilo
	134	4-fluorofenilo	morfolin-4-ilo	metilo	2-cianofenilo
25	135	4-fluorofenilo	morfolin-4-ilo	metilo	4-fluorofenilo
	136	4-fluorofenilo	morfolin-4-ilo	metilo	bencilo
	137	4-fluorofenilo	morfolin-4-ilo	metilo	(S)- α -metilbencilo
	138	4-fluorofenilo	morfolin-4-ilo	metilo	(R)- α -metilbencilo

57
60

5

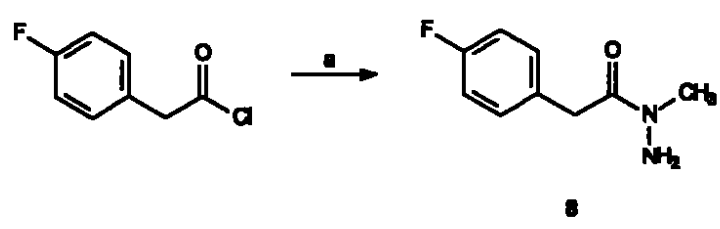
10

139	4-fluorofenilo	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	fenilo
140	4-fluorofenilo	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	2-hidroxifenilo
141	4-fluorofenilo	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	4-hidroxifenilo
142	4-fluorofenilo	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	2-N-acetilaminofenilo
143	4-fluorofenilo	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	3-N-acetilaminofenilo
144	4-fluorofenilo	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	2-cianofenilo
145	4-fluorofenilo	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	4-fluorofenilo
146	4-fluorofenilo	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	bencilo
147	4-fluorofenilo	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	(S)- α -metilbencilo
148	4-fluorofenilo	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	(R)- α -metilbencilo

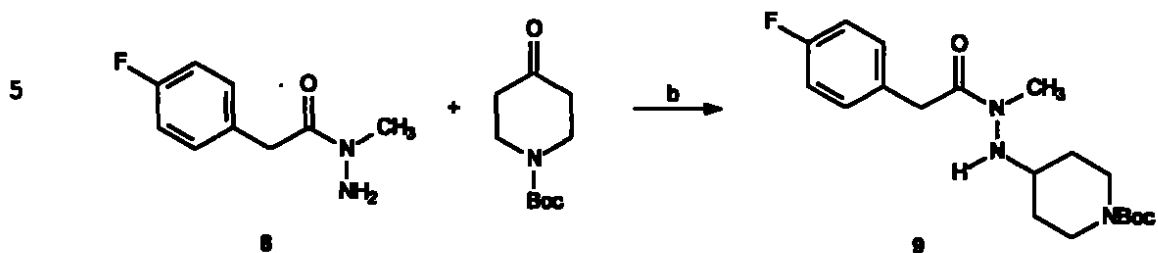
El siguiente es un ejemplo de la preparaci3n de
los compuestos incluidos en el primer aspecto de los
an3logos de la categor3a II de conformidad con la
presente invenci3n.

Diagrama III: Preparaci3n del primer aspecto de la
categor3a II

20

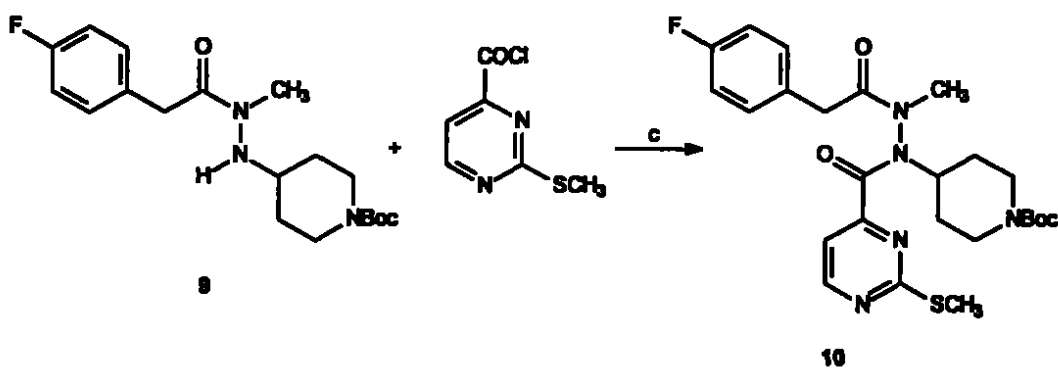


Reactivos y condiciones: (a) H_2NNHCH_3 , CH_2Cl_2 , -78°C a temperatura ambiente, 2 horas



Reactivos y condiciones: (b) i) reflujo 0.5 hr; ii) NaCNBH_3 , HCl , EtOH ; temperatura ambiente, 3 horas

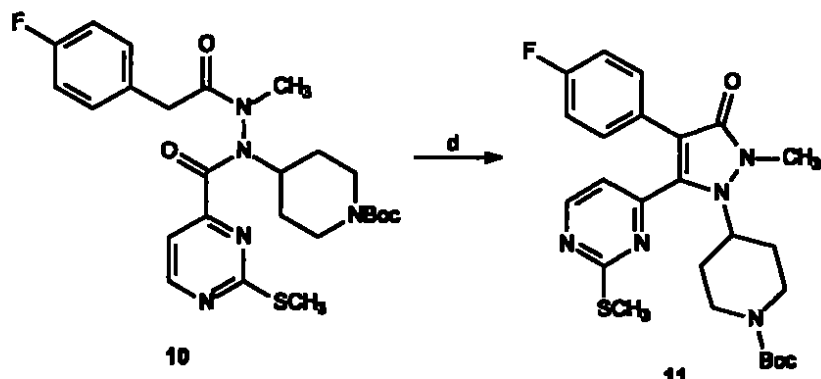
10



15

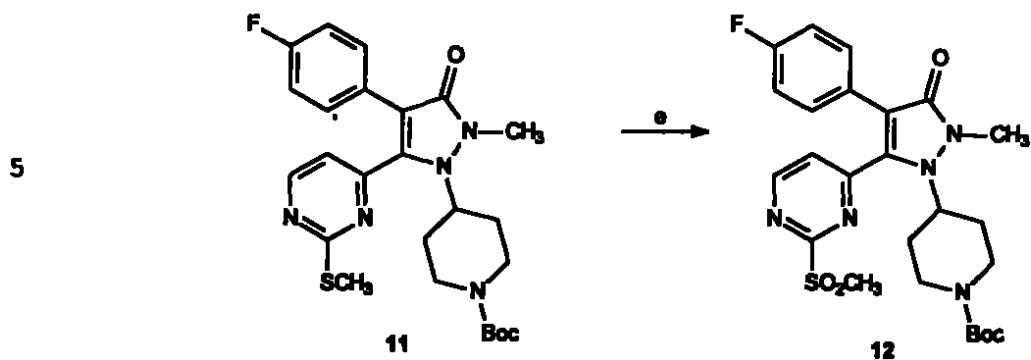
Reactivos y condiciones: (c) piridina, temperatura ambiente, 2 horas

20

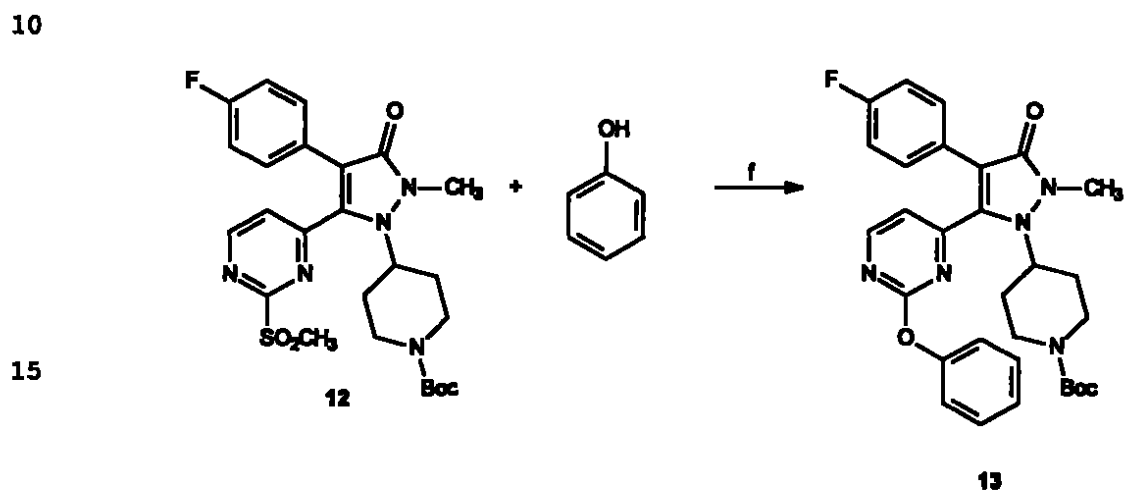


25

Reactivos y condiciones: (d) NaH, DMF, 0 °C, 1 hora



Reactivos y condiciones: (e) m-CPBA, CHCl₃, 0 °C, 5 minutos



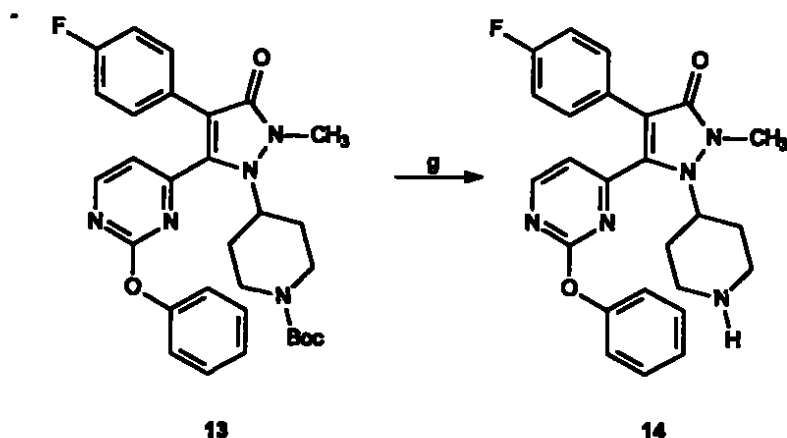
Reactivos y condiciones: (f) NaH, THF, temperatura ambiente, 14 horas

20

25

62
63

5



Reactivos y condiciones: (g) TFA, CH₂Cl₂, temperatura ambiente, 30 minutos

10

EJEMPLO 3

4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-1-piperidin-4-ilo-1,2-dihidro-pirazol-3-ona (14)

Preparación de N-metil-hidrazida del ácido (4-fluorofenil)-acético (8). A una solución agitada a -78 °C de metil hidrazina (11 mL, 208.5 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL) se agrega gota a gota una solución comercialmente disponible de cloruro de 4-fluorofenilacetilo (12 g, 69.5 mmol) en CH₂Cl₂ 200 mL. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a -78 °C y luego se calienta lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra bajo presión reducida para producir un aceite amarillo pálido. La purificación sobre sílice (EtOAc) produce 7.6 g (61 % de rendimiento) del producto deseado: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.23 (m,

63
64
2H), 6.99-6.92 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.190 (s, 2H), 3.11 (s, 3H); ESI/MS: 183,1 (M+H).

Preparación de éster tert-butilico del ácido 4-{N'-[2-(4-fluoro-fenil)-acetil]-N'-metil-hidrazino}-piperidina-1-carboxílico (9). A una solución agitada de N-metil-hidrazida del ácido (4-fluorofenil)-acético, 8, (2 g, 11 mmol) en etanol (20 mL) se agrega éster tert-butilico del ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (2.19 g, 11 mmol) comercialmente disponible. La mezcla de reacción se refluxe durante 30 minutos, luego se enfría a temperatura ambiente después de lo cual se agrega NaCNBH₃ (1.04 g, 16.5 mmol). El pH de la mezcla de reacción se ajusta a 3 aproximadamente con HCl concentrado y la mezcla de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se neutraliza con bicarbonato saturado CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secan, filtran y concentran al vacío. La purificación sobre sílice (EtOAc) produce 3,7 g (93 % de rendimiento) del producto deseado. ESI/MS: 366.3 (M+H).

20 **Preparación de éster tert-butilico del ácido 4-{N'-[2-(4-fluoro-fenil)-acetil]-N'-metil-N-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-carbonil)-hidrazino}-piperidina-1-carboxílico (10).** A una solución agitada de éster tert-butilico del ácido 4-{N'-[2-(4-fluoro-fenil)-acetil]-N'-metil-hidrazino}-piperidina-1-carboxílico, 9, 25 (3.7 g, 10.1 mmol) en piridina (10 mL) se agrega cloruro

64
65

de 2-métilsulfanil-pirimidin-4-carbonilo (2.9 g, 15.2 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas luego se diluye con 0.1 N de HCl y se extrae tres veces con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secan (MgSO₄), filtran y concentran al vacío. La purificación sobre sílice (EtOAc/ hexanes 1:1) produce 1.058 g (20 % de rendimiento) del producto deseado. ESI/MS: 518.2 (M+H).

Preparación de éster tert-butílico del ácido 4-[4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-pirazol-1-il]-piperidina-1-carboxílico (11). A una solución de éster tert-butílico del ácido 4-{N'-[2-(4-fluoro-fenil)-acetil]-N'-metil-N-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-carbonil)-hidrazino}-piperidina-1-carboxílico, 10, (1.058 g, 2.05 mmol) en DMF (2 mL) a 0 °C se agrega lentamente NaH (123 mg de una dispersión al 60 % en aceite mineral, 3.07 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a 0 °C y luego se extingue con 0.1 N de HCl. La capa acuosa se extrae tres veces con CH₂Cl₂ y las capas orgánicas combinadas se secan (MgSO₄), filtran y concentran al vacío. La purificación sobre sílice (20 % MeOH/ CHCl₃) produce 0.743 g (73 % de rendimiento) del producto deseado. ESI/MS: 500.2 (M+H).

Preparación de éster tert-butílico del ácido 4-[4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(2-metanosulfonil-pirimidin-4-

63
66
11)-3-oxo-2,3-dihidro-pirazol-1-il]-piperidina-1

carboxílico (12): A una solución de éster tert-butílico del ácido 4-[4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-pirazol-1-il]-piperidina-1 carboxílico, 11, (5.9 g, 12 mmol) en CHCl₃ (200 mL) a 0 °C se agrega ácido meta-cloroperbenzoico (4 g, 23.37 mmol). Después de agitar durante 5 minutos, se agrega bisulfito de sodio saturado (20 mL) y la mezcla de reacción se agita durante 5 minutos más. La fase acuosa se extrae tres veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas se lavan con bicarbonato de sodio saturado, se secan (MgSO₄), filtran y concentran al vacío. El material crudo se utiliza sin purificación adicional.

15 **Preparación de éster tert-butílico del ácido 4-[4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-pirazol-1-il]-piperidina-1 carboxílico (13):** A una solución de fenol (0.11 g, 1.16 mmol) en THF (5 mL) se agrega NaH (0.024 g de una dispersión al 60 % en aceite mineral, 0.58 mmol). Después de agitar durante 5 minutos a temperatura ambiente, una solución de éster tert-butílico del ácido 4-[4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(2-metanosulfonil-pirimidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-pirazol-1-il]-piperidina-1 carboxílico, 12, (0.154 g, 0.29 mmol) en THF (3 mL) se agrega de una vez. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 14 horas y se

66
67

neutraliza vertiéndola en una solución de NaHCO_3 saturada acuosa. La fase acuosa se extrae tres veces con CH_2Cl_2 , las fases orgánicas combinadas se lavan con bicarbonato de sodio saturado, se secan (MgSO_4), filtran y concentran al vacío. El residuo crudo fue utilizado sin purificación adicional en el siguiente paso.

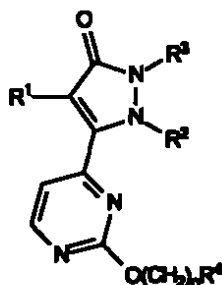
Preparación de 4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-1-piperidin-4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona (14): A una solución de éster *tert*-butilico del ácido 4-[4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-pirazol-1-il]-piperidina-1 carboxílico, **13**, (9 g, 15.7 mmol) en CH_2Cl_2 (90 mL) fue añadida 20 % TFA en CH_2Cl_2 . Después de agitar a temperatura ambiente durante 0,5 horas, la mezcla de reacción fue concentrada al vacío. La purificación con HPLC preparatorio proporcionó el producto deseado en forma de sal de trifluoroacetato. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ . 8.57 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 7.8$, 7.8 Hz, 2H), 7.31 (dd, $J = 7.5$, 7.5 Hz, 2H), 7.26-7.7.19 (m, 3H), 7.06 (dd, $J = 8.7$, 8.7 Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.33 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 1.73 (m, 2H). HRMS calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_2$ ($M + H$) $^+$ 446,1992; determinación: 446.1971.

Ejemplos no limitativos de otros compuestos que comprenden el primer aspecto de la categoría II incluyen:

4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-1-(N-metil)piperidin-4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;

4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-1-bencil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona; y
4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-[2-(2-fluorofenoxi)pirimidin-4-il]-1-piperidin-4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona.

El segundo aspecto de los compuestos inhibidores de la liberación de citocinas inflamatorias de la categoría II de conformidad con la presente invención son las 4-R¹-sustituido-5-(2-R-sustituido-pirimidin-4-il)-1,2-dihidropirazol-3-onas que tienen la estructura general con la fórmula:



en donde R² comprende una unidad de alquilo inferior, R³ comprende un anillo sustituido o no sustituido y el índice n es 0, como se define en el Cuadro IV en adelante.

69

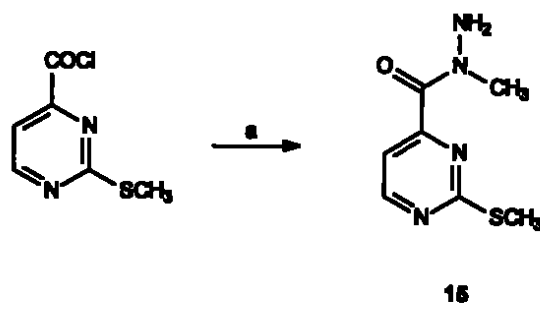
CUADRO IV

Núm.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	
5	149	4-fluorofenilo	metilo	piperidin-4-ilo	fenilo
	150	4-fluorofenilo	metilo	piperidin-4-ilo	2-hidroxifenilo
	151	4-fluorofenilo	metilo	piperidin-4-ilo	4-hidroxifenilo
	152	4-fluorofenilo	metilo	piperidin-4-ilo	2-N-acetilaminofenilo
	153	4-fluorofenilo	metilo	piperidin-4-ilo	3-N-acetilaminofenilo
	154	4-fluorofenilo	metilo	piperidin-4-ilo	2-cianofenilo
	155	4-fluorofenilo	metilo	piperidin-4-ilo	4-fluorofenilo
	156	4-fluorofenilo	metilo	piperidin-4-ilo	bencilo
	157	4-fluorofenilo	metilo	piperidin-4-ilo	(S)-α-metilbencilo
	158	4-fluorofenilo	metilo	piperidin-4-ilo	(R)-α-metilbencilo
10	159	4-fluorofenilo	metilo	N-metilpiperidin-4-ilo	fenilo
	160	4-fluorofenilo	metilo	N-metilpiperidin-4-ilo	2-hidroxifenilo
	161	4-fluorofenilo	metilo	N-metilpiperidin-4-ilo	4-hidroxifenilo
	162	4-fluorofenilo	metilo	N-metilpiperidin-4-ilo	2-N-acetilaminofenilo
	163	4-fluorofenilo	metilo	N-metilpiperidin-4-ilo	3-N-acetilaminofenilo
15	164	4-fluorofenilo	metilo	N-metilpiperidin-4-ilo	2-cianofenilo
	165	4-fluorofenilo	metilo	N-metilpiperidin-4-ilo	4-fluorofenilo
	166	4-fluorofenilo	metilo	N-metilpiperidin-4-ilo	bencilo
	167	4-fluorofenilo	metilo	N-metilpiperidin-4-ilo	(S)-α-metilbencilo
	168	4-fluorofenilo	metilo	N-metilpiperidin-4-ilo	(R)-α-metilbencilo
20	169	4-fluorofenilo	metilo	morfolin-4-ilo	fenilo
	170	4-fluorofenilo	metilo	morfolin-4-ilo	2-hidroxifenilo
	171	4-fluorofenilo	metilo	morfolin-4-ilo	4-hidroxifenilo
	172	4-fluorofenilo	metilo	morfolin-4-ilo	2-N-acetilaminofenilo
	173	4-fluorofenilo	metilo	morfolin-4-ilo	3-N-acetilaminofenilo
	174	4-fluorofenilo	metilo	morfolin-4-ilo	2-cianofenilo
	175	4-fluorofenilo	metilo	morfolin-4-ilo	4-fluorofenilo
	176	4-fluorofenilo	metilo	morfolin-4-ilo	bencilo
	177	4-fluorofenilo	metilo	morfolin-4-ilo	(S)-α-metilbencilo
	178	4-fluorofenilo	metilo	morfolin-4-ilo	(R)-α-metilbencilo
25	179	4-fluorofenilo	metilo	N-acetilpiperidin-4-ilo	fenilo
	180	4-fluorofenilo	metilo	N-acetilpiperidin-4-ilo	2-hidroxifenilo
	181	4-fluorofenilo	metilo	N-acetilpiperidin-4-ilo	4-hidroxifenilo
	182	4-fluorofenilo	metilo	N-acetilpiperidin-4-ilo	2-N-acetilaminofenilo

183	4-fluorofenilo	metilo	N-acetilpiperidin-4-ilo	3-N-acetilaminofenilo
184	4-fluorofenilo	metilo	N-acetilpiperidin-4-ilo	2-cianofenilo
185	4-fluorofenilo	metilo	N-acetilpiperidin-4-ilo	4-fluorofenilo
186	4-fluorofenilo	metilo	N-acetilpiperidin-4-ilo	bencilo
187	4-fluorofenilo	metilo	N-acetilpiperidin-4-ilo	(S)-α-metilbencilo
188	4-fluorofenilo	metilo	N-acetilpiperidin-4-ilo	(R)-α-metilbencilo

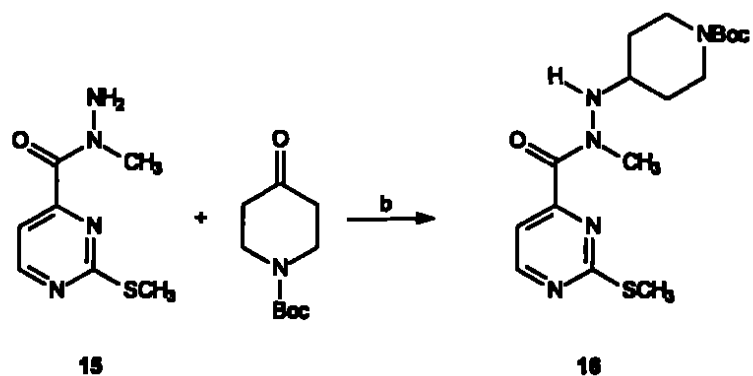
El siguiente es un ejemplo de la preparación de los compuestos incluidos en el segundo aspecto de los análogos de la categoría II de conformidad con la presente invención.

Diagrama IV: Preparación del segundo aspecto de la categoría II



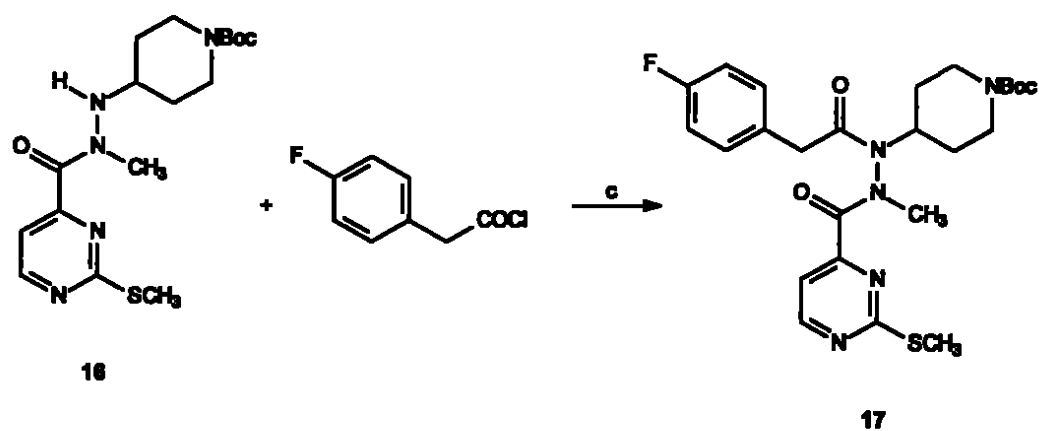
Reactivos y condiciones: (a) H₂NNHCH₃, CH₂Cl₂, -78 °C a temperatura ambiente, 2 horas

5



Reactivos y condiciones: (b) i) reflujo 0.5 horas; ii) NaCNBH_3 , HCl , EtOH ; temperatura ambiente, 3 horas

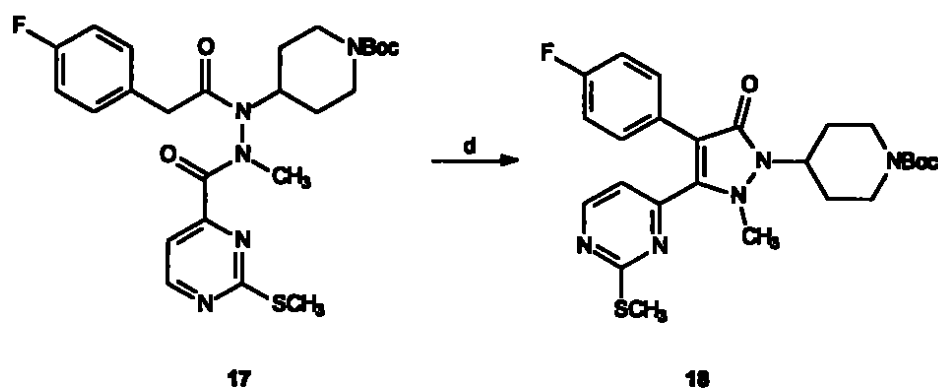
10



15

Reactivos y condiciones: (c) piridina, temperatura ambiente, 2 horas.

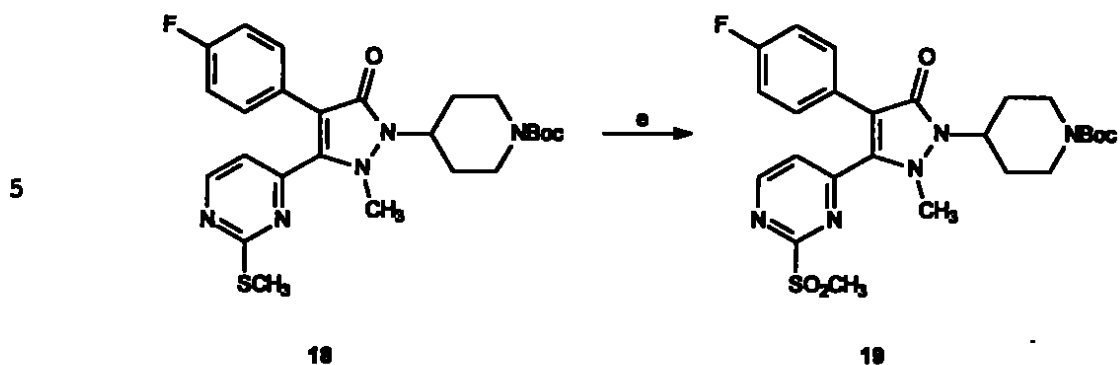
20



25

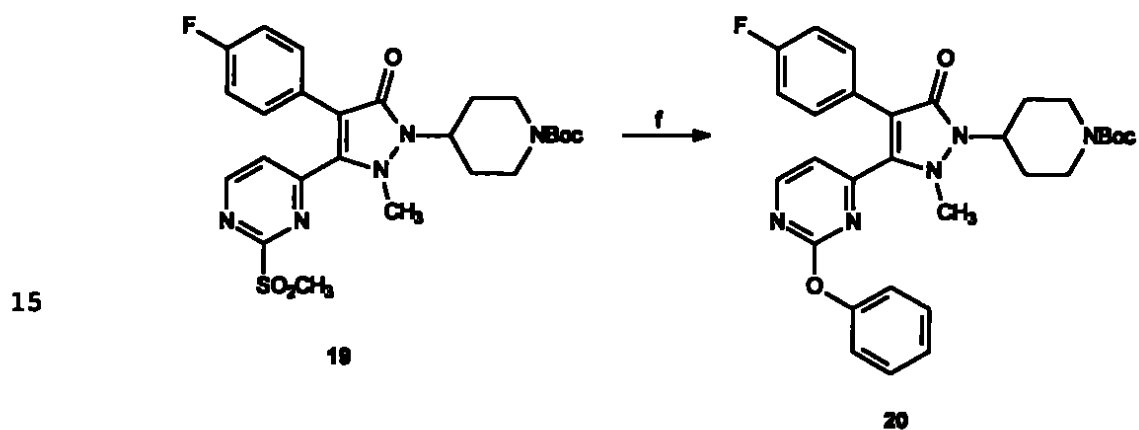
34
72

Reactivos y condiciones: (d) NaH, DMF, 0 °C, 1 hora



Reactivos y condiciones: (e) m-CPBA, CHCl₃, 0 °C, 5 minutos

10



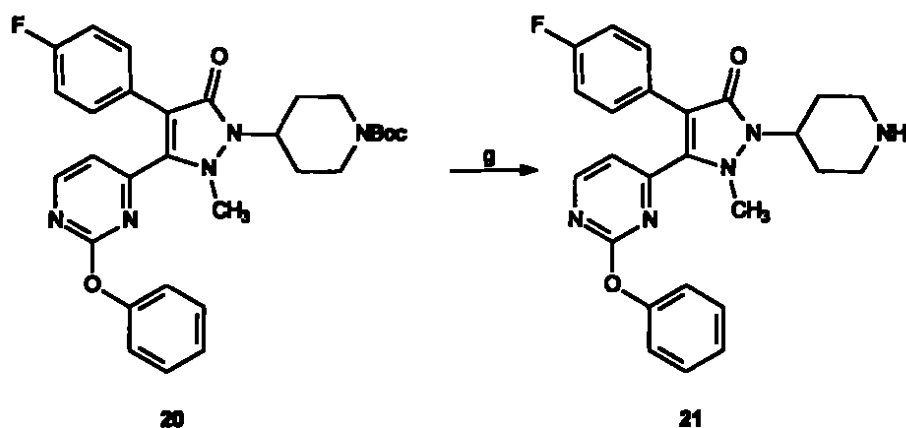
Reactivos y condiciones: (f) fenol, NaH, THF, temperatura ambiente, 14 horas

20

25

72
73

5



Reactivos y condiciones: (g) TFA, CH₂Cl₂, temperatura ambiente, 30 minutos

10

EJEMPLO 4

4-(4-fluorofenil)-2-piperidin-4-ilo-5-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-1-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona (21)

Preparación de N-metil-hidrazida del ácido 2-metilsulfanil-pirimidin-4-carboxílico (15): A una solución agitada a -78 °C de metilhidrazina (17 mL, 318 mmol) en CH₂Cl₂ (500 mL) se agrega gota a gota una solución de cloruro de 2-metilsulfanil-pirimidin-4-carbonilo (20 g, 106 mmol) en CH₂Cl₂ (500 mL). La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a -78 °C y luego se calienta lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida para producir un aceite morado. La purificación sobre sílice (EtOAc/hexanes 1:1) produce 6.98 g (33 % de rendimiento) del compuesto deseado. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.69-8.64 (m,

1H), 7.35-7.08 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 2.59 (s, 3H); ESI/MS: 199.1 (M+H).

Preparación de éster tert-butilico del ácido 4-[N'-metil-N'-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-carbonil)-

5 **hidrazino]-piperidina-1-carboxílico (16).** A una solución agitada de N-metil-hidrazida del ácido 2-metilsulfanil-pirimidin-4-carboxílico, 15, (15 g, 75.8 mmol) en etanol (60 mL) se agrega éster tert-butilico del ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (15.1 g, 75.8 mmol). La mezcla
10 de reacción se refluje durante 1.5 horas, se enfría a temperatura ambiente y se agrega NaCNBH₃ (7.14 g, 113.7 mmol). El pH de la mezcla de reacción se ajusta a 3 con HCl concentrado y la mezcla de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se neutraliza
15 con bicarbonato saturado CH₂Cl₂ y las capas orgánicas combinadas se secan (MgSO₄), filtran y concentran al vacío. La purificación sobre sílice (EtOAc) produce 19.7 g (68 % de rendimiento) del producto deseado. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (q, J = 2.9 Hz, 1H), 7.36-7.27 (m, 1H),
20 4.16 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.97-3.78 (m, 2H), 3.37 (d, J = 16 Hz, 3H), 2.91-2.79 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.93-1.89 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 2H), 1.48 (d, J = 8 Hz), 9H); ESI/MS: 382.3 (M+H).

Preparación de éster tert-butilico del ácido 4-{N-[2-(4-fluoro-fenil)-acetil]-N'-metil-N'-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-carbonil)-hidrazino]-piperidina-1-carboxílico

25

74
75

(17). A una solución agitada a 0°C de éster tert-butílico del ácido 4-[N'-metil-N'-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-carbonil)-hidrazino]-piperidina-1-carboxílico, 16, (19.8 g, 51.7 mmol) en piridina (25 mL) se agrega cloruro de (4-fluorofenil)acetilo (10 g, 57.9 mmol). La mezcla de reacción se calienta lentamente a temperatura ambiente y luego se agita durante 2 horas. La mezcla de reacción luego se concentra al vacío. La purificación sobre sílice (100 % EtOAc) produce 42 g del producto deseado: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.80-8.70 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 1H), 7.29-7.18 (m, 2H), 7.07-6.94 (m, 2H), 4.24-4.10 (m, 3H), 3.82-3.59 (m, 2H), 3.33 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 2.88-2.67 (m, 2H), 2.60 (d, J = 18.6 Hz, 3H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 2H), 1.48 (d, J = 4.0 Hz, 9H); ESI/MS: 518.2 (M+H).

Preparación de éster tert-butílico del ácido 4-[4-(4-fluorofenil)-2-metil-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-5-oxo-2,5-dihidro-pirazol-1-il]-piperidina-1-carboxílico (18). A una solución a 0°C de éster tert-butílico del ácido 4-(N-[2-(4-fluoro-fenil)-acetil]-N'-metil-N'-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-carbonil)-hidrazino)-piperidina-1-carboxílico, 17, (26.7 g, 51.7 mmol) en DMF (50 mL) se agrega lentamente NaH (3.1 g de una dispersión al 60 % en aceite mineral, 77.55 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 0.5 horas a 0 °C y luego se extingue con 1.0 N HCl. La capa acuosa se extrae

75
76

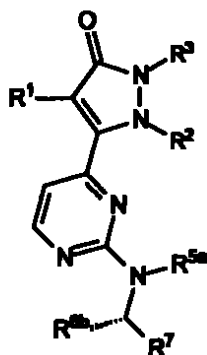
tres veces con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secan (MgSO₄), filtran y concentran al vacío. La purificación sobre sílice (100 % EtOAc) produce 12 g (45 % de rendimiento) del producto deseado: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.42-4.32 (m, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.88 (t, 12.8 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.79-2.39 (m, 2H), 1.94 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H); ESI/MS: 500.3 (M+H).

Los mismos procedimientos que se utilizan para convertir el compuesto 11 al compuesto análogo 14 tal como se representa en el diagrama III, se pueden utilizar para la conversión del compuesto 18 al compuesto análogo 21 en el diagrama IV.

4-(4-fluorofenil)-1-metil-5-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-2-piperidin-4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona sal del ácido trifluoroacético (21): ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD). δ. 8.64 (dd, J = 5.4, 2.1 Hz, 1H), 7.44-7.05 (m, 10H), 4.61-4.47 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.39 (bs, 3H), 3.21-3.13 (m, 2H), 2.89-2.78 (m, 2H), 2.09 (m, 2H). HRMS calculado para C₂₅H₂₄FN₅O₂ (M + H)⁺ 446.1992; determinación: 446.2013.

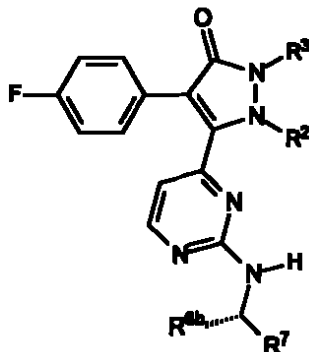
Los compuestos que comprenden los análogos de la categoría III de la presente invención tienen la fórmula:

5



en donde los compuestos que comprenden el primer aspecto de la categoría III tienen la fórmula:

10



15

en donde R³ es alquilo C₁-C₄, R⁷ es arilo y R², R³, R^{6b} y R⁷ se describen en adelante en el Cuadro V. Los análogos descritos aquí tienen la estereoquímica indicada cuando R^{6b} no es hidrógeno.

CUADRO V

25

Núm.	R ⁴	R ⁵	R ^{6a}	R ⁷
189	piperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	fenilo
190	piperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	4-fluorofenilo
191	piperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	2-aminofenilo
192	piperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	2-metilfenilo
193	piperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	4-metilfenilo
194	piperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	4-metoxifenilo

77

78

5	195	piperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	4- (propanosulfonil) fenilo
	196	piperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo
	197	piperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	piridin-2-ilo
	198	piperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	piridin-3-ilo
	199	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	fenilo
10	200	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	4-fluorofenilo
	201	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	2-aminofenilo
	202	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	2-metilfenilo
	203	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	4-metilfenilo
	204	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	4-metoxifenilo
15	205	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	4- (propanosulfonil) fenilo
	206	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo
	207	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	piridin-2-ilo
	208	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	piridin-3-ilo
	209	morfolin-4-ilo	metilo	hidrógeno	fenilo
20	210	morfolin-4-ilo	metilo	hidrógeno	4-fluorofenilo
	211	morfolin-4-ilo	metilo	hidrógeno	2-aminofenilo
	212	morfolin-4-ilo	metilo	hidrógeno	2-metilfenilo
	213	morfolin-4-ilo	metilo	hidrógeno	4-metilfenilo
	214	morfolin-4-ilo	metilo	hidrógeno	4-metoxifenilo
25	215	morfolin-4-ilo	metilo	hidrógeno	4- (propanosulfonil) fenilo
	216	morfolin-4-ilo	metilo	hidrógeno	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo
	217	morfolin-4-ilo	metilo	hidrógeno	piridin-2-ilo
	218	morfolin-4-ilo	metilo	hidrógeno	piridin-3-ilo
	219	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	fenilo
	220	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	4-fluorofenilo
	221	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	2-aminofenilo
	222	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	2-metilfenilo
	223	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	4-metilfenilo
	224	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	4-metoxifenilo
	225	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	4- (propanosulfonil) fenilo
	226	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo

5	227	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	piridin-2-ilo
	228	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	piridin-3-ilo
	229	piperidin-4-ilo	metilo	metilo	fenilo
	230	piperidin-4-ilo	metilo	metilo	4-fluorofenilo
	231	piperidin-4-ilo	metilo	metilo	2-aminofenilo
10	232	piperidin-4-ilo	metilo	metilo	2-metilfenilo
	233	piperidin-4-ilo	metilo	metilo	4-metilfenilo
	234	piperidin-4-ilo	metilo	metilo	4-metoxifenilo
	235	piperidin-4-ilo	metilo	metilo	4-(propanosulfonil) fenilo
	236	piperidin-4-ilo	metilo	metilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo
15	237	piperidin-4-ilo	metilo	metilo	piridin-2-ilo
	238	piperidin-4-ilo	metilo	metilo	piridin-3-ilo
	239	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	metilo	fenilo
	240	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	metilo	4-fluorofenilo
	241	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	metilo	2-aminofenilo
20	242	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	metilo	2-metilfenilo
	243	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	metilo	4-metilfenilo
	244	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	metilo	4-metoxifenilo
	245	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	metilo	4-(propanosulfonil) fenilo
	246	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	metilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo
25	247	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	metilo	piridin-2-ilo
	248	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	metilo	piridin-3-ilo
	249	morfolin-4-ilo	metilo	metilo	fenilo
	250	morfolin-4-ilo	metilo	metilo	4-fluorofenilo
	251	morfolin-4-ilo	metilo	metilo	2-aminofenilo
	252	morfolin-4-ilo	metilo	metilo	2-metilfenilo
	253	morfolin-4-ilo	metilo	metilo	4-metilfenilo
	254	morfolin-4-ilo	metilo	metilo	4-metoxifenilo
	255	morfolin-4-ilo	metilo	metilo	4-(propanosulfonil) fenilo
	256	morfolin-4-ilo	metilo	metilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo
	257	morfolin-4-ilo	metilo	metilo	piridin-2-ilo
	258	morfolin-4-ilo	metilo	metilo	piridin-3-ilo
	259	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	metilo	fenilo
	260	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	metilo	4-fluorofenilo
	261	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	metilo	2-aminofenilo

5

10

262	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	metilo	2-metilfenilo
263	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	metilo	4-metilfenilo
264	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	metilo	4-metoxifenilo
265	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	metilo	4-(propanosulfonil) fenilo
266	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	metilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo
267	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	metilo	piridin-2-ilo
268	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	metilo	piridin-3-ilo

15

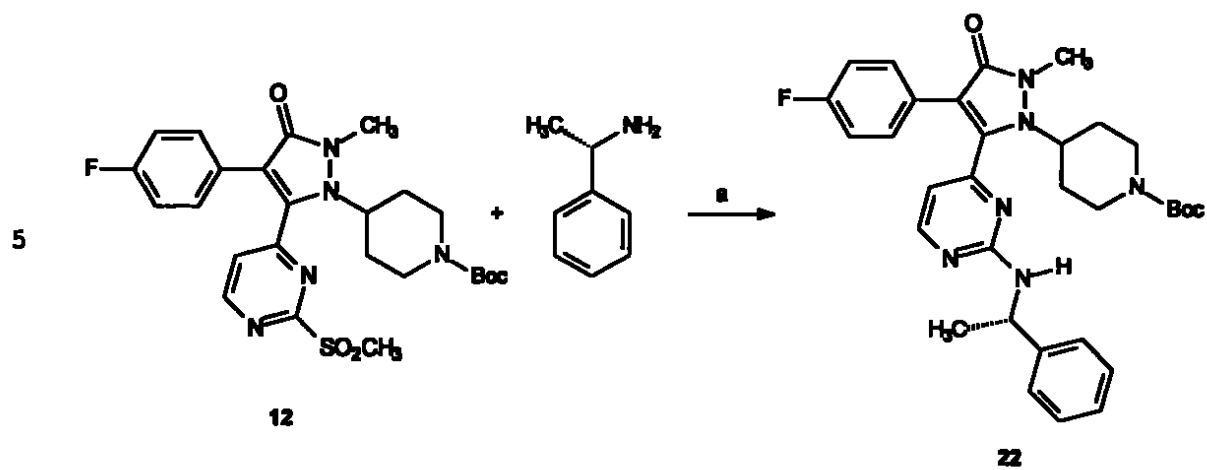
20

Utilizando intermedios tal como el compuesto 12, como punto de partida práctico, los análogos 189-268 y otros incluidos en la descripción de esta categoría se pueden preparar adecuadamente según el procedimiento descrito a continuación. En el siguiente ejemplo, R¹ es 4-fluorofenilo; sin embargo, el formulador puede sustituirlo por cualquier materia prima compatible con este procedimiento, como fenilacetato de metilo, 4-clorofenilacetato de metilo y 3-(trifluorometil)fenilacetato de metilo.

25

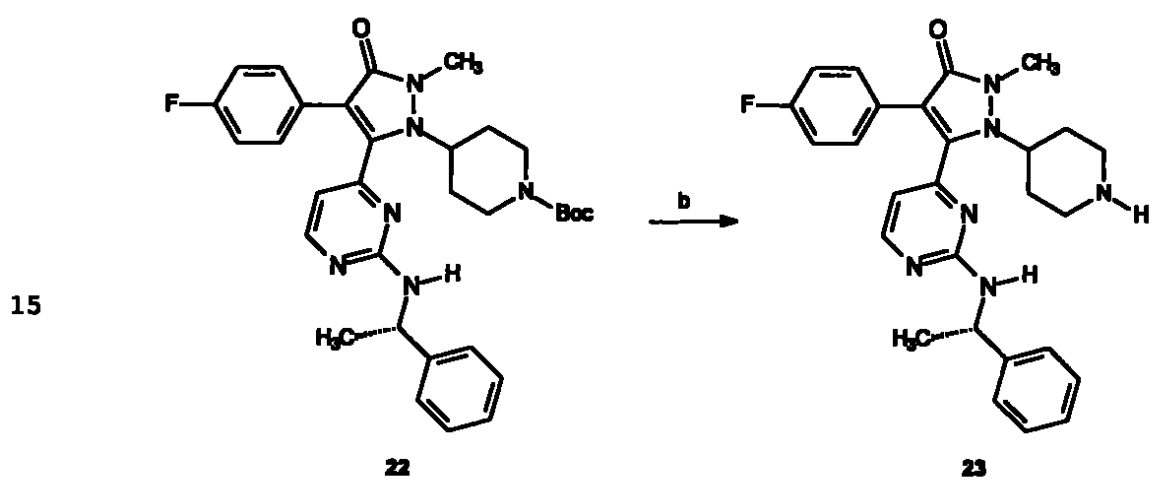
Diagrama V: Preparación del primer aspecto de la categoría III

80
81



Reactivos y condiciones: (a) tolueno, 90 °C, 2 horas

10



15

Reactivos y condiciones: (b) TFA, CH₂Cl₂, temperatura ambiente, 30 minutos

20

EJEMPLO 5

4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-[2-(1-feniletilamino)-
pirimidin-4-il]-1-piperidin-4-il-1,2-dihidropirazol-
3-ona (23)

25

81
82

Preparación de éster tert-butílico del ácido 4-(4-(4-fluorofenil)-2-metil-3-oxo-5-[2-(1-feniletilamino)-pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-pirazol-1-il)-piperidina-1-carboxílico (22): A una solución de éster tert-butílico
5 del ácido 4-[4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(2-metanosulfonil-pirimidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-pirazol-1-il]-piperidina-1 carboxílico, 12, (6 g, 12 mmol) en tolueno (30 mL) se agrega (S)-(α)-metilbencilamina (1.55 mL, 24 mmol). Después de agitar a 90 °C durante 2 horas,
10 la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y luego se concentra al vacío. La purificación sobre sílice (50 % EtOAc/hexano) produce el producto deseado.

Preparación de 4-(4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-[2-(1-feniletilamino)-pirimidin-4-il]-1-piperidin-4-il-1,2-
15 **dihidropirazol-3-ona (23):** A una solución de éster tert-butílico del ácido 4-[4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(2-metanosulfonil-pirimidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-pirazol-1-il]-piperidina-1 carboxílico, 22, (6 g, 12 mmol) (9 g, 15.7 mmol) en CH₂Cl₂ (90 mL) se agrega TFA al 20 % en
20 CH₂Cl₂. Después de agitar a temperatura ambiente durante 0.5 horas, la mezcla de reacción se concentra al vacío. La purificación con HPLC preparatorio produce el producto deseado en forma de sal de trifluoroacetato. [α]_D -40° (c 1.8, MeOH), ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ . 8.30 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.42-6.96 (m, 9H), 6.50 (d, J = 4.8 Hz, 1H),
25

82
83

5.14-5.08 (m, 1H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.38-3.22 (m, 2H), 3.01-2.85 (m, 2H), 2.22-1.70 (m, 3H), 1.52 (d, J = 6.9 Hz, 3H). HRMS calculado para C₂₇H₂₉FN₆O (M + H)⁺ 473.2465; determinación: 473.2486.

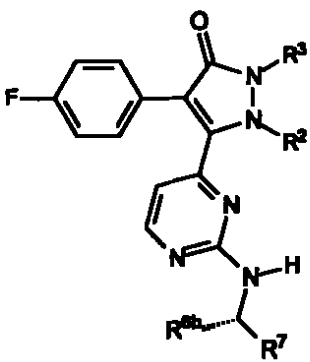
5 Ejemplos no limitativos de otros compuestos que comprenden el primer aspecto de la categoría III incluyen:

4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-pirimidin-4-il)-1-piperidin-4-il-1,2-dihidropirazol-3-ona;
10 4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(2-[1-(3-fluorofenil)etilamino]-pirimidin-4-il)-1-piperidin-4-il-1,2-dihidropirazol-3-ona; y
4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(2-[1-(2-fluorofenil)etilamino]-pirimidin-4-il)-1-piperidin-4-il-1,2-dihidropirazol-3-ona.
15

El segundo aspecto de los compuestos inhibidores de la liberación de citocinas inflamatorias de la categoría III de conformidad con la presente invención
20 son las 4-fluorofenil-5-(2-R-sustituido-pirimidin-4-il)-1,2-dihidropirazol-3-onas que tienen la estructura general con la fórmula:

25

82
84



5

en donde R³ es alquilo C₁-C₄, R⁷ es alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido y R², R³, R^{6b} y R⁷ se describen en adelante

10 en el Cuadro VI. Los análogos descritos aquí tienen la estereoquímica indicada cuando R^{6b} no es hidrógeno.

CUADRO VI

15

20

25

Núm.	R ²	R ³	R ^{6b}	R ⁷
269	piperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	hidrógeno
270	piperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	metilo
271	piperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	etilo
272	piperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	vinilo
273	piperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	ciclopropilo
274	piperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	ciclohexilo
275	piperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	metoximetilo
276	piperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	metoxietilo
277	piperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	1-hidroxi-1-metiletilo
278	piperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	-CO ₂ H
279	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	hidrógeno
280	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	metilo
281	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	etilo
282	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	vinilo
283	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	ciclopropilo
284	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	ciclohexilo

84
85

5

10

15

20

25

285	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	metoximetilo
286	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	metoxietilo
287	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	1-hidroxi-1-metiletilo
288	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	-CO ₂ H
289	morfolin-4-ilo	metilo	hidrógeno	hidrógeno
290	morfolin-4-ilo	metilo	hidrógeno	metilo
291	morfolin-4-ilo	metilo	hidrógeno	etilo
292	morfolin-4-ilo	metilo	hidrógeno	vinilo
293	morfolin-4-ilo	metilo	hidrógeno	ciclopropilo
294	morfolin-4-ilo	metilo	hidrógeno	ciclohexilo
295	morfolin-4-ilo	metilo	hidrógeno	metoximetilo
296	morfolin-4-ilo	metilo	hidrógeno	metoxietilo
297	morfolin-4-ilo	metilo	hidrógeno	1-hidroxi-1-metiletilo
298	morfolin-4-ilo	metilo	hidrógeno	-CO ₂ H
299	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	hidrógeno
300	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	metilo
301	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	etilo
302	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	vinilo
303	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	ciclopropilo
304	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	ciclohexilo
305	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	metoximetilo
306	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	metoxietilo
307	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	1-hidroxi-1-metiletilo
308	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno	-CO ₂ H
309	piperidin-4-ilo	metilo	metilo	hidrógeno
310	piperidin-4-ilo	metilo	metilo	metilo
311	piperidin-4-ilo	metilo	metilo	etilo
312	piperidin-4-ilo	metilo	metilo	vinilo
313	piperidin-4-ilo	metilo	metilo	ciclopropilo
314	piperidin-4-ilo	metilo	metilo	ciclohexilo

88
86

5

10

15

20

25

315	piperidin-4-ilo	metilo	metilo	metoximetilo
316	piperidin-4-ilo	metilo	metilo	metoxietilo
317	piperidin-4-ilo	metilo	metilo	1-hidroxi-1-metiletilo
318	piperidin-4-ilo	metilo	metilo	-CO ₂ H
319	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	metilo	hidrógeno
320	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	metilo	metilo
321	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	metilo	etilo
322	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	metilo	vinilo
323	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	metilo	ciclopropilo
324	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	metilo	ciclohexilo
325	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	metilo	metoximetilo
326	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	metilo	metoxietilo
327	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	metilo	1-hidroxi-1-metiletilo
328	N-metilpiperidin-4-ilo	metilo	metilo	-CO ₂ H
329	morfolin-4-ilo	metilo	metilo	hidrógeno
330	morfolin-4-ilo	metilo	metilo	metilo
331	morfolin-4-ilo	metilo	metilo	etilo
332	morfolin-4-ilo	metilo	metilo	vinilo
333	morfolin-4-ilo	metilo	metilo	ciclopropilo
334	morfolin-4-ilo	metilo	metilo	ciclohexilo
335	morfolin-4-ilo	metilo	metilo	metoximetilo
336	morfolin-4-ilo	metilo	metilo	metoxietilo
337	morfolin-4-ilo	metilo	metilo	1-hidroxi-1-metiletilo
338	morfolin-4-ilo	metilo	metilo	-CO ₂ H
339	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	metilo	hidrógeno
340	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	metilo	metilo
341	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	metilo	etilo
342	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	metilo	vinilo
343	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	metilo	ciclopropilo

86

87

344	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	metilo	ciclohexilo
345	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	metilo	metoximetilo
346	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	metilo	metoxietilo
347	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	metilo	1-hidroxi-1-metiletilo
348	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	metilo	-CO ₂ H

5

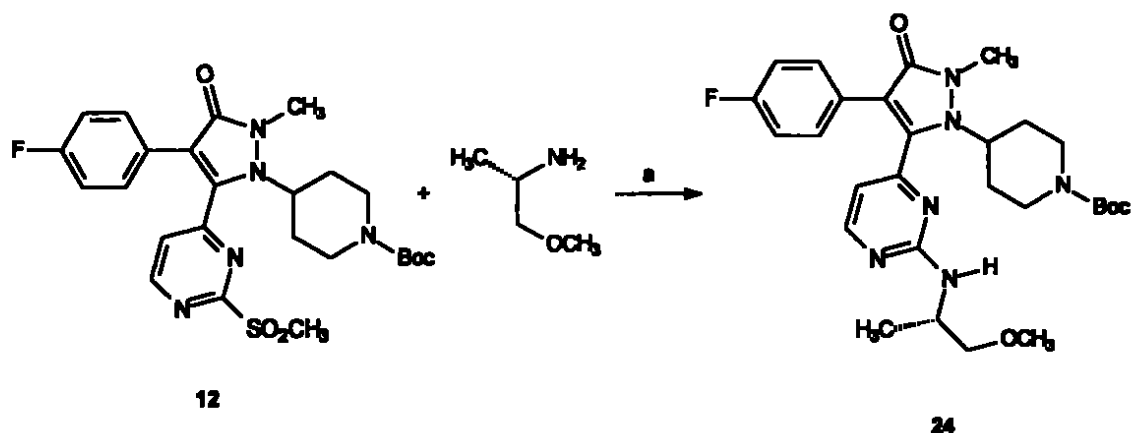
Utilizando intermedios como el compuesto 12 como punto de partida práctico, los análogos 269-348 y otros
10 incluidos en la descripción de esta categoría, se pueden preparar adecuadamente según el procedimiento descrito a continuación. En el siguiente ejemplo, R¹ es 4-fluorofenilo; sin embargo, el formulador puede sustituirlo por cualquier materia prima compatible con
15 este procedimiento, como fenilacetato de metilo, 4-clorofenilacetato de metilo y 3-(trifluorometil)fenilacetato de metilo.

20

Diagrama VI: Preparación del segundo aspecto de la categoría III

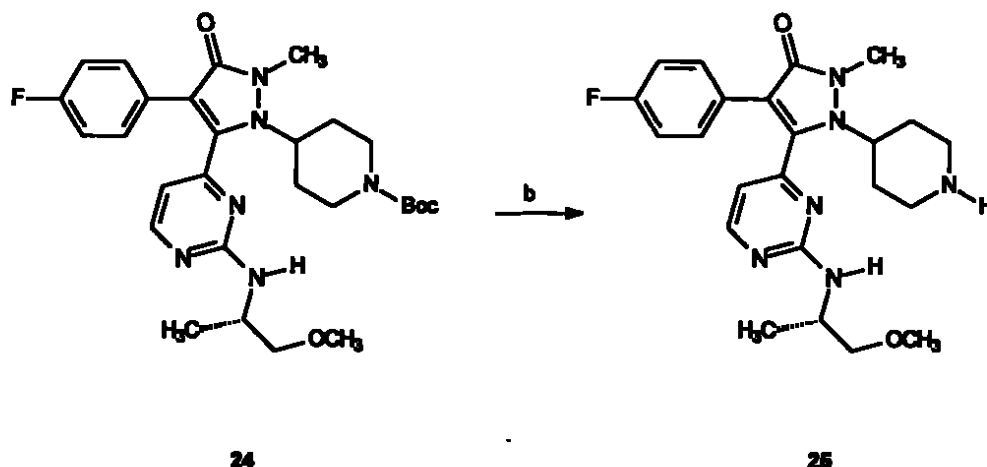
25

5



Reactivos y condiciones: (a) tolueno, 90 °C, 2 horas

10



15

Reactivos y condiciones: (b) TFA, CH₂Cl₂, temperatura ambiente, 30 minutos

EJEMPLO 6

20

4-(4-fluorofenil)-5-[2-(2-metoxi-1-(S)-metil-etilamino)pirimidin-4-il]-2-metil-1-piperidin-4-il-1,2-dihidropirazol-3-ona (25)

25

Preparación de éster tert-butílico del ácido 4-{4-(4-fluorofenil)-2-metil-3-oxo-5-[2-(2-metoxi-1-(S)-metil-etilamino)-pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-pirazol-1-il}-

28
89

piperidina-1-carboxílico (24): A una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-[4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(2-metanosulfonil-pirimidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-pirazol-1-il]-piperidina-1 carboxílico, 12, (6 g, 12 mmol) en tolueno (30 mL) se agrega (*S*)-2-amino-3-metoxipropano (2.14 g, 24 mmol). Después de agitar a 90 °C durante 2 horas, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y luego se concentra al vacío. La purificación sobre sílice (50 % EtOAc/hexano) produce el producto deseado.

Preparación de 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(2-metoxi-1-(*S*)-metil-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-metil-1-piperidin-4-il-1,2-dihidropirazol-3-ona (25): A una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-[4-(4-fluorofenil)-2-metil-3-oxo-5-[2-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-pirazol-1-il]-piperidina-1-carboxílico, 24, (6.5 g, 12 mmol) en CH₂Cl₂ (90 mL) se agrega TFA al 20 % en CH₂Cl₂. Después de agitar a temperatura ambiente durante 0.5 horas, la mezcla de reacción se concentra al vacío. La purificación con HPLC preparatorio produce el producto deseado en forma de sal de trifluoroacetato. [α]_D -15° (c 1.7, MeOH), ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ . 8.32 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H) 7.10-7.04 (m, 2H), 6.64 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.35-4.19 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.59-3.35 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.12-3.01 (m, 2H), 2.26-

89
90
2.17 (m, 4H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 3H). HRMS calculado para C₂₃H₂₉FN₆O₂ (M + H)⁺ 441.2414; determinación: 441.2410.

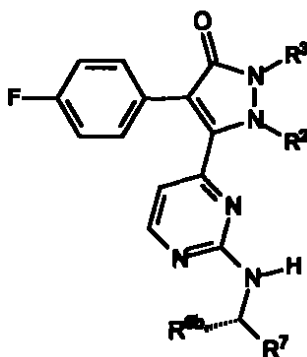
Ejemplos no limitativos de otros compuestos que comprenden el segundo aspecto de la categoría III
5 incluyen:

4-(4-fluorofenil)-5-[2-(2-metoxi-1-(S)-metil-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-metil-1-(N-acetil)piperidin-4-il-1,2-dihidropirazol-3-ona; y

10 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(1-(S)-metil-propilamino)-pirimidin-4-il]-2-metil-1-(N-acetil)piperidin-4-il-1,2-dihidropirazol-3-ona.

El tercer aspecto de los compuestos inhibidores de
15 la liberación de citocinas inflamatorias de la categoría III de conformidad con la presente invención son las 4-fluorofenil-5-(2-R-sustituido-pirimidin-4-il)-1,2-dihidropirazol-3-onas que tienen la estructura general con la fórmula:

20



90
91

en donde R² es alquilo C₁-C₄, R⁷ es arilo y R², R³, R^{6b} y R⁷ se describen en adelante en el Cuadro VII. Los análogos descritos aquí tienen la estereoquímica indicada cuando R^{6b} no es hidrógeno.

5

CUADRO VII

10

15

20

25

Núm.	R ²	R ³	R ^{6b}	R ⁷
349	metilo	piperidin-4-ilo	hidrógeno	fenilo
350	metilo	piperidin-4-ilo	hidrógeno	4-fluorofenilo
351	metilo	piperidin-4-ilo	hidrógeno	2-aminofenilo
352	metilo	piperidin-4-ilo	hidrógeno	2-metilfenilo
353	metilo	piperidin-4-ilo	hidrógeno	4-metilfenilo
354	metilo	piperidin-4-ilo	hidrógeno	4-metoxifenilo
355	metilo	piperidin-4-ilo	hidrógeno	4-(propanosulfonil) fenilo
356	metilo	piperidin-4-ilo	hidrógeno	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo
357	metilo	piperidin-4-ilo	hidrógeno	piridin-2-ilo
358	metilo	piperidin-4-ilo	hidrógeno	piridin-3-ilo
359	metilo	N-metilpiperidin-4-ilo	hidrógeno	fenilo
360	metilo	N-metilpiperidin-4-ilo	hidrógeno	4-fluorofenilo
361	metilo	N-metilpiperidin-4-ilo	hidrógeno	2-aminofenilo
362	metilo	N-metilpiperidin-4-ilo	hidrógeno	2-metilfenilo
363	metilo	N-metilpiperidin-4-ilo	hidrógeno	4-metilfenilo
364	metilo	N-metilpiperidin-4-ilo	hidrógeno	4-metoxifenilo
365	metilo	N-metilpiperidin-4-ilo	hidrógeno	4-(propanosulfonil) fenilo
366	metilo	N-metilpiperidin-4-ilo	hidrógeno	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo
367	metilo	N-metilpiperidin-4-ilo	hidrógeno	piridin-2-ilo
368	metilo	N-metilpiperidin-4-ilo	hidrógeno	piridin-3-ilo
369	metilo	morfolin-4-ilo	hidrógeno	fenilo
370	metilo	morfolin-4-ilo	hidrógeno	4-fluorofenilo
371	metilo	morfolin-4-ilo	hidrógeno	2-aminofenilo
372	metilo	morfolin-4-ilo	hidrógeno	2-metilfenilo
373	metilo	morfolin-4-ilo	hidrógeno	4-metilfenilo
374	metilo	morfolin-4-ilo	hidrógeno	4-metoxifenilo
375	metilo	morfolin-4-ilo	hidrógeno	4-(propanosulfonil) fenilo
376	metilo	morfolin-4-ilo	hidrógeno	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo
377	metilo	morfolin-4-ilo	hidrógeno	piridin-2-ilo
378	metilo	morfolin-4-ilo	hidrógeno	piridin-3-ilo
379	metilo	N-acetilpiperidin-4-ilo	hidrógeno	fenilo

95
93

5

10

15

415	metilo	morfolin-4-ilo	metilo	4-(propanosulfonil) fenilo
416	metilo	morfolin-4-ilo	metilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo
417	metilo	morfolin-4-ilo	metilo	piridin-2-ilo
418	metilo	morfolin-4-ilo	metilo	piridin-3-ilo
419	metilo	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	fenilo
420	metilo	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	4-fluorofenilo
421	metilo	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	2-aminofenilo
422	metilo	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	2-metilfenilo
423	metilo	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	4-metilfenilo
424	metilo	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	4-metoxifenilo
425	metilo	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	4-(propanosulfonil) fenilo
426	metilo	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo
427	metilo	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	piridin-2-ilo
428	metilo	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	piridin-3-ilo

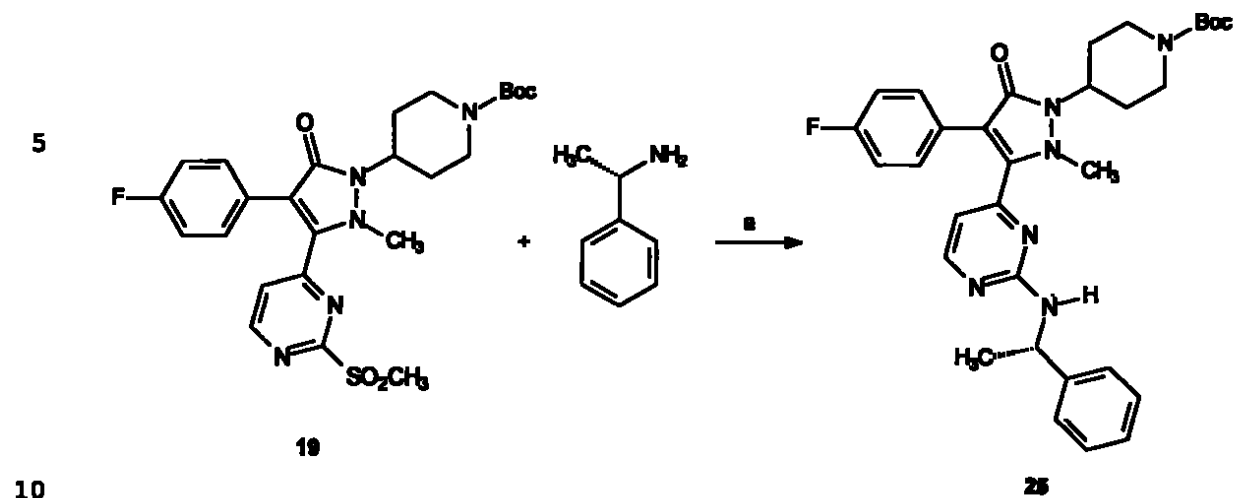
20

25

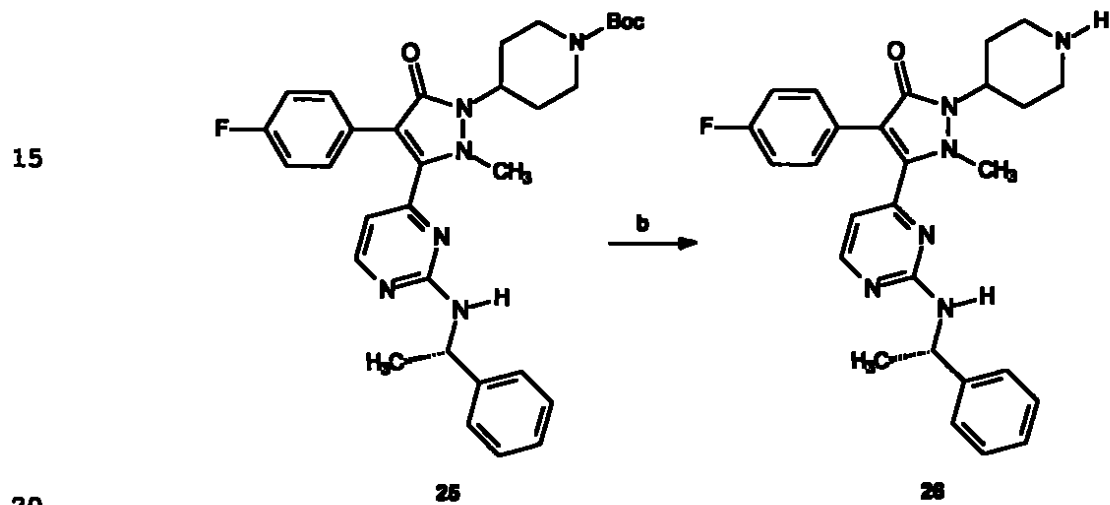
Utilizando intermediarios como el compuesto 19 como punto de partida práctico, los análogos 349-428 y otros incluidos en la descripción de esta categoría se pueden preparar adecuadamente según el procedimiento descrito a continuación. En el siguiente ejemplo, R¹ es 4-fluorofenilo; sin embargo, el formulador puede sustituirlo por cualquier materia prima compatible con este procedimiento, como fenilacetato de metilo, 4-clorofenilacetato de metilo y 3-(trifluorometil)fenilacetato de metilo.

23
94

Diagrama VII: Preparación del tercer aspecto de la categoría III



Reactivos y condiciones: (a) tolueno, 90 °C, 2 horas



Reactivos y condiciones: (b) TFA, CH₂Cl₂, temperatura ambiente, 30 minutos

94
95

EJEMPLO 7

4-(4-fluorofenil)-1-metil-5-[2-(1-feniletilamino)- pirimidin-4-il]-2-piperidin-4-il-1,2-dihidropirazol-3-ona (27)

5 **Preparación de éster tert-butílico del ácido 4-{4-**
 (4-fluorofenil)-2-metil-5-oxo-3-[2-(1-feniletilamino)-
 pirimidin-4-il]-2,5-dihidro-pirazol-1-il}-piperidina-1-
 carboxílico(26): A una solución de éster tert-butílico
del ácido 4-[4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(2-
10 metanosulfonil-pirimidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-pirazol-
1-il]-piperidina-1 carboxílico, 12, (6 g, 12 mmol) en
tolueno (30 mL) se agrega (S)-(α)-metilbencilamina (1.55
mL, 24 mmol). Después de agitar a 90°C durante 2 horas, la
mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y
15 luego se concentra al vacío. La purificación sobre sílice
(50 % EtOAc en hexanos) produce 5.5 g (80 % de
rendimiento) del producto deseado: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)
 δ 8.41 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 7H), 6.98 (t, J
= 8.7 Hz, 2H), 6.40 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.40-4.31 (m,
20 1H), 4.19-4.08 (m, 1H), 2.86-2.78 (m, 4H), 2.23 (t, J = 8
Hz, 2 H), 1.91 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.60 (d, J = 6.9 Hz,
3 H), 1.52 (s, 9H); ESI/MS: 573.4 (M+H).

Preparación de 4-(4-fluorofenil)-1-metil-5-[2-(1-
 feniletilamino)-pirimidin-4-il]-2-piperidin-4-il-1,2-
25 **dihidropirazol-3-ona (27):** A una solución de éster tert-

95
96

butílico del ácido 4-{4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-oxo-3-[2-(1-feniletilamino)-pirimidin-4-il]-2,5-dihidropirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico, 26 (9 g, 15.7 mmol) en CH₂Cl₂ (90 mL) se agrega 20 % TFA en CH₂Cl₂.

5 Después de agitar a temperatura ambiente durante 0.5 horas, la mezcla de reacción se concentra al vacío. La purificación con HPLC preparatorio produce 4.2 g (45 % de rendimiento) del producto deseado: $[\alpha]_D -41.0^\circ$ (c 1.7, MeOH); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ . 8.25 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.40-7.00 (m, 9H), 6.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.11-5.05 (m, 1H), 4.51-4.41 (m, 1H), 3.61-3.55 (m, 2H), 3.33 (bd, J = 1.5 Hz, 3H), 3.24-3.05 (m, 3H), 2.92-2.75 (m, 2H), 2.19-2.10 (m, 2H), 1.52 (d, J = 6.9 Hz, 3H). HRMS calculado para C₂₇H₂₉FN₅O (M + H)⁺ 473.2465; determinación:

15 473.2460.

Ejemplos no limitativos de otros compuestos que comprenden el tercer aspecto de la categoría III incluyen:

4-(4-fluorofenil)-5-[2-(S)-(α-metilbencilamino)pirimidin-4-il]-1-metil-2-piperidin-4-il-1,2-dihidropirazol-3-ona;

20 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(S)-(α-metilbencilamino)pirimidin-4-il]-1-metil-2-(N-acetil)piperidin-4-il-1,2-dihidropirazol-

25 3-ona;

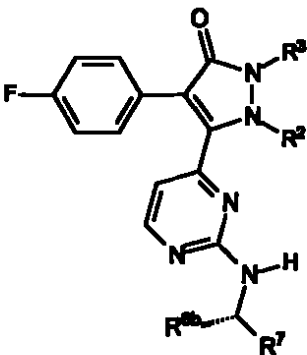
96
9A

4-(4-fluorofenil)-5-[2-(S)-(α-
metilbencilamino)pirimidin-4-il]-1-metil-2-
(N-metil)piperidin-4-il-1,2-dihidropirazol-3-
ona;
5 (4-{4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-oxo-3-[2-(S)-(α-
metilbencilamino)pirimidin-4-il]-2,5-
dihidropirazol-1-il}piperidin-1-il) acético
ácido;
2-(4-{4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-oxo-3-[2-(S)-(α-
10 metilbencilamino)pirimidin-4-il]-2,5-
dihidropirazol-1-il}piperidin-1-il)-2-
metilpropiónico ácido;
4-{4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-oxo-3-[2-(S)-(α-
metilbencilamino)pirimidin-4-il]-2,5-
15 dihidropirazol-1-il}piperidin-1-il) acético
éster etílico del ácido (; y
2-(4-{4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-oxo-3-[2-(S)-(α-
metilbencilamino)pirimidin-4-il]-2,5-
dihidropirazol-1-il}piperidin-1-il)-2-
20 metilpropiónico éster etílico del ácido.

El cuarto aspecto de los compuestos inhibidores de
la liberación de citocinas inflamatorias de la categoría
III de conformidad con la presente invención son las 4-
fluorofenil-5-(2-R-sustituido-pirimidin-4-il)-1,2-

dihidropirazol-3-onas que tienen la estructura general con la fórmula:

5



10 es R^2 alquilo C_1-C_4 , R^7 es alquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido y R^2 , R^3 , R^{6b} y R^7 se describen en adelante en el Cuadro VIII. Los análogos descritos aquí tienen la estereoquímica indicada cuando R^{6b} no es hidrógeno.

15

CUADRO VIII

20

25

Núm.	R^2	R^3	R^{6b}	R^7
429	metilo	piperidin-4-ilo	hidrógeno	hidrógeno
430	metilo	piperidin-4-ilo	hidrógeno	metilo
431	metilo	piperidin-4-ilo	hidrógeno	etilo
432	metilo	piperidin-4-ilo	hidrógeno	vinilo
433	metilo	piperidin-4-ilo	hidrógeno	ciclopropilo
434	metilo	piperidin-4-ilo	hidrógeno	ciclohexilo
435	metilo	piperidin-4-ilo	hidrógeno	metoximetilo
436	metilo	piperidin-4-ilo	hidrógeno	metoxietilo
437	metilo	piperidin-4-ilo	hidrógeno	1-hidroxi-1-metiletilo
438	metilo	piperidin-4-ilo	hidrógeno	-CO ₂ H
439	metilo	N-metilpiperidin-4-ilo	hidrógeno	hidrógeno
440	metilo	N-metilpiperidin-4-ilo	hidrógeno	metilo
441	metilo	N-metilpiperidin-4-ilo	hidrógeno	etilo
442	metilo	N-metilpiperidin-4-ilo	hidrógeno	vinilo
443	metilo	N-metilpiperidin-4-ilo	hidrógeno	ciclopropilo
444	metilo	N-metilpiperidin-4-ilo	hidrógeno	ciclohexilo
445	metilo	N-metilpiperidin-4-ilo	hidrógeno	metoximetilo

2A
100

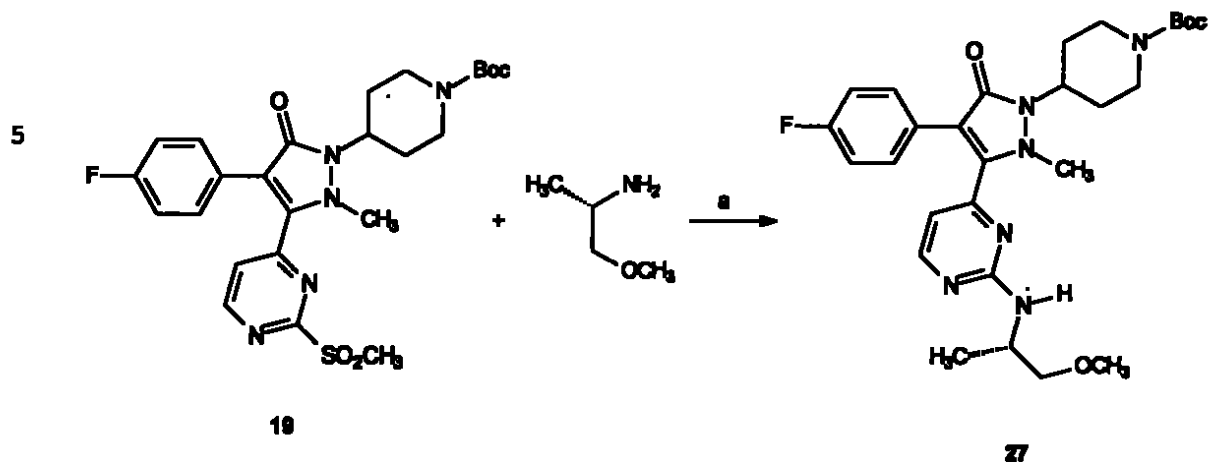
5

10

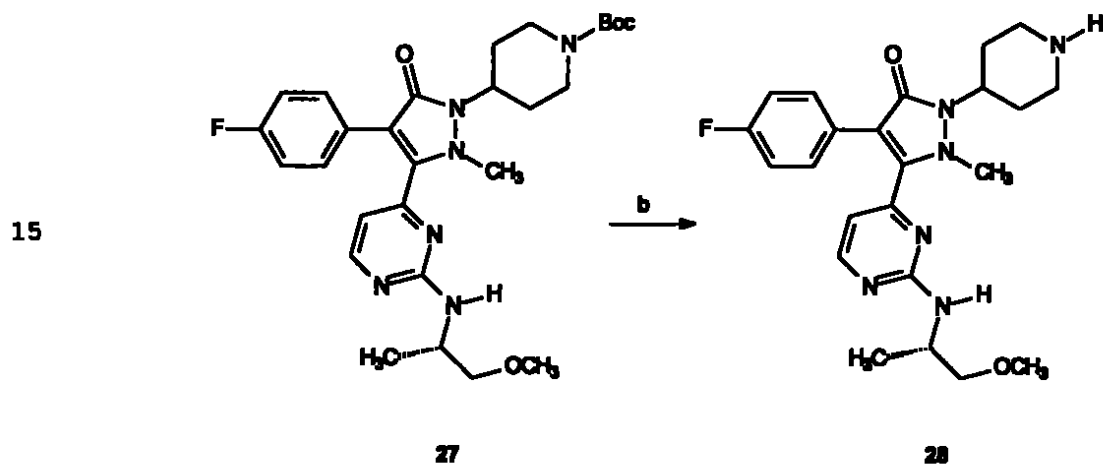
489	metilo	morfolin-4-ilo	metilo	hidrógeno
490	metilo	morfolin-4-ilo	metilo	metilo
491	metilo	morfolin-4-ilo	metilo	etilo
492	metilo	morfolin-4-ilo	metilo	vinilo
493	metilo	morfolin-4-ilo	metilo	ciclopropilo
494	metilo	morfolin-4-ilo	metilo	ciclohexilo
495	metilo	morfolin-4-ilo	metilo	metoximetilo
496	metilo	morfolin-4-ilo	metilo	metoxietilo
497	metilo	morfolin-4-ilo	metilo	1-hidroxi-1-metiletilo
498	metilo	morfolin-4-ilo	metilo	-CO ₂ H
499	metilo	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	hidrógeno
500	metilo	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	metilo
501	metilo	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	etilo
502	metilo	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	vinilo
503	metilo	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	ciclopropilo
504	metilo	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	ciclohexilo
505	metilo	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	metoximetilo
506	metilo	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	metoxietilo
507	metilo	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	1-hidroxi-1-metiletilo
508	metilo	N-acetilpiperidin-4-ilo	metilo	-CO ₂ H

Utilizando intermedios como el compuesto 19 como
 15 punto de partida práctico, los análogos 429-508 y otros
 incluidos en la descripción de esta categoría se pueden
 preparar adecuadamente según el procedimiento descrito a
 continuación. En el siguiente ejemplo, R¹ es 4-
 fluorofenilo; sin embargo, el formulador puede sustituirlo
 20 por cualquier materia prima compatible con este
 procedimiento, como fenilacetato de metilo, 4-
 clorofenilacetato de metilo y 3-
 (trifluorometil)fenilacetato de metilo.

Diagrama VIII: Preparación del cuarto aspecto de la categoría III



10 Reactivos y condiciones: (a) tolueno, 90 °C, 2 horas



20 Reactivos y condiciones: (b) TFA, CH₂Cl₂, temperatura ambiente, 30 minutos

101
102

EJEMPLO 8

4-(4-fluorofenil)-5-[2-(2-metoxi-1-(S)-metiletilamino)- pirimidin-4-il]-1-metil-2-piperidin-4-il-1,2- dihidropirazol-3-ona (28)

5 **Preparación de éster tert-butílico del ácido 4-{4-**
 (4-fluorofenil)-3-[2-(2-metoxi-1-(S)-metiletilamino)-
 pirimidin-4-il]-2-metil-5-oxo-2,5-dihidropirazol-1-il-1-
 carboxílico (27): A una solución de éster tert-butílico
del ácido 4-[4-(4-fluorofenil)-2-metil-3-(2-
10 metanosulfonil-pirimidin-4-il)-5-oxo-2,5-dihidro-pirazol-
1-il]-piperidina-1 carboxílico, 19, (6 g, 12 mmol) en
tolueno (30 mL) se agrega (S)-2-amino-3-metoxipropano
(2.14 g, 24 mmol). Después de agitar a 90 °C durante 2
horas, la mezcla de reacción se enfría a temperatura
15 ambiente y luego se concentra al vacío. La purificación
sobre sílice (50 % EtOAc/hexano) produce el producto
deseado.

Preparación de 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(2-metoxi-1-
 (S)-metiletilamino)-pirimidin-4-il]-1-metil-2-piperidin-
20 **4-il-1,2-dihidropirazol-3-ona (28):** A una solución de
éster tert-butílico del ácido 4-{4-(4-fluorofenil)-3-[2-
(2-(S)-metoxi-1-metiletilamino)pirimidin-4-il]-2-metil-5-
oxo-2,5-dihidropirazol-1-il-1-carboxílico, 27, (6.5 g, 12
mmol) en CH₂Cl₂ (90 mL) se agrega TFA al 20 % en CH₂Cl₂.
25 Después de agitar a temperatura ambiente durante 0.5

102
103

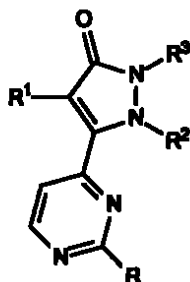
horas, la mezcla de reacción se concentra al vacío. La purificación con HPLC preparatorio produce el producto deseado en forma de sal de trifluoroacetato. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) .δ. 8.30 (d, 4.8 Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.10-7.04 (m, 2H), 6.47 (d, J = 4.8Hz, 1H), 4.55-4.47 (m, 1H), 4.24-4.18 (m, 1H), 3.62-3.53 (m, 2H), 3.45-3.26 (m, 9H), 3.23-3.14 (m, 2H), 2.93-2.78 (m, 2H), 2.20-2.13 (m, 2H), 1.21 (d, J = 6.6 Hz, 3H). HRMS calculado para C₂₃H₂₉FN₆O₂ (M + H)⁺ 441.2414; determinación: 441.2425.

10 Ejemplos no limitativos de otros compuestos que comprenden el segundo aspecto de la categoría IV incluyen:

4-(4-fluorofenil)-5-[2-(S)-(1,2-dimetil-2-hidroxi
15 hidroxipropilamino)pirimidin-4-il]-1-metil-2-piperidin-4-il-1,2-dihidropirazol-3-ona.

Los compuetos que comprenden los análogos de la categoría IV de la presente invención son 4-R¹-sustituido-5-(2-R-sustituido-pirimidin-4-il)-1,2-dihidropirazol-3-onas que tienen la estructura general con la fórmula:

20

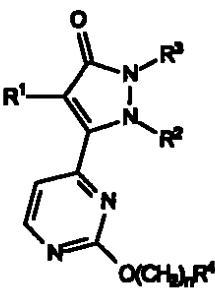


25

403
104

en donde el primer aspecto de la categoría IV tiene la fórmula:

5



R² y R³ son el mismo alquilo C₁-C₄ lineal, ramificado o
 10 cíclico y R¹, R², R³ y R⁴ se describen en adelante en el
 Cuadro IX. El índice n puede ser 0 ó 1.

15

20

25

Núm.	R ¹	R ² /R ³	R ⁴
509	4-fluorofenilo	metilo	fenilo
510	4-fluorofenilo	metilo	2-fluorofenilo
511	4-fluorofenilo	metilo	3-fluorofenilo
512	4-fluorofenilo	metilo	4-fluorofenilo
513	4-fluorofenilo	metilo	2,6-difluorofenilo
514	4-fluorofenilo	metilo	2-cianofenilo
515	4-fluorofenilo	metilo	3-cianofenilo
516	4-fluorofenilo	metilo	2-trifluorometilfenilo
517	4-fluorofenilo	metilo	4-trifluorometilfenilo
518	4-fluorofenilo	metilo	N-metilpiperadín-4-ilo
519	4-fluorofenilo	metilo	4-metilfenilo
520	4-fluorofenilo	metilo	2,4-dimetilfenilo
521	4-fluorofenilo	metilo	3-N-acetilaminofenilo
522	4-fluorofenilo	metilo	piran-4-ilo
523	4-fluorofenilo	metilo	4-metoxifenilo
524	4-fluorofenilo	metilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo
525	4-fluorofenilo	etilo	fenilo
526	4-fluorofenilo	etilo	2-fluorofenilo
527	4-fluorofenilo	etilo	3-fluorofenilo
528	4-fluorofenilo	etilo	4-fluorofenilo
529	4-fluorofenilo	etilo	2,6-difluorofenilo
530	4-fluorofenilo	etilo	2-cianofenilo

104
105

5

531	4-fluorofenilo	etilo	3-clanofenilo
532	4-fluorofenilo	etilo	2-trifluorometilfenilo
533	4-fluorofenilo	etilo	4-trifluorometilfenilo
534	4-fluorofenilo	etilo	N-metilpiperadin-4-ilo
535	4-fluorofenilo	etilo	4-metilfenilo
536	4-fluorofenilo	etilo	2,4-dimetilfenilo
537	4-fluorofenilo	etilo	3-N-acetilaminofenilo
538	4-fluorofenilo	etilo	piran-4-ilo
539	4-fluorofenilo	etilo	4-metoxifenilo
540	4-fluorofenilo	etilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo

10

15

20

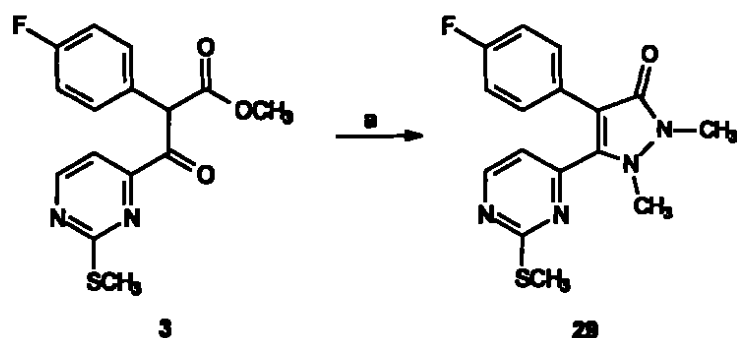
25

Utilizando intermedios como el compuesto 3 como punto de partida práctico, los análogos 509-540 y otros incluidos en la descripción de esta categoría se pueden preparar adecuadamente según el procedimiento descrito a continuación. En el siguiente ejemplo el formulador puede sustituir adecuadamente cualquier materia prima compatible con este procedimiento, como fenilacetato de metilo, 4-clorofenilacetato de metilo y 3-(trifluorometil)fenilacetato de metilo. Además, otras alquihidrazinas, por ejemplo, diclorhidrato de 1,2-dietilhidrazina, se pueden sustituir por diclorhidrato de 1,2-dimetilhidrazina.

Diagrama IX: Preparación del primer aspecto de la categoría IV

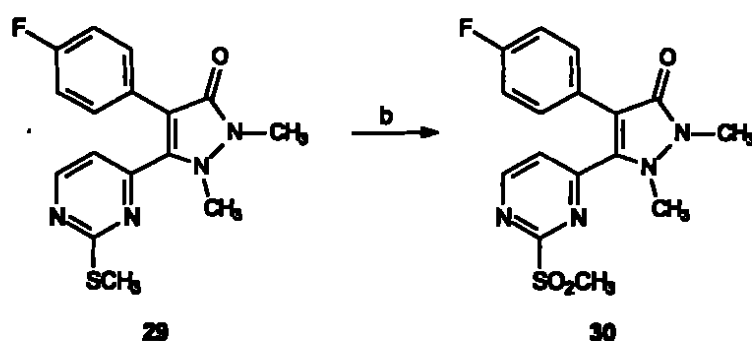
105
106

5



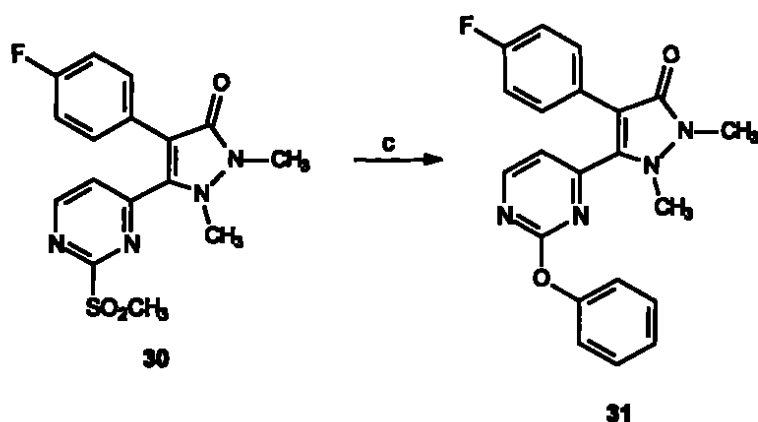
Reactivos y condiciones: (a) $\text{CH}_3\text{NHNHCH}_3$, etanol, reflujo,
5 horas

10



Reactivos y condiciones: (b) Oxone®, MeOH/THF/H₂O,
temperatura ambiente, 5 horas

15



Reactivos y condiciones: (c) fenol, NaH, THF, temperatura
ambiente, 14 horas

25

106
107

EJEMPLO 9

4-(4-fluorofenil)-1,2-dimetil-5-(2-fenoxipirimidin-4-il)- 1,2-dihidropirazol-3-ona (31)

Preparación de 4-(4-fluorofenil)-1,2-dimetil-5-(2-
5 metilsulfanil-pirimidin-4-il)-1,2-dihidropirazol-3-ona
(29): A una solución de 4 (4.0 g, 12.5 mmol) en etanol
(60 mL) se agrega diclorhidrato de 1,2-dimetilhidrazina
(2.5g, 18.8 mmol). Después de refluir la mezcla a 78 °C
durante 5 días, la solución fue enfriada a temperatura
10 ambiente y dividida entre EtOAc (100 mL) y una solución
de NaHCO₃ saturada acuosa (100 mL). La fase orgánica fue
separada, secada (MgSO₄), filtrada y concentrada al vacío.
El producto crudo fue purificado por cromatografía en
columna de gel de sílice (sistema Biotage) (5 %
15 EtOAc/hexanos) para producir 1.4 g (33 %) de 5 en forma
de sólido amarillo: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (d, J =
5.1 Hz, 2H), 7.31-7.36 (m, 2H), 6.83-7.05 (m, 2H), 6.83
(d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.60 (s,
3H); MS-ESI m/z 330 (M+H)⁺.

20 Preparación de 4-(4-fluorofenil)-1,2-dimetil-5-(2-
metanosulfonil-pirimidin-4-il)-1,2-dihidropirazol-3-ona
(30): A una solución de éster metílico del ácido 2-(4-
fluorofenil)-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-3-oxo-
propiónico, 3, (1.4 g, 4.1 mmol) en THF (25 mL) y MeOH
25 (25 mL) se agrega gota a gota una solución de Oxone®

(10.1g, 16.4 mmol) en agua (40 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 horas, la mezcla de reacción se concentra al vacío. El residuo resultante se diluye con CH₂Cl₂ (150 mL) y se lava con una solución de NaHCO₃ saturada acuosa (2 x 50 mL). La fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) y las fases orgánicas combinadas se secan (MgSO₄), filtran y concentran al vacío para producir 1.1 g (72 % de rendimiento) del producto deseado en forma de sólido amarillo el cual se utiliza sin purificación adicional: MS-ESI m/z 363 [M+H]⁺.

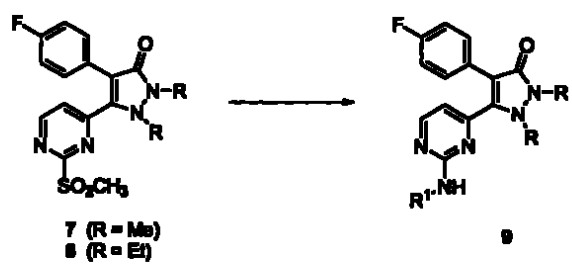
Preparación de 4-(4-fluorofenil)-1,2-dimetil-5-(2-fenoxipirimidin-4-il)-1,2-dihidropirazol-3-ona (31): A una solución de fenol (0.12 g, 1.29 mmol) en THF (5 mL) se agrega hidruro de sodio (0.04 g, 1.08 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, una solución de 4-(4-fluorofenil)-1,2-dimetil-5-(2-metanosulfonil-pirimidin-4-il)-1,2-dihidropirazol-3-ona, 30. (0.20 g, 0.55 mmol) en THF (5 mL) se agrega a la mezcla de reacción. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción luego se extingue con H₂O y se diluye con EtOAc. La fase orgánica se lava con 1N NaOH (x2), se seca (MgSO₄), filtra y concentra al vacío. El residuo crudo se purifica con HPLC preparatorio al producto deseado: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.36-7.31 (m, 3H), 7.24 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 2H), 7.04 (t, J = 9.0 Hz,

108
109

2H), 6.94 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.38 (s, 3H); HRMS calculado para $C_{21}H_{18}FN_4O_2$ ($M + H$)⁺ 377.1418; determinación: 377.1397.

1,2-diethyl-4-(4-fluorofenil)-5-(2-fenoxipirimidin-4-il)-1,2-dihidropirazol-3-ona; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.51 – 7.24 (m, 7H), 7.03 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.01 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.90 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.883 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); MS-ESI m/z 405 [$M+H$]⁺; HRMS m/z calculado para $C_{23}H_{22}FN_4O_2$ [$M+H$]⁺ 405.1727; determinación: 405.1715.

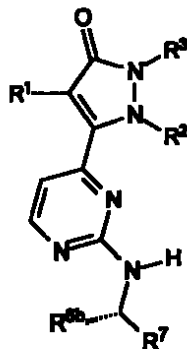
15



El segundo aspecto de los compuestos inhibidores de liberación de citocinas inflamatorias de la categoría IV de conformidad con la presente invención son las 4-fluorofenil-5-(2-R-sustituido-pirimidin-4-il)-1,2-dihidropirazol-3-onas que tienen la estructura general con la fórmula:

25

5



R² y R³ son el mismo alquilo C₁-C₄ lineal, ramificado o
cíclico y R², R³, R^{6b} y R⁷ se describen en adelante en el
Cuadro X. Los análogos descritos aquí tienen la
10 estereoquímica indicada cuando R^{6b} no es hidrógeno.

CUADRO X

15

20

25

Núm.	R ¹	R ² /R ³	R ^{6b}	R ⁷
541	4-fluorofenilo	metilo	hidrógeno	fenilo
542	4-fluorofenilo	metilo	hidrógeno	4-fluorofenilo
543	4-fluorofenilo	metilo	hidrógeno	2-aminofenilo
544	4-fluorofenilo	metilo	hidrógeno	2-metilfenilo
545	4-fluorofenilo	metilo	hidrógeno	4-metilfenilo
546	4-fluorofenilo	metilo	hidrógeno	4-metoxifenilo
547	4-fluorofenilo	metilo	hidrógeno	4-(propanosulfonil)fenilo
548	4-fluorofenilo	metilo	hidrógeno	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo
549	4-fluorofenilo	metilo	hidrógeno	piridín-2-ilo
550	4-fluorofenilo	metilo	hidrógeno	piridín-3-ilo
551	4-fluorofenilo	metilo	metilo	fenilo
552	4-fluorofenilo	metilo	metilo	4-fluorofenilo
553	4-fluorofenilo	metilo	metilo	2-aminofenilo
554	4-fluorofenilo	metilo	metilo	2-metilfenilo
555	4-fluorofenilo	metilo	metilo	4-metilfenilo
556	4-fluorofenilo	metilo	metilo	4-metoxifenilo
557	4-fluorofenilo	metilo	metilo	4-(propanosulfonil)fenilo
558	4-fluorofenilo	metilo	metilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo
559	4-fluorofenilo	metilo	metilo	piridín-2-ilo
560	4-fluorofenilo	metilo	metilo	piridín-3-ilo
561	4-fluorofenilo	metilo	hidrógeno	H
562	4-fluorofenilo	metilo	hidrógeno	metilo

440
111

5

10

15

20

25

563	4-fluorofenilo	metilo	hidrógeno	etilo
564	4-fluorofenilo	metilo	hidrógeno	vinilo
565	4-fluorofenilo	metilo	hidrógeno	ciclopropilo
566	4-fluorofenilo	metilo	hidrógeno	ciclohexilo
567	4-fluorofenilo	metilo	hidrógeno	metoximetilo
568	4-fluorofenilo	metilo	hidrógeno	metoxietilo
569	4-fluorofenilo	metilo	hidrógeno	1-hidroxi-1-metil-etilo
570	4-fluorofenilo	metilo	hidrógeno	-CO ₂ H
571	4-fluorofenilo	metilo	metilo	H
572	4-fluorofenilo	metilo	metilo	metilo
573	4-fluorofenilo	metilo	metilo	etilo
574	4-fluorofenilo	metilo	metilo	vinilo
575	4-fluorofenilo	metilo	metilo	ciclopropilo
576	4-fluorofenilo	metilo	metilo	ciclohexilo
577	4-fluorofenilo	metilo	metilo	metoximetilo
578	4-fluorofenilo	metilo	metilo	metoxietilo
579	4-fluorofenilo	metilo	metilo	1-hidroxi-1-metil-etilo
580	4-fluorofenilo	metilo	metilo	-CO ₂ H
581	4-fluorofenilo	etilo	hidrógeno	fenilo
582	4-fluorofenilo	etilo	hidrógeno	4-fluorofenilo
583	4-fluorofenilo	etilo	hidrógeno	2-aminofenilo
584	4-fluorofenilo	etilo	hidrógeno	2-metilfenilo
585	4-fluorofenilo	etilo	hidrógeno	4-metilfenilo
586	4-fluorofenilo	etilo	hidrógeno	4-metoxifenilo
587	4-fluorofenilo	etilo	hidrógeno	4-(propanosulfonil)fenilo
588	4-fluorofenilo	etilo	hidrógeno	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo
589	4-fluorofenilo	etilo	hidrógeno	piridin-2-ilo
590	4-fluorofenilo	etilo	hidrógeno	piridin-3-ilo
591	4-fluorofenilo	etilo	metilo	fenilo
592	4-fluorofenilo	etilo	metilo	4-fluorofenilo
593	4-fluorofenilo	etilo	metilo	2-aminofenilo
594	4-fluorofenilo	etilo	metilo	2-metilfenilo
595	4-fluorofenilo	etilo	metilo	4-metilfenilo
596	4-fluorofenilo	etilo	metilo	4-metoxifenilo
597	4-fluorofenilo	etilo	metilo	4-(propanosulfonil)fenilo
598	4-fluorofenilo	etilo	metilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo
599	4-fluorofenilo	etilo	metilo	piridin-2-ilo
600	4-fluorofenilo	etilo	metilo	piridin-3-ilo
601	4-fluorofenilo	etilo	hidrógeno	H
602	4-fluorofenilo	etilo	hidrógeno	metilo
603	4-fluorofenilo	etilo	hidrógeno	etilo
604	4-fluorofenilo	etilo	hidrógeno	vinilo
605	4-fluorofenilo	etilo	hidrógeno	ciclopropilo
606	4-fluorofenilo	etilo	hidrógeno	ciclohexilo

HTT
112

5

607	4-fluorofenilo	etilo	hidrógeno	metoximetilo
608	4-fluorofenilo	etilo	hidrógeno	metoxietilo
609	4-fluorofenilo	etilo	hidrógeno	1-hidroxi-1-metiletilo
610	4-fluorofenilo	etilo	hidrógeno	-CO ₂ H
611	4-fluorofenilo	etilo	metilo	H
612	4-fluorofenilo	etilo	metilo	metilo
613	4-fluorofenilo	etilo	metilo	etilo
614	4-fluorofenilo	etilo	metilo	vinilo
615	4-fluorofenilo	etilo	metilo	ciclopropilo
616	4-fluorofenilo	etilo	metilo	ciclohexilo
617	4-fluorofenilo	etilo	metilo	metoximetilo
618	4-fluorofenilo	etilo	metilo	metoxietilo
619	4-fluorofenilo	etilo	metilo	1-hidroxi-1-metiletilo
620	4-fluorofenilo	etilo	metilo	-CO ₂ H

10

15

20

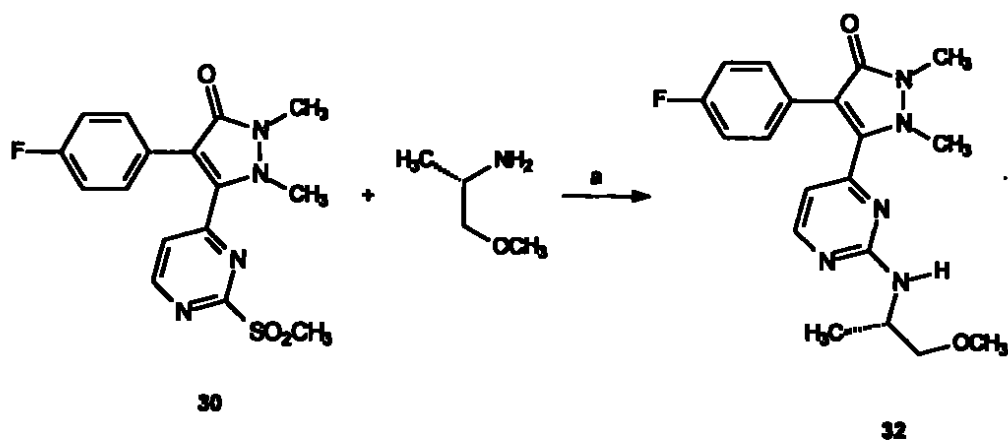
Utilizando intermedios como el compuesto 30 como punto de partida práctico, los análogos 540-620 y otros incluidos en la descripción de esta categoría se pueden preparar adecuadamente según el procedimiento descrito a continuación. En el siguiente ejemplo el formulador puede sustituir adecuadamente cualquier materia prima compatible con este procedimiento, como fenilacetato de metilo, 4-clorofenilacetato de metilo y 3-(trifluorometil)fenilacetato de metilo. Además, otras alquihidrazinas, por ejemplo, diclorhidrato de 1,2-dietilhidrazina, se pueden sustituir por diclorhidrato de 1,2-dimetilhidrazina.

Diagrama X: Preparación del segundo aspecto de la categoría IV

25

412
113

5



Reactivos y condiciones: (a) tolueno, 140 °C, 2 horas

EJEMPLO 10

10

4-(4-fluorofenil)-1,2-dimetil-5-(2-metoxi-1-(S)-metiletilamino)-pirimidin-4-il]-1,2-dihidropirazol-3-ona (32)

15

Preparación de 4-(4-fluorofenil)-1,2-dimetil-5-(2-metoxi-1-(S)-metiletil-amino)-pirimidin-4-il]-1,2-dihidropirazol-3-ona (32): A una solución de 4-(4-fluorofenil)-1,2-dimetil-5-(2-metanosulfonil-pirimidin-4-il)-1,2-dihidropirazol-3-ona, 30 (0.20 g, 0.55 mmol) en tolueno (5 mL) se agrega (S)-2-amino-3-metoxipropano (2.14 g, 24 mmol). La reacción se refluje a 140 °C durante 2 horas y luego se concentra al vacío. El residuo crudo se purifica con HPLC preparativo para producir 66 mg (43 % de rendimiento) del producto deseado en forma de sólido amarillo: $[\alpha]^{25}_D = -22^\circ$ (c 0.14, MeOH); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.41-7.35 (m,

25

2H), 7.03- 6.96 (m, 2H), 6.41 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.57 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.29-4.24 (m, 1H), 3.52 (s, 3H) 3.46 (m, 2H), 3.40 (s, 3H) 3.35 (s, 3H), 1.29 (d, $J = 6.6$, 3H); MS-ESI m/z 372 $[M+H]^+$. HRMS m/z calculado para $C_{19}H_{23}FN_5O_2$ $[M+H]^+$ 372.1836; determinación: 372.1824.

1,2-dimetil-4-(4-fluorofenil)-5-[2-(S)-(α-metilbencilamino)pirimidin-4-il]-1,2-dihidropirazol-3-ona;
 $[\alpha]^{25}_D = -3^\circ$ (c 0.17, MeOH); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.05 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.46 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); MS-ESI m/z 386 $[M+H]^+$; HRMS m/z calculado para $C_{20}H_{25}FN_5O_2$ $[M+H]^+$ 386.1992; determinación: 386.1977.

1,2-dimetil-4-(4-fluorofenil)-5-(2-(S)-[1-(4-fluorofenil)etilamino]pirimidin-4-il)-1,2-dihidropirazol-3-ona;
 $[\alpha]^{25}_D = -78^\circ$ (c 0.18, MeOH); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.40-7.29 (m, 4H), 7.08-6.96 (m, 4H), 5.81 (br s, 1H), 5.18-5.13 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.06 (br s, 3H), 1.59 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); MS-ESI m/z 422 $[M+H]^+$; HRMS m/z calculado para $C_{23}H_{22}F_2N_5O$ $[M+H]^+$ 422.1792; determinación: 422.1788.

1,2-dimetil-4-(4-fluorofenil)-5-[2-(S)-(1-metilpropilamino)pirimidin-4-il]-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
 $[\alpha]^{25}_D = +14^\circ$ (c 0.185, MeOH); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

115

δ 8.26 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.01 (t, $J = 8.7$, 2H), 6.41 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.36 (s, 3H) 1.25 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.0 (t, $J = 7.5$, 3H); MS-APCI m/z 356 $[M+H]^+$. HRMS m/z calculado para $C_{19}H_{23}FN_5O$ 5 $[M+H]^+$ 356.1887; determinación: 356.1883.

1,2-dimetil-4-(4-fluorofenil)-5-[2-(S)-(1,2-dimetil-2-hidroxipropilamino)-pirimidin-4-il]-1,2-dihidro-pirazol-3-ona; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 5.5$, 8.8 Hz, 2H), 6.97 (t, 10 $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.49 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.95 (br s, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.04-2.89 (m, 2H), 3.95-2.89 (m, 2H), 2.31-2.02 (m, 2H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.10 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); MS-ESI m/z 489 $[M+H]^+$; HRMS m/z calculado para $C_{23}H_{30}FN_6O_3S$ $[M+H]^+$ 15 488.2084; determinación: 489.2086.

1,2-dimetil-4-(4-fluorofenil)-5-[2-(S)-(1-metil-2-metoxietilamino)pirimidin-4-il]-1,2-dihidropirazol-3-ona; $[\alpha]^{25}_D = -22^\circ$ (c 0.14, MeOH); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.03- 6.96 20 (m, 2H), 6.41 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.57 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.29-4.24 (m, 1H), 3.52 (s, 3H) 3.46 (m, 2H), 3.40 (s, 3H) 3.35 (s, 3H), 1.29 (d, $J = 6.6$, 3H); MS-ESI m/z 372 $[M+H]^+$. HRMS m/z calculado para $C_{19}H_{23}FN_5O_2$ $[M+H]^+$ 372.1836; determinación: 372.1824.

1,2-dimetil-4-(4-fluorofenil)-5-[2-(isopropilamino)pirimidin-4-il]-1,2-dihidro-pirazol-3-ona; $[\alpha]^{25}_D = -22^\circ$ (c 0.14, MeOH); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.03- 6.96 (m, 2H), 6.41 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.57 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.29-4.24 (m, 1H), 3.52 (s, 3H) 3.46 (m, 2H), 3.40 (s, 3H) 3.35 (s, 3H), 1.29 (d, $J = 6.6$, 3H); MS-ESI m/z 372 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FN}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 372.1836; determinación: 372.1824.

10 **1,2-dimetil-4-(4-fluorofenil)-5-[2-(piridin-4-ilamino)pirimidin-4-il]-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;** ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 8.32 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.03 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.51 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.57 (s, 15 3H), 3.34 (s, 3H); MS-ESI m/z 391 $[\text{M}+\text{H}^+]$; HRMS m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FN}_6\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 391.1683; determinación: 391.1668.

1,2-dimetil-4-(4-fluorofenil)-5-[2-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]-1,2-dihidro-pirazol-3-ona; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 6.99 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.52 (m, 1H), 6.46 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.30 (s, 20 3H); MS-ESI m/z 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FN}_6\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 391.1683; determinación: 391.1684.

416
117

1,2-dimetil-4-(4-fluorofenil)-5-[2-(piridin-2-ilamino)pirimidin-4-il]-1,2-dihidro-pirazol-3-ona; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.71 (dt, $J = 1.5, 7.7$ Hz, 1H), 7.61-7.60 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.00 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.55 (br s, 1H), 6.47 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.31 (br s, 3H); MS-ESI m/z 391 $[\text{M}+\text{H}^+]$; HRMS m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FN}_6\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 391.1683; determinación: 391.1672.

10 **1,2-dietil-4-(4-fluorofenil)-5-[2-(S)-(α-metilbencilamino)pirimidin-4-il]-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;** $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +74^\circ$ (c 0.035, MeOH); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 2H), 7.69 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.43 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.33 (m, 1H), 15 4.15 (m, 1H), 4.05 - 3.75 (br s, 2H), 3.75 - 3.34 (br s, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.33 - 1.28 (m, 6H); MS-ESI m/z 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{FN}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 432.2200; determinación: 432.2182.

1,2-dietil-4-(4-fluorofenil)-5-[2-(S)-(1-metil-2-metoxietilamino)pirimidin-4-il]-1,2-dihidropirazol-3-ona; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +58^\circ$ (c 0.105, MeOH); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 5.5, 8.8$ Hz, 2H), 7.00 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.45 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.68 (br s, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.01 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.87 25 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.37 -

117
118

1.29 (m, 6H), 0.929 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); MS-ESI m/z 400 $[M+H]^+$; HRMS m/z calculado para $C_{21}H_{27}FN_6O_2$ $[M+H]^+$ 400.2149; determinación: 400.2131.

1,2-dimetil-4-(4-fluorofenil)-5-[2-[(N-
5 propanosulfonilpiperidin-4-il)amino]pirimidin-4-il]-1,2-
dihidro-pirazol-3-ona; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (d,
 $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 6.98 (t, $J = 9$ Hz, 2H),
6.38 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.16
(m, 1H), 3.51 (s, 3H) 3.35 (s, 3H), 1.27 (d, $J = 6.3$,
10 6H); MS-APCI m/z 342 $[M+H]^+$; HRMS m/z calculado para
 $C_{18}H_{21}FN_5O$ $[M+H]^+$ 342.1730; determinación: 372.1728.

Ejemplos no limitativos de otros compuestos que
comprenden el segundo aspecto de la categoría IV incluyen:

1,2-dietil-4-(4-fluorofenil)-5-[2-(S)-(α-
15 metilbencilamino)pirimidin-4-il]-1,2-
dihidropirazol-3-ona;
1,2-dimetil-4-(4-fluorofenil)-5-[2-(thiazole-2-
ilamino)pirimidin-4-il]-1,2-dihidro-pirazol-
3-ona; y
20 1,2-dietil-4-(4-fluorofenil)-5-[2-(benzimidazol-2-
ilamino)pirimidin-4-il]-1,2-dihidro-pirazol-
3-ona.

Otros compuestos de la presente invención no
incluidos directamente en las categorías definidas
25 anteriormente y que se pueden preparar según los

procedimientos o las modificaciones de éstos descritos anteriormente, incluyen los siguientes.

- 5-(2-fenoxipirimidin-4-il)-4-(4-fluorofenil)-1,2-dihidropirazol-3-ona;
- 5 2-benzotiazol-2-il-4-(4-fluorofenil)-5-[2-(1-feniletilamino)-pirimidin-4-il]-1,2-dihidropirazol-3-ona;
- 4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-5-[2-(2-metoxi-1-metiletilamino)pirimidin-4-il]-2-metil-1,2-dihidropirazol-3-ona;
- 10 4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-5-[2-(1-feniletilamino)-pirimidin-4-il]-2-metil-1,2-dihidropirazol-3-ona;
- 4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-5-(2-fenoxipirimidin-4-il)-2-metil-1,2-dihidropirazol-3-ona;
- 15 4-(4-fluorofenil)-1-metil-5-[2-metoxipirimidin-4-il]-2-piperidin-4-il-1,2-dihidropirazol-3-ona;
- 20 4-(4-fluorofenil)-1-(piperidin-4-il)-5-[2-(2-metoxi-1-metiletilamino)pirimidin-4-il]-2-fenil-1,2-dihidropirazol-3-ona;
- 4-(4-fluorofenil)-1-(piperidin-4-il)-5-[2-(2-metoxi-1-metiletilamino)pirimidin-4-il]-2-(4-cloro)fenil-1,2-dihidropirazol-3-ona;
- 25

119
120

- 4-(4-fluorofenil)-2-(2-metoxietil)-5-[2-(2-metoxi-
1-metiletilamino)pirimidin-4-il]-1-metil-1,2-
dihidropirazol-3-ona;
- 5 4-(4-fluorofenil)-2-(2-metoxietil)-5-(2-
fenoxipirimidin-4-il)-1-metil-1,2-
dihidropirazol-3-ona;
- 4-(4-fluorofenil)-2-(2-metoxietil)-5-[2-(2-
hidroxi-1,2-dimetilpropilamino)-pirimidin-4-
il]-1-metil-1,2-dihidropirazol-3-ona;
- 10 2-(4-clorofenil)-4-(4-fluorofenil)-5-[2-(1-
feniletilamino)-pirimidin-4-il]-1,2-
dihidropirazol-3-ona;
- 4-(4-fluorofenil)-1-metoximetil-5-(2-
fenoxipirimidin-4-il)-1,2-dihidropirazol-3-
15 ona; y
- 1-(piperidin-4-il)-2-metil-4-(4-fluorofenil)-5-[2-
(tetrahidropiran-4-il)pirimidin-4-il]-1,2-
dihidro-pirazol-3-ona.

Se ha observado que en muchos casos los compuestos
20 enumerados y descritos anteriormente, tienen una
actividad (IC₅₀ en la evaluación celular descrita o a las
que se hace referencia en la presente) a un nivel
inferior a 1 micromolar (μM).

Los compuestos de la presente invención son
25 capaces de bloquear de manera eficaz la producción de
citocinas inflamatorias de las células, permitiendo de

120
121

este modo la atenuación, alivio, control, disminución, retraso o prevención de uno o más trastornos o síndromes relacionados con la liberación extracelular de una o más citocinas. Los trastornos inflamatorios incluyen aquellos
5 relacionados con los siguientes ejemplos no limitativos:

i) Interleucina 1 (IL 1): Es la molécula responsable de un gran número de transtornos, como la artritis reumatoide, osteoartritis y otros trastornos que se relacionan con la degeneración del tejido conectivo.
10

ii) Cicloxigenasa 2 (COX 2): Los inhibidores de la liberación de citocinas se proponen como inhibidores de la expresión COX 2 inducible, la cual ha demostrado que aumenta por las citocinas. M. K. O'Banion y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.*, 89: 4888 (1998).
15

iii) Factor de necrosis tumoral $-\alpha$ (TNF- α): Esta citocina proinflamatoria se propone como un importante mediador en muchos trastornos o síndromes, como la artritis reumatoide, osteoartritis, inflamación intestinal, choque séptico, insuficiencia cardiopulmonar, enfermedad respiratoria aguda y caquexia.
20

Cada uno de los trastornos o condiciones que el formulador desea tratar pueden requerir diferentes niveles o cantidades de los compuestos descritos en el
25

421
122

presente documento para obtener un nivel terapéutico. El formulador puede determinar esta cantidad mediante cualquiera de los procedimientos de prueba conocidos por el técnico.

5 La presente invención también se refiere además a formas de los presentes compuestos, los cuales bajo las condiciones fisiológicas normales en el ser humano o en los mamíferos superiores liberan los compuestos que se describen en la presente. Una iteración de este aspecto
10 incluye las sales farmacéuticamente aceptables de los análogos que se describen aquí. Para propósitos de compatibilidad con la vía de administración, los excipientes y lo similar, el formulador puede escoger una forma de sal de los análogos presentes, ya que los
15 compuestos mismos son la especie activa que alivia los procesos de enfermedad descritos en la presente.

Los distintos precursores de formas "profármaco" de los análogos de la presente invención están relacionados con este aspecto. Sería conveniente formular
20 los compuestos de la presente invención como una especie química que por sí misma no tenga efecto contra la actividad de las citocinas que se describen aquí, sino que sean formas de los presentes análogos que al administrarse al organismo de un humano o un mamífero
25 experimenten una reacción química catalizada por los mecanismos normales del organismo, como las enzimas que

122
123

se encuentran en el estómago o el suero sanguíneo, y así la reacción química libere el análogo precursor. El término "profármaco" se refiere a las especies que se convierten *in vivo* en el compuesto farmacéutico activo.

5

FORMULACIONES

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

- a) una cantidad eficaz de 1,2-dihidropirazol-3-onas de conformidad con la presente invención que son eficaces para inhibir la liberación de citocinas inflamatorias; y
- b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Para fines 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 por el receptor del ingrediente activo. Un excipiente puede
5 desempeñar una función tan sencilla 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 al estómago. El
10 formulador también puede aprovechar el hecho de que los compuestos de la presente invención tienen potencia celular mejorada, propiedades farmacocinéticas mejoradas y una biodisponibilidad oral mejorada.

La presente invención también se refiere a
15 composiciones o formulaciones que contienen una forma precursora o "profármaco" de los compuestos inhibidores de liberación de citocinas inflamatorias de conformidad con la presente invención. En general, las composiciones de la presente invención que contienen precursores están
20 constituidas por:

- a) una cantidad eficaz de uno o más derivados de pirazolonas bicíclicas de conformidad con la presente invención que actúan para liberar in vivo el análogo correspondiente que es eficaz
25 para inhibir la liberación de citocinas inflamatorias; y

+24
725

b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

MODO DE EMPLEO

5 La presente invención también se refiere a un método para controlar el nivel de una o más citocinas inductoras de inflamación, como la interleucina 1 (IL 1), el factor de necrosis tumoral- α (TNF α), la interleucina-6 (IL 6) y la interleucina-8 (IL 8), mediante lo cual se
10 controla, mediatiza o reducen los trastornos en los que influyen los niveles de citocinas inflamatorias extracelulares. El presente método incluye la etapa que comprende administrar a un ser humano o un mamífero superior una cantidad eficaz de una composición que
15 contiene uno o más inhibidores de citocinas inflamatorias de conformidad con la presente invención.

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

PROCEDIMIENTOS

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

Ejemplos no limitativos de formas adecuadas de evaluación incluyen:

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

Cada una de las publicaciones anteriores se considera incorporada en esta descripción por su sola mención.

Además, la inhibición del factor de necrosis tumoral, $TNF\alpha$, se puede medir utilizando células monocíticas humanas (THP 1) estimuladas por

426
127

lipopolisacáridos (LPS) en la forma que se describen en las siguientes publicaciones:

- 5 i) K. M. Mohler y col.: "Protección Against a Lethal Dose of Endotoxin by an Inhibitor of Tumour Necrosis Factor Processing", *Nature*, 370: 218-220 (1994).
- 10 ii) Patente de los EE.UU. núm. 6,297,381 B1 de Cirillo y col. concedida el 2 de octubre de 2001, la cual se considera incorporada en esta descripción como referencia y de la cual se reproduce a continuación una parte relevante.

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 un medio de cultivo RPMI 1640 con rojo fenol y L-glutamina enriquecida con L-glutamina adicional (total: 4 mM), penicilina y estreptomicina (50 unidades/mL cada una) y suero fetal bovino (FBS 3 %) (GIBCO; todas las concentraciones son finales). El análisis se realiza en condiciones estériles, con excepción de la preparación del compuesto de prueba. Las soluciones madre iniciales se hacen en sulfóxido de dimetilo y después se diluyen en el medio de cultivo RPMI 1640 a una concentración 2 veces mayor que la concentración final de ensayo deseada. Se adicionan

células THP.1 confluentes (2×10^7 células/mL, conc. final; American Type Culture Company, Rockville, Md.) en placas de cultivo de polipropileno de fondo redondo y 96 pozos (Costar 3790 estériles) que contienen 125 μ L del compuesto de prueba (concentrado al doble) o vehículo de disulfóxido de dimetilo (controles vacíos). La concentración de disulfóxido de dimetilo no deberá exceder de 0.2 % final. La mezcla de células se deja en preincubación durante 30 minutos a 37 °C al 5 % de CO₂ antes de la estimulación con lipopolisacáridos (LPS, 1 μ g/mL final; Sigma L-2630, provenientes del serotipo de *E. coli* 0111.B4; almacenados como solución reserva de 1 mg/mL en vehículo H₂O diluido y tamizado con endotoxina a -80 °C). Los controles vacíos (no estimulados) reciben vehículo H₂O; el volumen final de incubación es 250 μ L. La incubación (4 horas) se lleva a cabo en la forma que ya se describió antes. El análisis se termina al centrifugar las placas 5 minutos a temperatura ambiente a 1600 rpm (4033 g); los sobrenadantes se transfieren a placas limpias de 96 pozos y se almacenan a -80 °C hasta que se analizan para determinar el TNF- α con un estuche comercial para ELISA disponible comercialmente (Biosource núm. 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 .

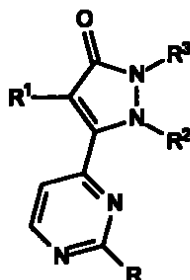
Si bien se han ilustrado y descrito realizaciones particulares de la presente invención, será evidente para los experimentados en la industria que pueden hacerse diversos cambios y modificaciones sin desviarse del espíritu y alcance de la invención. Se ha pretendido, por consiguiente, abarcar en las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

129
130

REIVINDICACIONES

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

10



en donde R es:

- a) $-O[CH_2]_nR^4$; o
15 b) $-NR^{5a}R^{5b}$;

R^4 es alquilo C_1-C_{10} lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heterocíclico sustituido o no sustituido; o heteroarilo sustituido o no sustituido; el índice n es
20 de 0 a 5;

cada R^{5a} y R^{5b} es independientemente:

- a) hidrógeno; o
b) $-[C(R^{6a}R^{6b})]_mR^7$;

cada R^{6a} y R^{6b} es independientemente:

- 25 i) hidrógeno;
ii) $-OR^8$;

130
131

- iii) $-N(R^8)_2$;
- iv) $-CO_2R^8$;
- v) $-CON(R^8)_2$;
- vi) alquilo C_1-C_4 lineal, ramificado o
cíclico, sustituido o no sustituido;
- vii) y mezclas de éstos;

R^7 es

- i) hidrógeno;
- ii) alquilo C_1-C_6 lineal, ramificado o
cíclico, sustituido o no sustituido;
- iii) heterocíclico sustituido o no
sustituido;
- iv) arilo sustituido o no sustituido;
- v) heteroarilo sustituido o no
sustituido;
- vi) $-OR^8$;
- vii) $-N(R^8)_2$;
- viii) $-CO_2R^8$; y
- ix) $-CON(R^8)_2$;

R^8 es hidrógeno, un catión soluble en agua,
alquilo C_1-C_4 o arilo sustituido o no sustituido;

el índice m es de 0 a 5;

R^1 es fenilo sustituido;

cada unidad R^2 y R^3 se selecciona

independientemente del grupo formado por:

- a) hidrógeno; e

131
132

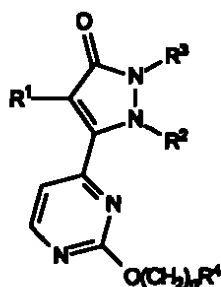
b) hidrocarbilo C_1-C_{10} sustituido o no sustituido seleccionado del grupo formado por:

5

- i) alquilo C_1-C_{10} lineal, ramificado o cíclico;
- ii) arilo C_6-C_{10} ;
- iii) heterocíclico C_1-C_{10} ; y
- iv) heteroarilo C_1-C_{10} .

2. Un compuesto de conformidad con la
10 reivindicación 1, que tiene la fórmula:

15



en donde R⁴ es sustituido o no sustituido:

20

- i) alquilo C_1-C_4 ;
 - ii) carboxíclico C_3-C_{10} ;
 - iii) heterocíclico C_1-C_{10} ;
 - iv) arilo C_6-C_{10} ; o
 - v) heteroarilo C_1-C_{10} ;
- el índice n es de 0 a 5.

132
133

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizada además porque R^1 es 4-fluorofenilo,

5 cada R^2 y R^3 es independientemente hidrocarbilo C_1-C_{10} sustituido o no sustituido seleccionado del grupo formado por:

- i) alquilo C_1-C_{10} lineal, ramificado o cíclico;
- ii) arilo C_1-C_{10} ;
- 10 iii) heterocíclico C_1-C_{10} ;
- iv) heteroarilo C_1-C_{10} ; y

R^4 es arilo sustituido o no sustituido y el índice n es 0 ó 1.

4. Un compuesto de conformidad con cualquiera de
15 las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque R^2 se selecciona del grupo formado por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, iso-butilo, tert-butilo y ciclopropil-metilo, R^3 se selecciona del grupo formado por piperidin-4-ilo sustituido o no
20 sustituido, N-metilpiperidin-4-ilo, morfolin-4-ilo y N-metilmorfolin-4-ilo, y R^4 se selecciona del grupo formado por fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo,
25 2-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2,4-

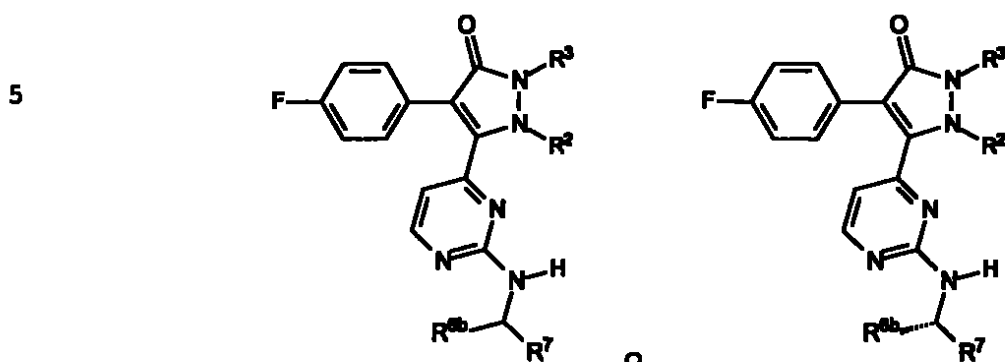
dimetilfenilo, 3-N-acetil-aminofenilo, 2-metoxifenilo, 4-metoxifenilo y 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo.

5. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque R^2 se selecciona del grupo formado por piperidin-4-ilo sustituido o no sustituido, N-metilpiperidin-4-ilo, morfolin-4-ilo y N-metilmorfolin-4-ilo, R^3 se selecciona del grupo formado por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, iso-butilo, tert-butilo y ciclopropil-metilo, y R^4 se selecciona del grupo formado por fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 3-N-acetil-aminofenilo, 2-metoxifenilo, 4-metoxifenilo y 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo.

6. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, caracterizado además porque R^2 y R^3 son ambos metilo o etilo, R^4 se selecciona del grupo formado por fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 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, y el índice n es 0 ó 1.

134
135

7. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



10 en donde cada R^2 y R^3 es independientemente hidrocarbilo C_1-C_{10} sustituido o no sustituido seleccionado del grupo formado por:

- 15
- i) alquilo C_1-C_{10} lineal, ramificado o cíclico;
 - ii) arilo C_6-C_{10} ;
 - iii) heterocíclico C_1-C_{10} ; y
 - iv) heteroarilo C_1-C_{10} ;

R^{6b} es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , o $-CO_2R^8$; R^8 es hidrógeno, metilo o un catión formador de sales; y R^7 se

20 selecciona del grupo formado por:

- i) hidrógeno;
- ii) alquilo C_1-C_6 lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido;
- iii) arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido;

iv) heteroacíclico C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido; y

v) heteroarilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido.

5 8. Un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1 ó 7, caracterizado además porque R² se selecciona del grupo formado por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, iso-butilo, tert-butilo y ciclopropil-metilo, R³ se selecciona del grupo formado por
10 piperidin-4-ilo sustituido o no sustituido, N-metilpiperidin-4-ilo y morfolin-4-ilo y N-metilmorfolin-4-ilo, R^{6b} es hidrógeno y R⁷ es arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido.

 9. Un compuesto de conformidad con las
15 reivindicaciones 1 ó 7, caracterizado además porque R² se selecciona del grupo formado por piperidin-4-ilo sustituido o no sustituido, N-metilpiperidin-4-ilo, morfolin-4-ilo y N-metilmorfolin-4-ilo, R³ se selecciona del grupo formado por metilo, etilo, propilo, isopropilo,
20 butilo, sec-butilo, iso-butilo, tert-butilo y ciclopropil-metilo, R^{6b} es hidrógeno y R⁷ es arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido.

 10. Un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1 ó 7, caracterizado además porque R² y
25 R³ son metilo o etilo, R^{6b} es hidrógeno, metilo o etilo y R⁷ es arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido.

136
137

11. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, caracterizado además porque R⁷ se selecciona del grupo formado por metilo, etilo, ciclopropilo, ciclohexilo, hidroximetilo, metoximetilo, 5 1-metoxietilo, 1-metoxi-1-metil-etilo, 1-hidroxi-1-metil-etilo, 1-hidroxietilo, fenilo, 4-fluorofenilo, 2-aminofenilo, 2-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-(metanosulfonil)fenilo, 4-(ethanesulfonyl)fenilo, 4-(propanosulfonil)fenilo, 3- 10 benzo[1,3]dioxol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo.

12. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, seleccionado del grupo formado por:

4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(2-fenoxi-
15 pirimidin-4-il)-1-piperidin-4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-[2-(2-fluorofenoxi)pirimidin-4-il]-1-piperidin-4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
20 4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-[2-(3-fluorofenoxi)pirimidin-4-il]-1-piperidin-4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-[2-(4-fluorofenoxi)pirimidin-4-il]-1-piperidin-4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
25

- 4-(4-fluorofenil)-2-etil-5-(2-fenoxi-
pirimidin-4-il)-1-piperidin-4-il-1,2-
dihidro-pirazol-3-ona;
- 5 4-(4-fluorofenil)-2-etil-5-[2-(2-
fluorofenoxi)pirimidin-4-il]-1-piperidin-
4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 10 4-(4-fluorofenil)-2-etil-5-[2-(3-
fluorofenoxi)pirimidin-4-il]-1-piperidin-
4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 15 4-(4-fluorofenil)-2-etil-5-[2-(4-
fluorofenoxi)pirimidin-4-il]-1-piperidin-
4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(2-fenoxi-
pirimidin-4-il)-1-morfolin-4-il-1,2-
dihidro-pirazol-3-ona;
- 20 4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-[2-(2-
fluorofenoxi)pirimidin-4-il]-1-morfolin-
4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-[2-(3-
fluorofenoxi)pirimidin-4-il]-1-morfolin-
4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-[2-(4-
fluorofenoxi)pirimidin-4-il]-1-morfolin-
4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;

- 4-(4-fluorofenil)-2-etil-5-(2-fenoxi-
pirimidin-4-il)-1-morfolin-4-il-1,2-
dihidro-pirazol-3-ona;
- 5 4-(4-fluorofenil)-2-etil-5-[2-(2-
fluorofenoxi)pirimidin-4-il]-1-morfolin-
4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 10 4-(4-fluorofenil)-2-etil-5-[2-(3-
fluorofenoxi)pirimidin-4-il]-1-morfolin-
4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 15 4-(4-fluorofenil)-2-etil-5-[2-(4-
fluorofenoxi)pirimidin-4-il]-1-morfolin-
4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(2-fenoxi-
pirimidin-4-il)-1-N-metilpiperidin-4-il-
1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 20 4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-[2-(2-
fluorofenoxi)pirimidin-4-il]-1-N-
metilpiperidin-4-il-1,2-dihidro-pirazol-
3-ona;
- 25 4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-[2-(3-
fluorofenoxi)pirimidin-4-il]-1-N-
metilpiperidin-4-il-1,2-dihidro-pirazol-
3-ona;
- 4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-[2-(4-
fluorofenoxi)pirimidin-4-il]-1-N-

- metilpiperidin-4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4-(4-fluorofenil)-2-etil-5-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-1-N-metilpiperidin-4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 5 4-(4-fluorofenil)-2-etil-5-[2-(2-fluorofenoxi)pirimidin-4-il]-1-N-metilpiperidin-4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 10 4-(4-fluorofenil)-2-etil-5-[2-(3-fluorofenoxi)pirimidin-4-il]-1-N-metilpiperidin-4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 15 4-(4-fluorofenil)-2-etil-5-[2-(4-fluorofenoxi)pirimidin-4-il]-1-N-metilpiperidin-4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 20 4-(4-fluorofenil)-1-metil-5-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-2-piperidin-4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 25 4-(4-fluorofenil)-1-metil-5-[2-(2-fluorofenoxi)pirimidin-4-il]-2-piperidin-4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4-(4-fluorofenil)-1-metil-5-[2-(3-fluorofenoxi)pirimidin-4-il]-2-piperidin-4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;

140
K41

- 4-(4-fluorofenil)-1-metil-5-[2-(4-fluorofenoksi)pirimidin-4-il]-2-piperidin-4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 5 4-(4-fluorofenil)-1-etil-5-(2-fenoksi-pirimidin-4-il)-2-piperidin-4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4-(4-fluorofenil)-1-etil-5-[2-(2-fluorofenoksi)pirimidin-4-il]-2-piperidin-4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 10 4-(4-fluorofenil)-1-etil-5-[2-(3-fluorofenoksi)pirimidin-4-il]-2-piperidin-4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4-(4-fluorofenil)-1-etil-5-[2-(4-fluorofenoksi)pirimidin-4-il]-2-piperidin-4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 15 4-(4-fluorofenil)-1-metil-5-(2-fenoksi-pirimidin-4-il)-2-morfolin-4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4-(4-fluorofenil)-1-metil-5-[2-(2-fluorofenoksi)pirimidin-4-il]-2-morfolin-4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 20 4-(4-fluorofenil)-1-metil-5-[2-(3-fluorofenoksi)pirimidin-4-il]-2-morfolin-4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;

144

142

- 4-(4-fluorofenil)-1-metil-5-[2-(4-fluorofenoksi)pirimidin-4-il]-2-morfolin-4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 5 4-(4-fluorofenil)-1-etil-5-(2-fenoksi-pirimidin-4-il)-2-morfolin-4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4-(4-fluorofenil)-1-etil-5-[2-(2-fluorofenoksi)pirimidin-4-il]-2-morfolin-4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 10 4-(4-fluorofenil)-1-etil-5-[2-(3-fluorofenoksi)pirimidin-4-il]-2-morfolin-4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4-(4-fluorofenil)-1-etil-5-[2-(4-fluorofenoksi)pirimidin-4-il]-2-morfolin-4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 15 4-(4-fluorofenil)-1-metil-5-(2-fenoksi-pirimidin-4-il)-2-N-metilpiperidin-4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 4-(4-fluorofenil)-1-metil-5-[2-(2-fluorofenoksi)pirimidin-4-il]-2-N-metilpiperidin-4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 20 4-(4-fluorofenil)-1-metil-5-[2-(3-fluorofenoksi)pirimidin-4-il]-2-N-metilpiperidin-4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 25

142

143

- 5

4-(4-fluorofenil)-1-metil-5-[2-(4-fluorofenoxi)pirimidin-4-il]-2-N-metilpiperidin-4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 10

4-(4-fluorofenil)-1-etil-5-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-2-N-metilpiperidin-4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 15

4-(4-fluorofenil)-1-etil-5-[2-(3-fluorofenoxi)pirimidin-4-il]-2-N-metilpiperidin-4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 20

4-(4-fluorofenil)-1-etil-5-[2-(4-fluorofenoxi)pirimidin-4-il]-2-N-metilpiperidin-4-il-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;
- 25

1,2-dimetil-4-(4-fluorofenil)-5-(2-fenoxipirimidin-4-il)-1,2-dihidropirazol-3-ona;

1,2-dietil-4-(4-fluorofenil)-5-(2-fenoxipirimidin-4-il)-1,2-dihidropirazol-3-ona;

143

144

- 1,2-dimetil-4-(4-fluorofenil)-5-[2-(2-fluorofenoksi)pirimidin-4-il]-1,2-dihidropirazol-3-ona;
- 5 1,2-dietil-4-(4-fluorofenil)-5-[2-(2-fluorofenoksi)pirimidin-4-il]-1,2-dihidropirazol-3-ona;
- 1,2-dimetil-4-(4-fluorofenil)-5-[2-(3-fluorofenoksi)pirimidin-4-il]-1,2-dihidropirazol-3-ona;
- 10 1,2-dietil-4-(4-fluorofenil)-5-[2-(3-fluorofenoksi)pirimidin-4-il]-1,2-dihidropirazol-3-ona;
- 1,2-dimetil-4-(4-fluorofenil)-5-[2-(4-fluorofenoksi)pirimidin-4-il]-1,2-dihidropirazol-3-ona;
- 15 1,2-dietil-4-(4-fluorofenil)-5-[2-(4-fluorofenoksi)pirimidin-4-il]-1,2-dihidropirazol-3-ona;
- 4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-{2-[(fenil)metilamino]-pirimidin-4-il}-1-piperidin-4-il-1,2-dihidropirazol-3-ona;
- 20 4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-{2-[(2-fluorofenil)metilamino]-pirimidin-4-il}-1-piperidin-4-il-1,2-dihidropirazol-3-ona;

144
145

4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(2-[(3-
fluorofenil)metilamino]-pirimidin-4-il)-1-
piperidin-4-il-1,2-dihidropirazol-3-ona;
4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(2-[(4-
5 fluorofenil)metilamino]-pirimidin-4-il)-1-
piperidin-4-il-1,2-dihidropirazol-3-ona;
4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(2-[(2-
aminofenil)metilamino]-pirimidin-4-il)-1-
piperidin-4-il-1,2-dihidropirazol-3-ona;
10 4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(2-[(3-
aminofenil)metilamino]-pirimidin-4-il)-1-
piperidin-4-il-1,2-dihidropirazol-3-ona;
4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(2-[(4-
aminofenil)metilamino]-pirimidin-4-il)-1-
15 piperidin-4-il-1,2-dihidropirazol-3-ona;
4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(2-
[(fenil)metilamino]-pirimidin-4-il)-1-
morfolin-4-il-1,2-dihidropirazol-3-ona;
4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(2-[(2-
20 fluorofenil)metilamino]-pirimidin-4-il)-
1-morfolin-4-il-1,2-dihidropirazol-3-ona;
4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(2-[(3-
fluorofenil)metilamino]-pirimidin-4-il)-
1-morfolin-4-il-1,2-dihidropirazol-3-ona;

445
196

- 4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-{2-[(4-fluorofenil)metilamino]-pirimidin-4-il}-1-morfolin-4-il-1,2-dihidropirazol-3-ona;
- 5 4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-{2-[(2-aminofenil)metilamino]-pirimidin-4-il}-1-morfolin-4-il-1,2-dihidropirazol-3-ona;
- 4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-{2-[(3-aminofenil)metilamino]-pirimidin-4-il}-1-morfolin-4-il-1,2-dihidropirazol-3-ona;
- 10 4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-{2-[(4-aminofenil)metilamino]-pirimidin-4-il}-1-morfolin-4-il-1,2-dihidropirazol-3-ona;
- 4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-{2-[(fenil)metilamino]-pirimidin-4-il}-1-(N-acetil)-piperidin-4-il-1,2-dihidropirazol-3-ona;
- 15 4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-{2-[(2-fluorofenil)metilamino]-pirimidin-4-il}-1-(N-acetil)-piperidin-4-il-1,2-dihidropirazol-3-ona;
- 20 4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-{2-[(3-fluorofenil)metilamino]-pirimidin-4-il}-1-(N-acetil)-piperidin-4-il-1,2-dihidropirazol-3-ona;
- 25 4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-{2-[(4-fluorofenil)metilamino]-pirimidin-4-il}-

- 1-(N-acetil)-piperidin-4-il-1,2-dihidropirazol-3-ona;
- 4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-{2-[(2-aminofenil)metilamino]-pirimidin-4-il}-1-(N-acetil)-piperidin-4-il-1,2-dihidropirazol-3-ona;
- 4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-{2-[(3-aminofenil)metilamino]-pirimidin-4-il}-1-(N-acetil)-piperidin-4-il-1,2-dihidropirazol-3-ona;
- 4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-{2-[(4-aminofenil)metilamino]-pirimidin-4-il}-1-(N-acetil)-piperidin-4-il-1,2-dihidropirazol-3-ona;
- 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(S)-(α-metilbencilamino)pirimidin-4-il]-1-metil-2-piperidin-4-il-1,2-dihidropirazol-3-ona;
- 4-{4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-oxo-3-[2-(S)-(α-metilbencilamino)pirimidin-4-il]-2,5-dihidropirazol-1-il}piperidin-1-il)acético ácido;
- 2-(4-{4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-oxo-3-[2-(S)-(α-metilbencilamino)pirimidin-4-il]-2,5-dihidropirazol-1-il}piperidin-1-il)-2-metilpropiónico ácido;



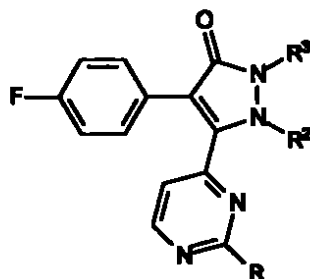
- (4-{4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-oxo-3-[2-(S)-(α-metilbencilamino)pirimidin-4-il]-2,5-dihidropirazol-1-il}piperidin-1-il)acético éster etílico del ácido;
- 5 2-(4-{4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-oxo-3-[2-(S)-(α-metilbencilamino)pirimidin-4-il]-2,5-dihidropirazol-1-il}piperidin-1-il)-2-metilpropiónico éster etílico del ácido;
- 10 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(S)-(α-metilbencilamino)pirimidin-4-il]-2-metil-1-piperidin-4-il-1,2-dihidropirazol-3-ona;
- 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(S)-(α-metilbencilamino)pirimidin-4-il]-1,2-dimetil-1,2-dihidropirazol-3-ona;
- 15 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(2-hidroxi-1-(S)-metil-2-metilpropilamino)-pirimidin-4-il]-1,2-dimetil-1,2-dihidropirazol-3-ona;
- 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(2-metoxi-1-(S)-metiletilamino)-pirimidin-4-il]-1,2-dimetil-1,2-dihidropirazol-3-ona;
- 20 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(S)-(α-metilbencilamino)pirimidin-4-il]-1-metil-2-(2-metoxietil)-1,2-dihidropirazol-3-ona;

148
149

- 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(S)-(α-metilbencilamino)pirimidin-4-il]-2-metil-1-(2-metoxietil)-1,2-dihidropirazol-3-ona;
- 5 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(2-hidroxi-1-(S)-metil-2-metilpropilamino)-pirimidin-4-il]-1-metil-2-(2-metoxietil)-1,2-dihidropirazol-3-ona;
- 10 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(2-hidroxi-1-(S)-metil-2-metilpropilamino)-pirimidin-4-il]-2-metil-1-(2-metoxietil)-1,2-dihidropirazol-3-ona;
- 15 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(2-metoxi-1-(S)-metiletilamino)-pirimidin-4-il]-2-metil-1-piperidin-4-ilo -1,2-dihidropirazol-3-ona; y
- 20 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(2-metoxi-1-(S)-metiletilamino)-pirimidin-4-il]-1-metil-2-piperidin-4-ilo -1,2-dihidropirazol-3-ona.

13. Un compuesto que incluye todas las formas enantioméricas y diastereoméricas y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas; el compuesto corresponde a la fórmula:

25



5

en donde R es $-NH[C(R^{6a}R^{6b})]R^7$

cada R^{6a} y R^{6b} es independientemente metilo, etilo y mezclas de éstos;

R^7 hidrógeno; alquilo C_1-C_6 lineal, ramificado o cíclico,
10 sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; y heeteroarilo sustituido o no sustituido;
cada unidad R^2 y R^3 es independientemente alquilo C_1-C_{10} lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido; heterocíclico C_1-C_{10} sustituido o no sustituido; y mezclas
15 de éstos.

14. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque R se selecciona del grupo formado por (S)-1-metilpropilamino, (S)-1-metil-1-metoxietilamino, (S)-1-metil-2-(S)-metoxi-
20 propilamino, (S)-1,2-metil-2-metoxipropilamino, (S)-1-etilpropilamino, (S)-1-etil-1-metoxietilamino, (S)-1-etil-2-(S)-metoxipropilamino, (S)-1-etil-2-metil-2-metoxipropilamino, (S)-(α)-metilbencilamino, (S)-1-metil-1-(4-fluorofenil)metilamino, (S)-1-metil-1-(2-
25 aminofenil)metilamino, (S)-1-metil-1-(2-

480
51

metilfenil)metilamino, (S)-1-metil-1-(4-
metilfenil)metilamino, (S)-1-metil-1-(4-metoxifenil)-
metilamino, (S)-(α)-etilbencilamino, (S)-1-(4-
fluorofenil)etilamino, (S)-1-(2-aminofenil)-etilamino,
5 (S)-1-etil-1-(2-metilfenil)amino, (S)-1-(4-metilfenil)-
etilamino, (S)-1-(4-metoxifenil)-etilamino y (S)-1-(4-
fluorofenil)-2-hidroxietilamino.

15 15. Un compuesto de conformidad con la
reivindicación 13 ó 14 caracterizado además porque R² se
10 selecciona del grupo formado por metilo, etilo, propilo,
isopropilo, butilo, sec-butilo, iso-butilo, tert-butilo y
ciclopropil-metilo, y R³ se selecciona del grupo formado
por piperidin-4-ilo sustituido o no sustituido, N-
metilpiperidin-4-ilo, morfolin-4-ilo y N-metilmorfolin-4-
15 ilo.

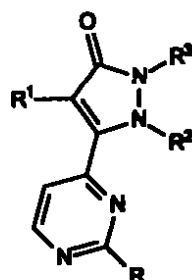
20 16. Un compuesto de conformidad con la
reivindicación 13 ó 14, caracterizado además porque R² se
selecciona del grupo formado por piperidin-4-ilo
sustituido o no sustituido, N-metilpiperidin-4-ilo,
morfolin-4-ilo y N-metilmorfolin-4-ilo, y R³ se selecciona
del grupo formado por metilo, etilo, propilo, isopropilo,
butilo, sec-butilo, iso-butilo, tert-butilo y
ciclopropil-metilo.

25 17. Un compuesto de conformidad con la
reivindicación 13 ó 14, caracterizado además porque R² y
R³ son metilo o etilo.

+st
B2

18. Una composición que comprende

A) una cantidad eficaz de una o más 1,2-dihidropirazol-3-onas, todas sus formas enantioméricas y diastereoméricas y las sales farmacéuticamente aceptables de éstas; dicho compuesto tiene la fórmula:



en donde R es:

a) $-O[CH_2]_nR^4$; o

b) $-NR^{5a}R^{5b}$;

R⁴ es alquilo C₁-C₁₀ lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heterocíclico sustituido o no sustituido; o heteroarilo sustituido o no sustituido; el índice n es de 0 a 5;

cada R^{5a} y R^{5b} es independientemente:

a) hidrógeno; o

b) $-[C(R^{6a}R^{6b})]_mR^7$;

cada R^{6a} y R^{6b} es independientemente:

i) hidrógeno;

- ii) $-\text{OR}^8$;
- iii) $-\text{N}(\text{R}^8)_2$;
- iv) $-\text{CO}_2\text{R}^8$;
- v) $-\text{CON}(\text{R}^8)_2$;
- 5 vi) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido;
- vii) y mezclas de éstos;

R^7 es

- 10 i) hidrógeno;
- ii) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido;
- 15 iii) heterocíclico sustituido o no sustituido;
- iv) arilo sustituido o no sustituido;
- v) heteroarilo sustituido o no sustituido;
- 20 vi) $-\text{OR}^8$;
- vii) $-\text{N}(\text{R}^8)_2$;
- viii) $-\text{CO}_2\text{R}^8$; y
- ix) $-\text{CON}(\text{R}^8)_2$;

25 R^8 es hidrógeno, un catión soluble en agua, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o arilo sustituido o no sustituido;

el índice m es de 0 a 5;

R¹ es fenilo sustituido;

cada unidad R² y R³ se selecciona independientemente del grupo formado por:

- 5 a) hidrógeno; e
- b) hidrocarbilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido seleccionado del grupo formado por:
- 10 i) alquilo C₁-C₁₀ lineal, ramificado o cíclico;
- ii) arilo C₆-C₁₀;
- iii) heterocíclico C₁-C₁₀;
- iv) heteroarilo C₁-C₁₀; y

15 B) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

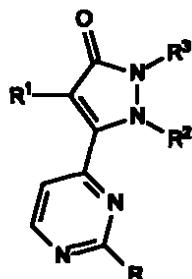
19. Un método para inhibir la liberación extacelular de citocinas inflamatorias, el cual comprende el paso de administrar a un ser humano o mamífero superior una cantidad eficaz de una composición

20 farmacéutica que comprende:

A) una cantidad eficaz de una o más 1,2-dihidropirazol-3-onas, todas sus formas enantioméricas y diasterioméricas y las sales farmacéuticamente aceptables de

25 éstas; dicho compuesto tiene la fórmula:

154
155



5

en donde R es:

a) $-O[CH_2]_nR^4$; o

b) $-NR^{5a}R^{5b}$;

10 R^4 es alquilo C_1-C_{10} lineal, ramificado o
cíclico, sustituido o no sustituido;
arilo sustituido o no sustituido;
heterocíclico sustituido o no sustituido;
o heteroarilo sustituido o no sustituido;
el índice n es de 0 a 5;

15 cada R^{5a} y R^{5b} es independientemente:

a) hidrógeno; o

b) $-[C(R^{6a}R^{6b})]_mR^7$;

cada R^{6a} y R^{6b} es independientemente:

20 i) hidrógeno;

ii) $-OR^8$;

iii) $-N(R^8)_2$;

iv) $-CO_2R^8$;

v) $-CON(R^8)_2$;

25 vi) alquilo C_1-C_4 lineal, ramificado
o cíclico, sustituido o no
sustituido;

vii) y mezclas de éstos;

R⁷ es

5

- i) hidrógeno;
- ii) alquilo C₁-C₆ lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido;

10

- iii) heterocíclico sustituido o no sustituido;

- iv) arilo sustituido o no sustituido;

- v) heteroarilo sustituido o no sustituido;

- vi) -OR⁸;

- vii) -N(R⁸)₂;

15

- viii) -CO₂R⁸; y

- ix) -CON(R⁸)₂;

R⁸ es hidrógeno, un catión soluble en agua, alquilo C₁-C₄, o arilo sustituido o no sustituido;

20

el índice m es de 0 a 5;

R¹ es fenilo sustituido;

cada unidad R² y R³ se selecciona independientemente del grupo formado por:

- a) hidrógeno; e

156
157

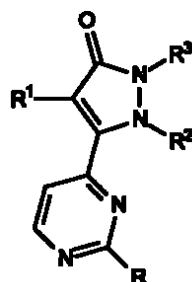
- b) hidrocarbilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido seleccionado del grupo formado por:
- i) alquilo C₁-C₁₀ lineal, ramificado o cíclico;
 - ii) arilo C₆-C₁₀;
 - iii) heterocíclico C₁-C₁₀;
 - iv) heteroarilo C₁-C₁₀; y

B) una o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

20. Un método para controlar el nivel de una o más citocinas inductoras de inflamación seleccionadas del grupo formado por interleucina 1 (IL 1), factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), interleucina 6 (IL 6), e interleucina 8 (IL 8) y así controlar, mediar o disminuir las enfermedades afectadas por los niveles de estas citocinas inflamatorias extracelulares; dicho método comprende el paso de administrar a un ser humano o mamífero superior una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende:

- A) una cantidad eficaz de una o más 1,2-dihidropirazol-3-onas, todas sus formas enantioméricas y diasterioméricas y las sales farmacéuticamente aceptables de éstas; dicho compuesto tiene la fórmula:

137
158



5

en donde R es:

- a) $-O[CH_2]_nR^4$; o
- b) $-NR^{5a}R^{5b}$;

10

R^4 es alquilo C_1-C_{10} lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heterocíclico sustituido o no sustituido; o heteroarilo sustituido o no sustituido; el índice n es de 0 a 5;

15

cada R^{5a} y R^{5b} es independientemente:

- a) hidrógeno; o
- b) $-[C(R^{6a}R^{6b})]_mR^7$;

cada R^{6a} y R^{6b} es independientemente:

20

- i) hidrógeno;
- ii) $-OR^8$;
- iii) $-N(R^8)_2$;
- iv) $-CO_2R^8$;
- v) $-CON(R^8)_2$;

25

- vi) alquilo C_1-C_4 lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido;

158
159

vii) y mezclas de éstos;

R⁷ es

- 5
- i) hidrógeno;
 - ii) alquilo C₁-C₆ lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido;
 - iii) heterocíclico sustituido o no sustituido;
 - 10 iv) arilo sustituido o no sustituido;
 - v) heteroarilo sustituido o no sustituido;
 - vi) -OR⁸;
 - vii) -N(R⁸)₂;
 - 15 viii) -CO₂R⁸; y
 - ix) -CON(R⁸)₂;

R⁸ es hidrógeno, un catión soluble en agua, alquilo C₁-C₄ o arilo sustituido o no sustituido;

20 el índice m es de 0 a 5;

R¹ es fenilo sustituido;

cada unidad R² y R³ se selecciona independientemente del grupo formado por:

a) hidrógeno; e

154

160

b) hidrocarbilo C_1-C_{10} sustituido o no
sustituido seleccionado del grupo
formado por:

5

- i) alquilo C_1-C_{10} lineal,
ramificado o cíclico;
- ii) arilo C_6-C_{10} ;
- iii) heterocíclico C_1-C_{10} ;
- iv) heteroarilo C_1-C_{10} ; y.

10

B) uno o más excipientes farmacéuticamente
aceptables.

PCT REQUEST

1/5

8886MCA

Original (for SUBMISSION) - printed on 11.03.2003 01:37:30 PM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RQ/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.01.2003)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	8886M/CA
I	Title of invention	1,2-DIHYDROPYRAZOL-3-ONES WHICH CONTROL INFLAMMATORY CYTOKINES
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States
II-4	Name	THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
II-5	Address:	One Procter & Gamble Plaza Cincinnati, OH 45202 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	513-634-0794
II-9	Facsimile No.	513-634-0819
II-10	e-mail	reed.td@pg.com
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	inventor only
III-1-4	Name (LAST, First)	LAUFERSWEILER, Matthew, John
III-1-5	Address:	6590 Black Forest Court Morrow, OH 45142 United States of America
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	inventor only
III-2-4	Name (LAST, First)	CRAGO, Cynthia, Monesa
III-2-5	Address:	10563 S. State Route 48 Loveland, OH 45140 United States of America

PCT REQUEST

2/5

8886M/CA

Original (for SUBMISSION) - printed on 11.03.2003 01:37:30 PM

162

II-3	Applicant and/or inventor	
II-3-1	This person is:	inventor only
II-3-4	Name (LAST, First)	CLARK, Michael, Philip
II-3-5	Address:	10563 S. State Route 48 Loveland, OH 45140 United States of America
II-4	Applicant and/or inventor	
II-4-1	This person is:	inventor only
II-4-4	Name (LAST, First)	DJUNG, Jane, Far-Jine
II-4-5	Address:	5747 W. Fountain Circle Mason, OH 45040 United States of America
II-5	Applicant and/or inventor	
II-5-1	This person is:	inventor only
II-5-4	Name (LAST, First)	DE, Biswanath
II-5-5	Address:	11269 Cornell Woods Drive Cincinnati, OH 45241 United States of America
II-6	Applicant and/or inventor	
II-6-1	This person is:	inventor only
II-6-4	Name (LAST, First)	HATCHUS, Michael, George
II-6-5	Address:	555 Waterview Trail Alpharetta, GA 30022 United States of America
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	
IV-1-1	Name (LAST, First)	agent REED, T., David
IV-1-2	Address:	The Procter & Gamble Company 6110 Center Hill Rd. Cincinnati, OH 45224 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	513-634-0794
IV-1-4	Facsimile No.	513-634-0819
IV-1-5	e-mail	reed.td@pg.com
IV-2	Additional agent(s)	
IV-2-1	Name (LAST, First)	agent GUFFEY, Timothy, B.
IV-2-2	Address:	6110 Center Hill Rd. Cincinnati, OH 45224 United States of America
IV-2-3	Telephone No.	513-634-0796
IV-2-4	Facsimile No.	513-634-0819
IV-2-5	e-mail	guffey.tb@pg.com

V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GN KE LS MW NZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AE BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CHALI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT SE SI SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT (patent and utility model) AU AZ BA BB BG BR BY BE CA CHALI CN CO CR CU CZ (patent and utility model) DE (patent and utility model) DK (patent and utility model) DM DZ EC EE (patent and utility model) ES FI (patent and utility model) GB GD GE GN GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KE LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW NX NZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK (patent and utility model) SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-3	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-4 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 18 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-4	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE

PCT REQUEST

4/5

8888MCA

Original (for SUBMISSION) - printed on 11.03.2003 01:37:30 PM

VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	19 March 2002 (19.03.2002)	
VI-1-2	Number	60/365,701	
VI-1-3	Country	US	
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1	
VI-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VII	Declarations	Number of declarations	
VII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	-
IX-2	Description	67	-
IX-3	Claims	15	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	88	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-6	Fee calculation sheet	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. P&G	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-18	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name (LAST, First)	REED, T., David	
X-2	Signature of applicant, agent or common representative		
X-2-1	Name (LAST, First)	GUFFEY, Timothy, S.	

153A
165

PCT REQUEST

5/5

8888M/CA

Original (for SUBMISSION) - printed on 11.03.2003 01:37:30 PM

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



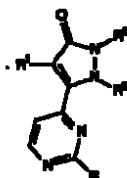
(43) International Publication Date
2 October 2003 (02.10.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/080184 A1

- (51) International Patent Classification⁷: A61P 29/00, C07D 403/04, A61K 31/505
- (21) International Application Number: PCT/US03/07635
- (22) International Filing Date: 12 March 2003 (12.03.2003)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/365,701 19 March 2002 (19.03.2002) US
- (71) Applicant: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
[US/US]; One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, OH 45202 (US).
- (72) Inventors: LAUFERSWEILER, Matthew, John^{*}; 6590 Black Forest Court, Morrow, OH 45142 (US). CRAGO, Cynthia, Monem^{*}; 10563 S. State Route 48, Loveland, OH 45140 (US). CLARK, Michael, Philip^{*}; 10563 S. State Route 48, Loveland, OH 45140 (US). DJUNG, Jane, Far-Jine^{*}; 5747 W. Rossmore Circle, Mason, OH 45040 (US). DE, Biswanath^{*}; 11269 Cornell Woods Drive, Cincinnati, OH 45241 (US). NATCHUS, Michael, George^{*}; 555 Waterview Trail, Alpharetta, GA 30022 (US).
- (74) Agents: REED, T., David et al.; The Procter & Gamble Company, 6110 Center Hill Rd., Cincinnati, OH 45224 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT (utility model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), DE (utility model), DK (utility model), DM, DZ, EC, EE (utility model), ES, FI (utility model), FR, GB, GD, 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, SC, SD, SE, SG, SK (utility model), SL, SJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, 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, EG, EZ, MD, RU, TI, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, 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
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- 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: 1,2-DIHYDROPYRAZOL-3-ONES AS CYTOKINE MEDIATORS



(A)

(57) Abstract: The present invention relates to compounds which are capable of preventing the extracellular release of inflammatory cytokines, add compounds, or enantiomeric and diastereomeric forms or pharmaceutically acceptable salts thereof, have the formula: (A) wherein R is an ether or amino unit, R1 is substituted phenyl, each R2 and R3 unit is independently selected from the group consisting of: a) hydrogen; and b) substituted or unsubstituted C1-C10 hydrocarbyl selected from the group consisting of: i) C1-C10 linear, branched or cyclic alkyl; ii) C1-C10 aryl; iii) C1-C10 heterocyclic; iv) C1-C10 heteroaryl.

WO 03/080184 A1

166
167

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US 03/07635

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61P29/00 C07D403/04 A61K31/505		
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 A61K 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 used, where practical, search terms used) 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.
E	WO 03 024971 A (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 27 March 2003 (2003-03-27) claims 1-18	1-20
E	WO 03 024973 A (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 27 March 2003 (2003-03-27) claims 1-14	1-20
E	WO 03 024970 A (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 27 March 2003 (2003-03-27) claims 1-11	1-20
P,Y	WO 02 092573 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INC.) 21 November 2002 (2002-11-21) claims 1-32	1-20
-/-		
☒ 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 not published on or after the international filing date "L" document which may have doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reasons (see specification) "C" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to underline 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 considered with one or more other such documents, each combination being obvious to a person skilled in the art. "G" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 25 August 2003		Date of mailing of the international search report 04/09/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 16 Patentstr. 1 NL - 2000 HV The Hague Tel: (+31-70) 940-9240, Tx: 31 801 epo nl Fax: (+31-70) 940-9018		Authorized officer Herz, C

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2002)

167
168

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US 03/07635

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6 306 883 B1 (J. L. ADAMS ET AL.) 23 October 2001 (2001-10-23) claims 1-16	1-20
P, Y	WO 02 46184 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INC.) 13 June 2002 (2002-06-13) claims 1-16	1-20

Form PCT/IB/2004 (continuation of several sheets) (July 2002)

168
16A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US 03/07635

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03024971 A	27-03-2003	WO 03024973 A1	27-03-2003
		WO 03024970 A1	27-03-2003
		WO 03024971 A1	27-03-2003
		US 2003105084 A1	05-06-2003
		US 2003134867 A1	17-07-2003
		US 6566357 B1	20-05-2003
WO 03024973 A	27-03-2003	WO 03024973 A1	27-03-2003
		WO 03024970 A1	27-03-2003
		WO 03024971 A1	27-03-2003
		US 2003105084 A1	05-06-2003
		US 2003134867 A1	17-07-2003
		US 6566357 B1	20-05-2003
WO 03024970 A	27-03-2003	WO 03024973 A1	27-03-2003
		WO 03024970 A1	27-03-2003
		WO 03024971 A1	27-03-2003
		US 2003105084 A1	05-06-2003
		US 2003134867 A1	17-07-2003
		US 6566357 B1	20-05-2003
WO 02092573 A	21-11-2002	WO 02089767 A1	14-11-2002
		WO 02092573 A2	21-11-2002
		US 2003069560 A1	10-04-2003
		US 2003144309 A1	31-07-2003
US 6306883 B1	23-10-2001	US 5559137 A	24-09-1996
		EP 0871622 A1	21-10-1998
		JP 10500413 T	13-01-1998
		WO 9531451 A1	23-11-1995
		US 5998425 A	07-12-1999
WO 0246184 A	13-06-2002	AU 2878302 A	18-06-2002
		CA 2430539 A1	13-06-2002
		US 2002111353 A1	15-08-2002
		WO 0246184 A1	13-06-2002

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED

SEP - 9 2003

PCT

P & G Patent Division
International ITC

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

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

✓ NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

AP - 4 copies
CL - 1 copy

P. Echler (f)

Date of mailing
(day/month/year)

04/09/2003

Applicant's or agent's file reference

8886M/CA

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US 03/07635

International filing date
(day/month/year)

12/03/2003

Applicant

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

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

Filing of amendments and statement under Article 18:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Within 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 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Eva Boháčová

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 8886M/CA	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 03/07635	International filing date (day/month/year) 12/03/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 19/03/2002
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:

1, 2-DIHYDROPYRAZOL-3-ONES AS CYTOKINE MEDIATORS

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.

171
172

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61P29/00 C07D403/04 A61K31/505

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 A61K

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)

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.
E	WO 03 024971 A (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 27 March 2003 (2003-03-27) claims 1-18	1-20
E	WO 03 024973 A (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 27 March 2003 (2003-03-27) claims 1-14	1-20
E	WO 03 024970 A (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 27 March 2003 (2003-03-27) claims 1-11	1-20
P,Y	WO 02 092573 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INC.) 21 November 2002 (2002-11-21) claims 1-32	1-20
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C☒ Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents

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

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

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

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

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

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 August 2003

Date of mailing of the international search report

04/09/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Palantien 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herz, C

172
173

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
Y	US 6 306 883 B1 (J. L. ADAMS ET AL.) 23 October 2001 (2001-10-23) claims 1-16	1-20
P, Y	WO 02 46184 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INC.) 13 June 2002 (2002-06-13) claims 1-16	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/07635

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03024971	A	27-03-2003	WO 03024973 A1	27-03-2003
			WO 03024970 A1	27-03-2003
			WO 03024971 A1	27-03-2003
			US 2003105084 A1	05-06-2003
			US 2003134867 A1	17-07-2003
			US 6566357 B1	20-05-2003
WO 03024973	A	27-03-2003	WO 03024973 A1	27-03-2003
			WO 03024970 A1	27-03-2003
			WO 03024971 A1	27-03-2003
			US 2003105084 A1	05-06-2003
			US 2003134867 A1	17-07-2003
			US 6566357 B1	20-05-2003
WO 03024970	A	27-03-2003	WO 03024973 A1	27-03-2003
			WO 03024970 A1	27-03-2003
			WO 03024971 A1	27-03-2003
			US 2003105084 A1	05-06-2003
			US 2003134867 A1	17-07-2003
			US 6566357 B1	20-05-2003
WO 02092573	A	21-11-2002	WO 02089767 A1	14-11-2002
			WO 02092573 A2	21-11-2002
			US 2003069560 A1	10-04-2003
			US 2003144309 A1	31-07-2003
US 6306883	B1	23-10-2001	US 5559137 A	24-09-1996
			EP 0871622 A1	21-10-1998
			JP 10500413 T	13-01-1998
			WO 9531451 A1	23-11-1995
			US 5998425 A	07-12-1999
WO 0246184	A	13-06-2002	AU 2878302 A	18-06-2002
			CA 2430539 A1	13-06-2002
			US 2002111353 A1	15-08-2002
			WO 0246184 A1	13-06-2002

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED

JAN 27 2004

P & G Patent Division
International ITCFrom the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

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

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 19/01/2004

Applicant's or agent's file reference

8886M/CA

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US03/07635

International filing date (day/month/year)

12/03/2003

Priority date (day/month/year)

19/03/2002

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 are patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

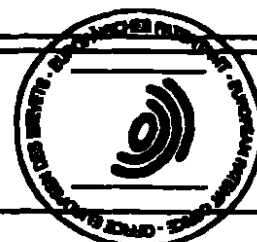
Name and mailing address of the IPEA/



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

Authorized officer

FERRO VASCONCELOS M
Tel. (+49-89) 2399 2828



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

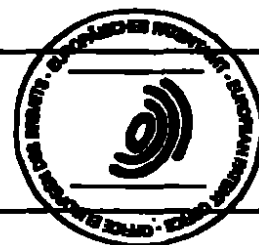
(PCT Article 36 and Rule 70)

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

Applicant's or agent's file reference 8886H/CA	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IEPA/416)	
International application No. PCT/US03/07635	International filing date (day/month/year) 12/03/2003	Priority date (day/month/year) 19/03/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61P29/00		
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 <u>2</u> 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 06/10/2003	Date of completion of this report 14/01/2004
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epma d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer TZSCHOPPE D A Tel. (+49-89) 2399 2828



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/US03/07635

176
177

I. Basis of the report

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

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

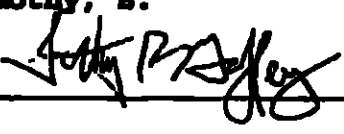
In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

2/2

8888MCA

Original (for SUBMISSION) - printed on 11.03.2003 01:37:30 PM

12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	✓
12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document.	✓
12-21	Deposit account No.	16-2485
12-22	Date	11 March 2003 (11.03.2003)
12-23	Name and signature	GUFFEY, Timothy, B. 

VALIDATION LOG AND REMARKS

13-2-2	Validation messages States	Green? More designations could be made. The following States have not been designated: NI, US. Please verify.
13-2-7	Validation messages Contents	Green? The international application contains no drawings. Please verify.
13-2-8	Validation messages Payment	Green? Please ensure that you have a valid deposit account with the receiving Office selected.

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

1/2

8886M/CA

Original (for SUBMISSION) - printed on 11.03.2003 01:37:30 PM

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only		
0-1	International Application No.		
0-2	Date stamp of the receiving Office		
0-4	Form - PCT/RO/101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.01.2003)	
0-9	Applicant's or agent's file reference	8886M/CA	
2	Applicant	THE PROCTER & GAMBLE COMPANY	
12	Calculation of prescribed fees	Fee amount/multiplier	Total amounts (USD)
12-1	Transmittal fee T	⇒	240
12-2-1	Search fee S	⇒	936
12-2-2	International search to be carried out by	EP	
12-3	International fee		
	Basic fee (first 30 sheets) b1	407	
12-4	Remaining sheets	58	
12-5	Additional amount (X) 9		
12-6	Total additional amount b2	522	
12-7	b1 + b2 = B	929	
12-8	Designation fees		
	Number of designations contained in international application	93	
12-9	Number of designation fees payable (maximum 5)	5	
12-10	Amount of designation fee (X) 88		
12-11	Total designation fee D	440	
12-12	PCT-EASY fee reduction R	-125	
12-13	Total international fee (B+D-R) I	⇒	1,244
12-14	Fee for priority document		
	Number of priority documents requested	1	
12-15	Fee per document (X) 20		
12-16	Total priority document fee P	⇒	20
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+D+P)	⇒	2,440
12-18	Mode of payment	authorization to charge deposit account	
12-20	Deposit account instructions The receiving Office:	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)	
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above.	✓	

170
180

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 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 o 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

() ()

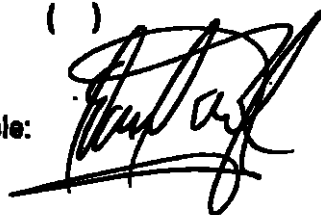
COMPLETA

()

INCOMPLETA

() ()

Firma Responsable:



Fecha:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04094890 00000000

Folios: 178

Fecha (RMD): 2004-09-23 15:52:32

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020

Bogotá D C

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado
THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

Oficio N° 09330

2725

ASUNTO:

Radicación N°	04-94890
Solicitud internacional	PCT/US03/07635
Fecha inicio fase nacional	2004-10-19
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 el poder debidamente otorgado, con el lleno de requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando éste fuere una persona jurídica

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 CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

202063

08 OCT. 2004