



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-43735

54. TITULO INHIBIDORES DE LAS CITOCINAS DE PIRAZOLONA
BICICLICA

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D487/00, 487/04, A61K3
A61P29/00

71. SOLICITANTE THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

DOMICILIO ONE PROCTER & GAMBLE PLAZA, CINCINNATI, OHIO 45202

74. APODERADO ALVARO LOBREA ORDÓÑEZ

22. BOGOTA, D.C.,

PETITORIO

000001

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 05-043735-00000-0000 Rec: 2008-05-09 15:57:03
Espaci Dep 2000 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEYII Eno 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Fecha 1

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

20-06-06

1

SOLICITUD DE :

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒ X

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

Dirección: One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, Ohio 45202

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos

Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono:

Fax:

E-Mail:

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6

Teléfono: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒ X

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.143.366 de

Usaquén

TP 20.281

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: CLARK, Michael Philip; LAUGHLIN, Steven Karl; GOLEBIEWSKI, Adam; BRUJEL, Todd Andrew; SABAT, Mark

Dirección: 8941 Galecrest Drive, Maineville, Ohio 45039; 5039 Sandman Drive, #12, Taylor Mill, Kentucky 41015; 10263 Fawncrest Court, Loveland, Ohio 45140; 7997 Green View Ct., West Chester, Ohio 45069; 3481 Springlake Circle, Loveland, Ohio 45140

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos

5

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/037264

Fecha 9-NOV-04

Publicación Internacional No. WO 2005/047287 A2

Fecha 26-MAY-05

6

Título (54)

INHIBIDORES DE LAS CITOCINAS DE PIRAZOLONA BICÍCLICA

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 487/00, 473/04, A61K 31/4162, A61P 29/00

8

Prioridad

SI ☒ X

NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

10-NOV-03

(31) Número de Solicitud

60/518.886

9

Comprobante de pago No. 05-43231, 8-21572 y 8-5812

Fecha 14-jun-05, 18-mar-06 y 25-ene-06

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

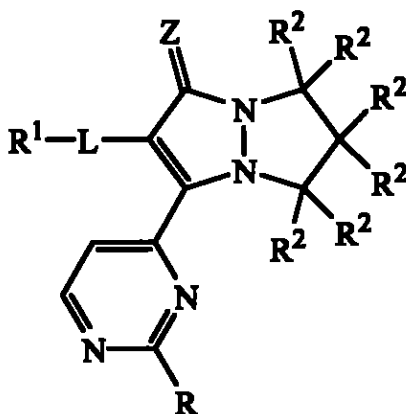
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes, el fuere el caso
- ☐ 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 del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 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: Extracto publicación, propietario y temático

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén T.P. 20.281

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

#008

000003 3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 43.231
FECHA : JUNIO 14 DE 2005

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad. 08-043735-00000-0000 Fec. 2008-05-09 15:57:03
Dep. 2020 INNOVACIONES
Ynd. 11 PATENTES Y LUGAR DE FACILITACION
Art 411 PRESENTACION Folios: 1

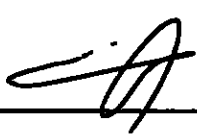
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28104071	14/06/2005	139.191.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443.000.00
		TOTAL :	\$ 443.000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

000004

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 6 - 21,572
FECHA : MARZO 16 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-043735-00000-0000 Fcc: 2006-05-09 16:57:05
Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTESTM Ene 378 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folio 1

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
EBECK LARA RODRIGUEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	51176325	16/03/2006	57,556,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	12,000.00
	TOTAL :	\$ 12,000.00

SON: DOCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

000005

NIT : 000176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 08-043738-00000-0000 Fax: 2008-05-09 16:57:03
Dep. 2000 NUECREACIONES
Pa 11 PATENTISYI Eja 379 F. VENTANILLA
Act 411 PRESENTACION

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 6 - 5,812
FECHA : ENERO 25 DE 2006

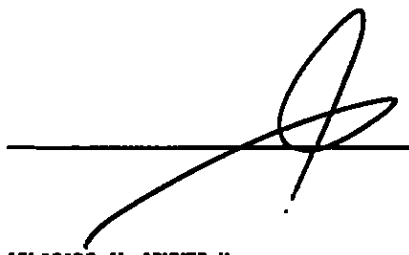
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
RAISBECK LARA RODRIGUEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49211790	25/01/2006	24,703,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD 1	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	8,000.00
		TOTAL :	8,000.00

SON: OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
26 May 2005 (26.05.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/047287 A2

- (51) International Patent Classification⁷: C07D 487/00 (74) Common Representative: THE PROCTER & GAM-
BLE COMPANY; c/o T. David Reed, 6110 Center Hill
Road, Cincinnati, Ohio 45224 (US).
- (21) International Application Number:
PCT/US2004/037264 (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KH,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PI, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.
- (23) International Filing Date:
9 November 2004 (09.11.2004) (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KH, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE,
SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NI, SN, TD, TO).
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60518,886 10 November 2003 (10.11.2003) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): THE
PROCTER & GAMBLE COMPANY [US/US]; One
Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, Ohio 45202 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): CLARK, Michael,
Philip [US/US]; 8941 Galecrest Drive, Maineville, Ohio
45039 (US). LAUGHLIN, Steven, Karl [US/US]; 5039
Sandman Drive, #12, Taylor Mill, Kentucky 41015 (US).
GOLEBIOWSKI, Adam [PL/US]; 10263 Fawncrest
Court, Loveland, Ohio 45140 (US). BRUGEL, Todd, An-
drew [US/US]; 7997 Green View Ct., West Chester, Ohio
45089 (US). SABAT, Mark [US/US]; 3481 Springlake
Circle, Loveland, Ohio 45140 (US).
- Published:
— without international search report and to be republished
upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2005/047287 A2

(54) Title BICYCLIC PYRAZOLONE CYTOKINE INHIBITORS

(57) Abstract: The present invention relates to 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2a]pyrazol-1-ones which inhibit the extracellular release of inflammatory cytokines, said cytokines responsible for one or more human or higher mammalian disease states. The present invention further relates to compositions comprising said 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2a]pyrazol-1-ones and methods for preventing, abating, or otherwise controlling enzymes which are understood to be the active components responsible for the herein described disease states.

BICYCLIC PYRAZOLONE CYTOKINE INHIBITORS**FIELD OF THE INVENTION**

The present invention relates to 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2a]pyrazol-1-ones which inhibit the extracellular release of inflammatory cytokines, said cytokines responsible for one or more human or higher mammalian disease states. The present invention further relates to compositions comprising said 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2a]pyrazol-1-ones and methods for preventing, abating, or otherwise controlling enzymes which are understood to be the active components responsible for the herein described disease states.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Interleukin -1 (IL-1) and Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) are among the important biological substances known collectively as "cytokines." These molecules are understood to mediate the inflammatory response associated with the immunological recognition of infectious agents.

These pro-inflammatory cytokines are suggested as an important mediators in many disease states or syndromes, *inter alia*, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, inflammatory bowel disease (IBS), septic shock, cardiopulmonary dysfunction, acute respiratory disease, cachexia, and therefore responsible for the progression and manifestation of human disease states.

There is therefore a long felt need for compounds and pharmaceutical compositions which comprise compounds, which can block, abate, control, mitigate, or prevent the release of cytokines from cells which produce them.

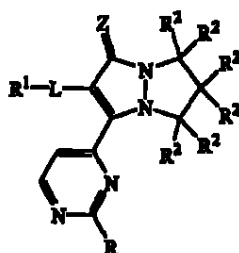
SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention meets the aforementioned needs in that it has been surprisingly found that certain 3-(2-substituted-pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2a]pyrazol-1-ones and derivatives thereof are effective for inhibiting release of inflammatory cytokines, *inter alia*, interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor (TNF) from cells and thereby preventing, abating, or otherwise controlling enzymes which are proposed to be the active components responsible for the herein described disease states.

The present invention encompasses three major aspects each of which have their own separate categories, aspects, iterations, and specific iterative examples. The major aspects of the present invention include:

- i) novel compositions of matter which are effective for inhibiting release of inflammatory cytokines, *inter alia*, interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor (TNF) from cells;
- ii) compositions or pharmaceutical compositions (matrices) comprising said compositions of matter, and
- iii) methods for controlling, abating, preventing, or alleviating the symptoms of diseases or disease states which are controllable by administration of said compositions of matter to a human or mammal, whether said composition of matter is administered alone or in a composition or within a pharmaceutical composition (matrix).

The first major aspect of the present invention relates to compounds, including all enantiomeric and diastereomeric forms and pharmaceutically acceptable salts thereof, said compounds having the formula:



wherein R is:

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

R^3 is substituted or unsubstituted C_1 - C_4 alkyl, substituted or unsubstituted carbocyclic, substituted or unsubstituted heterocyclic, substituted or unsubstituted aryl or alkylenearyl, substituted or unsubstituted heteroaryl or alkyleneheteroaryl; the index k is from 0 to 5;

R^{4a} and R^{4b} are each independently:

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

each R^{5a} and R^{5b} are independently hydrogen, $-\text{OR}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$; C_1 - C_4 linear, branched, or cyclic alkyl, and mixtures thereof; R^6 is hydrogen, $-\text{OR}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$; substituted or unsubstituted C_1 - C_4 alkyl, substituted or unsubstituted heterocyclic, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl; R^7 is hydrogen, a water-soluble cation, C_1 - C_4 alkyl, or substituted or unsubstituted aryl; the index m is from 0 to 5;

R^1 is:

- a) substituted or unsubstituted aryl; or

- b) substituted or unsubstituted heteroaryl;

L is a linking group chosen from:

- i) $-\{C(R^{12})_n\}_k-$;
- ii) $-\{C(R^{12})_n\}_kNR^{12}\{C(R^{12})_n\}_k-$; and
- iii) $-\{C(R^{12})_n\}_kO\{C(R^{12})_n\}_k-$;

R^{12} is hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, and mixtures thereof; or two R^{12} units can be taken together to form a carbonyl unit; the index n is a unit from 0 to 2;

each R^2 unit is independently chosen from:

- a) hydrogen;
- b) $-(CH_2)_jO(CH_2)_jR^4$;
- c) $-(CH_2)_jNR^{5a}R^{5b}$;
- d) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$;
- e) $-(CH_2)_jOCO_2R^{10}$;
- f) $-(CH_2)_jCON(R^{10})_2$;
- g) $-(CH_2)_jOCON(R^{10})_2$;
- h) two R^2 units can be taken together to form a carbonyl unit;
- i) and mixtures thereof;

R^4 , R^{5a} , R^{5b} , and R^{10} are each independently chosen from hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, and mixtures thereof; R^{5a} and R^{5b} can be taken together to form a carbocyclic or heterocyclic ring comprising from 3 to 7 atoms; two R^{10} units can be taken together to form a carbocyclic or heterocyclic ring comprising from 3 to 7 atoms; j is an index from 0 to 5;

Z is O, S, NR^{11} , or NOR^{11} ; R^{11} is hydrogen or C_1 - C_4 alkyl.

The second major aspect of the present invention relates to pharmaceutical compositions said compositions comprising:

- a) an effective amount of one or more novel compositions of matter according to the present invention which are effective for inhibiting release of inflammatory cytokines from cells; and
- b) one or more pharmaceutically acceptable excipients.

The third major aspect of the present invention relates to methods of use. As described herein below, the compounds of the present invention are effective in inhibiting release of inflammatory cytokines from cells in humans or higher mammals, and therefore can serve to control, abate, resolve, or otherwise be used to treat one or more diseases or disease states related to the extracellular presence of inflammatory cytokines, for example, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, diabetes, and human Immunodeficiency virus (HIV) infection.

The three major aspects of the present invention encompass the discovery that compounds of the present invention, in addition to inhibiting release of inflammatory cytokines from cells, have improved cellular potency and pharmacokinetic properties. This advantage is further exploited in providing a method for controlling diseases which are affected by control or inhibition of inflammatory cytokine inhibitors, said method comprising the step of administering to a human or higher mammal an effective amount of a composition comprising one or more of the inflammatory cytokine inhibitors according to the present invention.

These and other objects, features, and advantages will become apparent to those of ordinary skill in the art from a reading of the following detailed description and the appended claims. All percentages, ratios and proportions herein are by weight, unless otherwise specified. All temperatures are in degrees Celsius ($^{\circ}$ C) unless otherwise specified. All documents cited are in relevant part, incorporated herein by reference; the citation of any document is not to be construed as an admission that it is prior art with respect to the present invention.

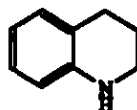
DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention relates to 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2a]pyrazol-1-ones which are suitable for mediating, controlling or otherwise inhibiting the extracellular release of certain cytokines, especially inflammatory cytokines, said cytokines playing a role in the stimulation, cause or manifestation of a wide variety of diseases, disease states, or syndromes.

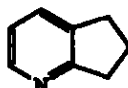
The following chemical hierarchy is used throughout the specification to particularly point out and distinctly claim the units which comprise the compounds of the present invention. The term "hydrocarbyl" stands for any organic molecule, organic functional group, including inorganic atom comprising salts, *inter alia*, carboxylate salts, quaternary ammonium salts, or for any portion, unit, moiety, and the like, of an organic molecule. Encompassed within the term "hydrocarbyl" are the terms "acyclic" and "cyclic" units which divide hydrocarbyl units into cyclic and non-cyclic families. The family of acyclic units include linear and branched alkyl, alkenyl, alkynyl units and their corresponding connecting units, *inter alia*, alkylene, alkenylene ($-\text{CH}=\text{CH}-$) all of which can be further substituted by the suitable substitutions for hydrogen defined herein below. Encompassed within the family of "cyclic hydrocarbyl" units are the carbocyclic, heterocyclic, aryl, and heteroaryl units, and their corresponding connecting units, *inter alia*, arylene (e.g., 1,4-phenylene), all of which can be substituted by the suitable substitutions for hydrogen defined herein below. Included within the carbocyclic definition are spirocyclic rings, bicyclic rings, and bridged bicyclic rings, as well as fused rings, *inter alia*,

tetralin. Spirocyclic rings, bicyclic rings, bridged bicyclic rings, and fused rings comprising a heteroatom are divided into categories predicated on the following rules.

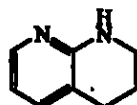
For the purposes of the present invention fused ring units, as well as spirocyclic rings, bicyclic rings and the like, which comprise a single heteroatom will be considered to belong to the cyclic family of the heteroatom containing ring. For example, 1,2,3,4-tetrahydroquinoline having the formula:



is, for the purposes of the present invention, considered a heterocyclic unit. 6,7-Dihydro-5H-[1]pyridine having the formula:

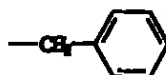


is, for the purposes of the present invention, considered a heteroaryl unit. When a fused ring unit contains heteroatoms in both a saturated and an aryl ring, the aryl ring will predominate and determine the type of category to which the ring is assigned. For example, 1,2,3,4-tetrahydro-[1,8]naphthyridine having the formula:

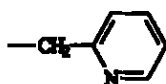


is, for the purposes of the present invention, considered a heteroaryl unit.

The compounds of the present invention comprise linking units. Linking units can be taken together with a substituted or unsubstituted cyclic hydrocarbyl unit to form a single common chemical moiety. For example, a methylene linker and a phenyl unit when taken together is referred to by the artisan of ordinary skill as a benzyl unit, having the formula:



and which is known herein as an "alkylencaryl unit. Likewise a heteroaryl unit taken together with a methylene is defined herein by the term "alkyleneheteroaryl" (e.g. a 2-picoly unit) having the formula:



The term "substituted" is used throughout the specification. The term "substituted" is defined herein as "a hydrocarbyl moiety, whether acyclic or cyclic, which has one or more hydrogen atoms replaced by a substituent or several substituents as defined herein below. The

units, which substituted for hydrogen atoms are capable of replacing one hydrogen atom, two hydrogen atoms, or three hydrogen atoms of a hydrocarbyl moiety at a time. In addition, these substituents can replace two hydrogen atoms on two adjacent carbons to form said substituent, new moiety or unit." For example, a substituted unit that requires a single hydrogen atom replacement includes halogen, hydroxyl, and the like. A two hydrogen atom replacement includes carbonyl, oximino, and the like. A two hydrogen atom replacement from adjacent carbon atoms includes epoxy, and the like. Three hydrogen replacement includes cyano, and the like. The term substituted is used throughout the present specification to indicate that a hydrocarbyl moiety, *inter alia*, aromatic ring, alkyl chain, can have one or more of the hydrogen atoms replaced by a substituent. When a moiety is described as "substituted" any number of the hydrogen atoms may be replaced. For example, 4-hydroxyphenyl is a "substituted aromatic carbocyclic ring", (N,N-dimethyl-5-amino)octanyl is a "substituted C₈ alkyl unit, 3-guanidinopropyl is a "substituted C₃ alkyl unit," and 2-carboxypyridinyl is a "substituted heteroaryl unit."

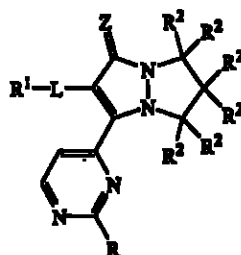
Although the hydrogen atoms of hydrocarbyl units may be substituted by any unit, the following are non-limiting examples of units which can substitute for a hydrogen atom on a hydrocarbyl unit whether cyclic or acyclic:

- i) $-\text{C}(\text{R}^{12})_2(\text{CH}=\text{CH})_q\text{R}^{12}$; wherein p is from 0 to 12; q is from 0 to 12;
- ii) $-\text{C}(\text{Z})\text{R}^{12}$;
- iii) $-\text{C}(\text{Z})_2\text{R}^{12}$;
- iv) $-\text{C}(\text{Z})\text{CH}=\text{CH}_2$;
- v) $-\text{C}(\text{Z})\text{N}(\text{R}^{12})_2$;
- vi) $-\text{C}(\text{Z})\text{NR}^{12}\text{N}(\text{R}^{12})_2$;
- vii) $-\text{CN}$;
- viii) $-\text{CNO}$;
- ix) $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$;
- x) $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$;
- xi) $-\text{NR}^{12}\text{CN}$;
- xii) $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{Z})\text{R}^{12}$;
- xiii) $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{Z})\text{N}(\text{R}^{12})_2$;
- xiv) $-\text{NHN}(\text{R}^{12})_2$;
- xv) $-\text{NHOR}^{12}$;
- xvi) $-\text{NCS}$;
- xvii) $-\text{NO}_2$;
- xviii) $-\text{OR}^{12}$;
- xix) $-\text{OCN}$;

- xx) $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCBr}_3$;
- xxi) $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, and mixtures thereof;
- xxii) $-\text{SCN}$;
- xxiii) $-\text{SO}_3\text{M}$;
- xxiv) $-\text{OSO}_2\text{M}$;
- xxv) $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{12})_2$;
- xxvi) $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$;
- xxvii) $-\text{P}(\text{O})\text{H}_2$;
- xxviii) $-\text{PO}_2$;
- xxix) $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$;
- xxx) and mixtures thereof;

wherein R^{12} is hydrogen, substituted or unsubstituted C_1 - C_{20} linear, branched, or cyclic alkyl, C_6 - C_{20} aryl, C_7 - C_{20} alkylenearyl, and mixtures thereof; M is hydrogen, or a salt forming cation; Z is $-\text{O}$, $-\text{S}$, $-\text{NR}^{11}$, and mixtures thereof. Suitable salt forming cations include, sodium, lithium, potassium, calcium, magnesium, ammonium, and the like.

The compounds of the present invention have the formula:



wherein R, R^1 , and R^2 are defined herein below.

R is a substituent at the 2-position of the pyrimidin-4-yl portion of the general scaffold, said R unit is:

- a) an ether having the formula $-\text{O}[\text{CH}_2]_k\text{R}^3$; or
- b) a primary or secondary amino unit having the formula $-\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$;

wherein R^3 is substituted or unsubstituted C_1 - C_4 alkyl, substituted or unsubstituted cyclic carbocyclic, substituted or unsubstituted heterocyclic, substituted or unsubstituted aryl or alkylenearyl, substituted or unsubstituted heteroaryl or alkyleneheteroaryl; the index k is from 0 to 5.

The following are the various aspects of R units according to the present invention wherein R is an ether having the formula $-O[CH_2]_kR^3$. However, the formulator is not limited to the herein exemplified iterations and examples.

- A) R units encompassing ethers having the formula $-OR^3$ (the index k equal to 0) and R^3 is substituted or unsubstituted aryl.
- i) One iteration of this aspect of R comprises ethers having the formula $-OR^3$ and R^3 is substituted or unsubstituted aryl. This iteration includes the following non-limiting example of R: phenoxy, 2-fluorophenoxy, 3-fluorophenoxy, 4-fluorophenoxy, 2,4-difluorophenoxy, 3-trifluoromethylphenoxy, 4-trifluoromethylphenoxy, 2,4-trifluoromethyl phenoxy, and the like.
 - ii) Another iteration of this aspect of R comprises ethers having the formula $-OR^3$ and R^3 is substituted or unsubstituted aryl. This iteration includes the following non-limiting examples: 2-methylphenoxy, 3-methylphenoxy, 4-methylphenoxy, 2,4-dimethylphenoxy, 2-cyanophenoxy, 3-cyanophenoxy, 4-cyanophenoxy, 4-ethylphenoxy, and the like.
 - iii) A further iteration of this aspect of R comprises ethers having the formula $-OR^3$ and R^3 is substituted or unsubstituted aryl. This iteration includes the following non-limiting examples: (2-methoxy)phenoxy, (3-methoxy)phenoxy, (4-methoxy)phenoxy, 3-[(N-acetyl)amino]phenoxy, 3-benzo[1,3]dioxol-5-yl, and the like.
- B) R units encompassing ethers having the formula $-OR^3$ (the index k equal to 0) and R^3 is substituted or unsubstituted heteroaryl.
- i) A first iteration of this aspect of R comprises ethers having the formula $-OR^3$ and R^3 is unsubstituted heteroaryl. This iteration includes the following non-limiting examples: pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, and the like.
 - ii) A second iteration of this aspect of R comprises ethers having the formula $-OR^3$ and R^3 is substituted heteroaryl. This iteration includes the following non-limiting examples: 2-aminopyrimidin-4-yl, and the like.
- C) R units encompassing ethers having the formula $-OCH_2R^3$ (the index k equal to 1) and R^3 is substituted or unsubstituted aryl.
- i) A first iteration of this aspect of R comprises ethers having the formula $-OCH_2R^3$ and R^3 is substituted or unsubstituted heteroaryl. This iteration includes the following non-limiting examples: pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, 2-

aminopyrimidin-4-yl, 4-aminopyrimidin-6-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, and the like.

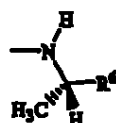
- ii) A second iteration of this aspect of R wherein R is an ether having the formula $-\text{OCH}_2\text{R}^3$ and R^3 is substituted or unsubstituted alkyleneheteroaryl. This iteration includes the following non-limiting examples: pyridin-3-ylethyl, (2-methyl-2-pyridin-3-yl)ethyl, and the like.
- D) R units encompassing ethers having the formula $-\text{OR}^3$ (the index k equal to 1) and R^3 is R^3 is substituted or unsubstituted $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl.
- i) A first iteration of this aspect of R is an ether having the formula $-\text{OR}^3$ and R^3 is unsubstituted $\text{C}_1\text{-C}_4$ linear, branched, or cyclic alkyl. This iteration includes the following non-limiting examples: methyl, ethyl, isopropyl, (S)-1-methypropyl, and the like.
 - ii) A second iteration of this aspect of R is an ether having the formula $-\text{OR}^3$ and R^3 is a substituted $\text{C}_1\text{-C}_4$ linear, branched, or cyclic alkyl. This iteration includes the following non-limiting examples: 2-methoxyethyl, (S)-1-methoxy-3-methoxypropyl, and the like.

The following are the various aspects of R units according to the present invention wherein R is an amine having the formula $-\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$, R^{4a} and R^{4b} are each independently:

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

each R^{5a} and R^{5b} are independently hydrogen, or $\text{C}_1\text{-C}_4$ linear, branched, $-\text{OR}^7$, $-\text{N(R}^7)_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{CON(R}^7)_2$; cyclic alkyl, and mixtures thereof; R^6 is hydrogen, substituted or unsubstituted $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, substituted or unsubstituted heterocyclic, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl; $-\text{OR}^7$, $-\text{N(R}^7)_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{CON(R}^7)_2$, R^7 is hydrogen, a water-soluble cation, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, or substituted or unsubstituted aryl; the index m is from 0 to 5. However, the formulator is not limited to the herein exemplified iterations and examples.

- A) R units encompassing chiral amino groups wherein R^{4a} is hydrogen, R^{5a} is hydrogen and R^{5b} is methyl, said units having the formula:



and the indicated stereochemistry.

- i) A first iteration of this aspect of R is an amine comprising an R^6 which is substituted or unsubstituted phenyl. This iteration includes the following non-limiting examples: (S)-1-methyl-1-phenylmethylamino, (S)-1-methyl-1-(4-

fluorophenyl)methylamino, (S)-1-methyl-1-(4-methylphenyl)methyl-amino, (S)-1-methyl-1-(4-methoxyphenyl)methylamino, (S)-1-methyl-1-(2-aminophenyl)methylamino, (S)-1-methyl-1-(4-aminophenyl)methylamino, and the like.

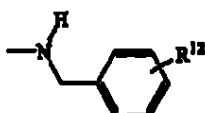
- ii) A second iteration of this aspect of R is an amine comprising an R⁶ which is substituted or unsubstituted heteroaryl. This iteration includes the following non-limiting examples: (S)-1-methyl-1-(pyridin-2-yl)methylamino, (S)-1-methyl-1-(pyridin-3-yl)methylamino, (S)-1-methyl-1-(pyridin-4-yl)methylamino, (S)-1-methyl-1-(furan-2-yl)methylamino, (S)-1-methyl-1-(3-benzo[1,3]dioxol-5-yl)methylamino, and the like.
- iii) A third iteration of this aspect of R is an amine comprising an R⁶ which is C₁-C₄ substituted or unsubstituted alkyl. This iteration includes the following non-limiting examples: (S)-1-methylpropylamino, (S)-1-methyl-2-(methoxy)ethylamino.

- B) R units encompassing chiral amino groups wherein R^{4a} is hydrogen, R^{5a} and R^{5b} are each C₁-C₄ alkyl, said units having the formula:



and the indicated stereochemistry when R^{5a}, R^{5b} and R⁶ are not the same.

- i) A first iteration of this aspect of R is an amine which does not have a chiral center, non-limiting examples of which includes 1,1-dimethylethylamine, 1,1-dimethylbenzylamine and the like.
- ii) A second iteration of this aspect of R is an amine comprising an R⁶ which is substituted or unsubstituted C₁-C₄ alkyl. This iteration includes the following non-limiting examples: (S)-1-methyl-2-hydroxy-2-methylpropylamine, (S)-1-methyl-2-hydroxy-2-methylbutylamine, and the like.
- C) R units encompassing alkylenearyl amines wherein R^{4a} is hydrogen, both R^{5a} and R^{5b} of R⁵ are hydrogen, R⁶ is substituted or unsubstituted aryl, said unit having the formula:



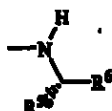
wherein R¹² is hydrogen or a "substituted unit" as defined herein above.

- i) A first iteration of this aspect comprises the following non-limiting examples of R units: benzylamino, (2-aminophenyl)methylamino; (4-

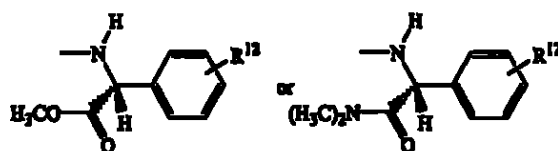
fluorophenyl)methylamino, (4-methoxyphenyl)methylamino; (4-propanesulfonylphenyl)methylamino; and the like.

- ii) A second iteration of this aspect comprises the following non-limiting examples of R units: (2-methylphenyl)methylamino; (3-methylphenyl)methylamino; (4-methylphenyl)methylamino; and the like.

- D) R units encompassing amines wherein R^{4a} is hydrogen, R^{4b} comprises R^{5a} equal to hydrogen and R^{5b} equal to $-\text{CO}_2R^7$ or $-\text{CON}(R^7)_2$; said unit having the formula:

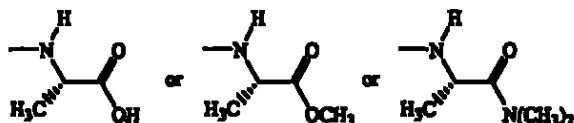


- i) A first iteration of this aspect of R is an amine comprising an R^6 which is substituted or unsubstituted phenyl. This iteration includes the following non-limiting examples:



wherein R^{11} is hydrogen or a "substitute" as defined herein above.

- ii) A second iteration of this aspect of R is an amine comprising an R^6 which is substituted or unsubstituted alkyl. This iteration includes the following non-limiting examples:



R^1 units are selected from:

- substituted or unsubstituted aryl; or
- substituted or unsubstituted heteroaryl.

The first aspect of R^1 units encompasses halogen substituted phenyl units, non-limiting examples of which include 4-fluorophenyl, 2,4-difluorophenyl, 4-chlorophenyl, and the like.

Each R^2 unit is independently selected from the group consisting of:

- hydrogen;
- $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_mR^3$;
- $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{3a}R^{3b}$;
- $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2R^{10}$;
- $-(\text{CH}_2)_n\text{OCO}_2R^{10}$

- f) $-(CH_2)_jCON(R^{10})_2$
- g) $-(CH_2)_jOCON(R^{10})_2$
- h) two R^2 units can be taken together to form a carbonyl unit;
- i) and mixtures thereof;

R^8 , R^9 , R^{10} , and R^{11} are each independently hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, and mixtures thereof; R^{10} and R^{11} can be taken together to form a carbocyclic or heterocyclic ring comprising from 3 to 7 atoms; two R^{10} units can be taken together to form a carbocyclic or heterocyclic ring comprising from 3 to 7 atoms; j is an index from 0 to 5, n is an index from 0 to 5.

L is a linking group chosen from:

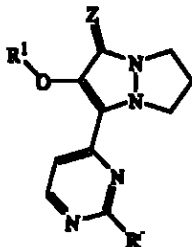
- i) $-[C(R^{12})_2]_n-$;
- ii) $-[C(R^{12})_2]_nNR^{13}[C(R^{12})_2]_n-$; and
- iii) $-[C(R^{12})_2]_nO[C(R^{12})_2]_n-$;

R^{12} is hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, and mixtures thereof; or two R^{12} units can be taken together to form a carbonyl unit; the index n is a unit from 0 to 2.

The first aspect of L units relates to compounds which comprise L units having the formula:



the first embodiment of which are compound having the formula:

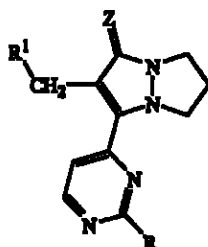


wherein each index n is equal to 0.

The second aspect of the present invention relating to L units comprises compound having L units with the formula:



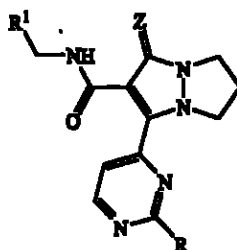
the first embodiment of this aspect relates to compounds having the formula:



The third aspect of L units relates to compounds which comprise L units having the formula:



the first embodiment of which are compound having the formula:

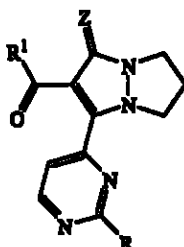


wherein the linking unit is $-(CH_2)NH[C(O)]-$.

The fourth aspect of L units relates to compounds which comprise L units having the formula:



wherein two R^{12} units are taken together to form a carbonyl unit, said compounds having the formula:

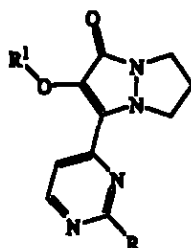


Z is O, S, NR^{11} , or NOR^{11} ; R^{11} is hydrogen or C_1-C_4 alkyl. The first aspect of the present invention as it relates to Z units, comprises oxygen atoms which provide 2- R^1 substituted-3-(2- R -substituted-pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2a]pyrazol-1-ones, the second aspect relates to Z units comprising sulfur atoms which provide 2- R^1 substituted-3-(2- R -substituted-pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2a]pyrazol-1-thiones, and the third aspect of the present invention as it relates to Z units, comprises NR^{11} units thereby providing 2- R^1 substituted-

3-(2-R-substituted-pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2a]pyrazol-1-ylidencamines and derivatives thereof.

The analogs (compounds) of the present invention are arranged into several categories to assist the formulator in applying a rational synthetic strategy for the preparation of analogs which are not expressly exemplified herein. The arrangement into categories does not imply increased or decreased efficacy for any of the compositions of matter described herein.

The compounds which comprise Category I of the present invention are to 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2a]pyrazol-1-ones having the formula:



the first aspect of which relates to R units which are substituted alkyl amines, non-limiting examples of which are described herein below in Table I.

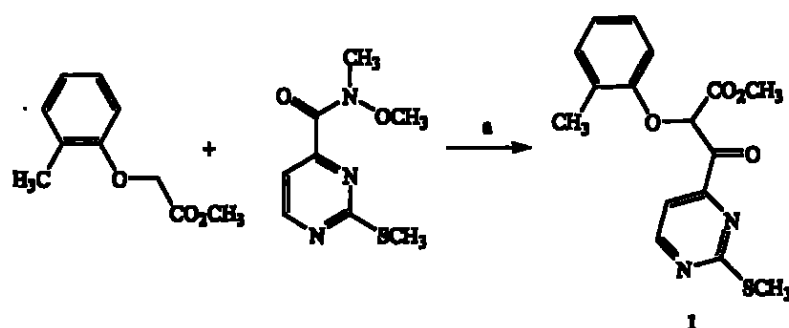
TABLE I

No. 1	R	R ¹
1	2-methyl-2-hydroxy-1-(<i>S</i>)-methylpropylamine	2-methylphenyl
2	1-(<i>S</i>)-methylbenzylamine	2-methylphenyl
3	2-methoxy-1-(<i>S</i>)-methylethylamine	2-methylphenyl
4	2-methyl-2-cyano-1-(<i>S</i>)-methylpropylamine	2-methylphenyl
5	2-methyl-2-hydroxy-1-(<i>R</i>)-methylpropylamine	2-methylphenyl
6	1-(<i>R</i>)-methylbenzylamine	2-methylphenyl
7	2-methoxy-1-(<i>R</i>)-methylethylamine	2-methylphenyl
8	2-methyl-2-cyano-1-(<i>R</i>)-methylpropylamine	2-methylphenyl
9	2-methyl-2-hydroxy-1-(<i>S</i>)-methylpropylamine	2-chlorophenyl
10	1-(<i>S</i>)-methylbenzylamine	2-chlorophenyl
11	2-methoxy-1-(<i>S</i>)-methylethylamine	2-chlorophenyl
12	2-methyl-2-cyano-1-(<i>S</i>)-methylpropylamine	2-chlorophenyl
13	2-methyl-2-hydroxy-1-(<i>R</i>)-methylpropylamine	2-chlorophenyl
14	1-(<i>R</i>)-methylbenzylamine	2-chlorophenyl
15	2-methoxy-1-(<i>R</i>)-methylethylamine	2-chlorophenyl

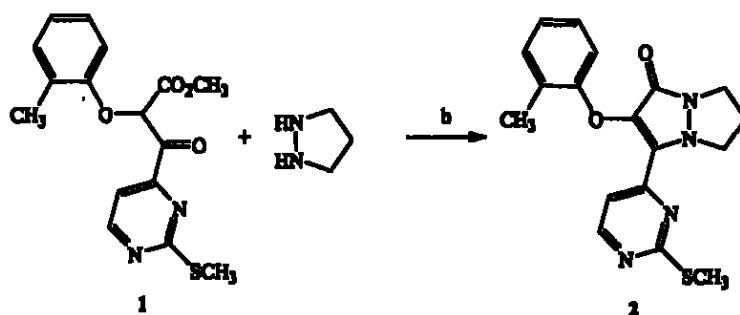
16	2-methyl-2-cyano-1-(<i>R</i>)-methylpropylamine	2-chlorophenyl
17	2-methyl-2-hydroxy-1-(<i>S</i>)-methylpropylamine	4-fluorophenyl
18	1-(<i>S</i>)-methylbenzylamine	4-fluorophenyl
19	2-methoxy-1-(<i>S</i>)-methylethylamine	4-fluorophenyl
20	2-methyl-2-cyano-1-(<i>S</i>)-methylpropylamine	4-fluorophenyl
21	2-methyl-2-hydroxy-1-(<i>R</i>)-methylpropylamine	4-fluorophenyl
22	1-(<i>R</i>)-methylbenzylamine	4-fluorophenyl
23	2-methoxy-1-(<i>R</i>)-methylethylamine	4-fluorophenyl
24	2-methyl-2-cyano-1-(<i>R</i>)-methylpropylamine	4-fluorophenyl

The compounds which comprise the first aspect of Category I of the present invention can be prepared by the procedure outlined herein below in Scheme I.

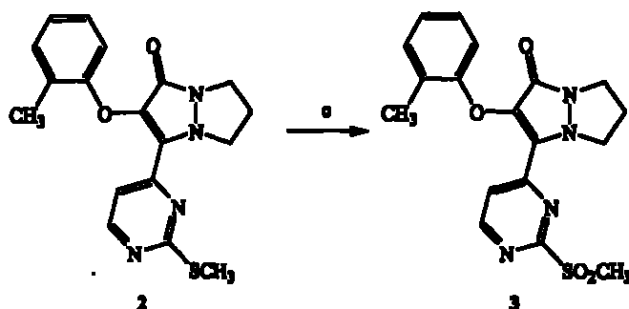
Scheme I



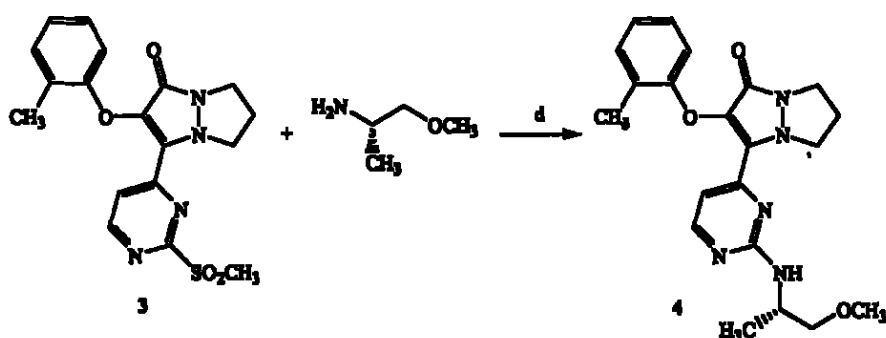
Reagents and conditions: (a) LDA, THF, -78 °C to rt, 1 hr.



Reagents and conditions: (b) pyrrolidine, reflux, 18 hr.



Reagents and conditions: (c) Oxone, H₂O; rt, 1 hr.



Reagents and conditions: (d) toluene; reflux, 24 hr.

EXAMPLE 1

(S)-3-(2-(2-Methoxy-1-methyl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl)-2-m-tolylexy-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one (4)

The starting material 2-methylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylic acid methoxy-methylamide can be prepared as follows.

Preparation of 2-methylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylic acid methoxy-methylamide: To a slurry of 2-methylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (10.0 g, 59.2 mmol) in CH₃CN (300 mL) is added in sequence: 1-hydroxybenzotriazole hydrate (9.59 g, 71.0 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (13.6 g, 71.0 mmol), *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (8.66 g, 88.8 mmol), and triethylamine (Et₃N) (24.9 mL, 178 mmol). The resulting slurry is stirred overnight at ambient temperature. After 16 hours, the reaction mixture is poured into a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (300 mL) and the layers separated. The aqueous layer is extracted with ethyl acetate (3 x 250 mL). The combined organic layers are washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and

concentrated in vacuo and the resulting residue is purified over silica (100% EtOAc) to afford 10.1 g (89% yield) of the desired product as a yellow oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.15 (br s, 1H), 3.77 (br s, 3H), 3.38 (br s, 3H), 2.61 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 214 (*M*+1).

Preparation of 3-(2-Methylsulfonyl-pyrimidin-4-yl)-3-oxo-2-*ortho*-tolyloxy-propionic acid methyl ester (1): To a cold (-78 °C) solution of lithium diisopropylamide (31.5 mL of 1.8 M solution in THF, 56.6 mmol) in THF (180 mL) is added dropwise a solution of ethyl-(2-methylphenoxy)acetate (10.0 g, 51.5 mmol) in THF (30 mL). After stirring for 1 h at -78 °C a solution of 2-methylsulfonyl-pyrimidine-4-carboxylic acid methoxy-methyl-amide (10.4 g, 48.9 mmol) in THF (30 mL) is added dropwise to the reaction mixture. After stirring 20 min at -78 °C, the reaction mixture is warmed to 0 °C and stirred for an additional 30 min. The reaction is quenched by pouring into aqueous saturated NH₄Cl. The aqueous phase is extracted with EtOAc (x2). The combined organic phases are dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo. The crude residue is purified by silica gel chromatography (10% EtOAc/hexanes, followed by 30% EtOAc/hexanes) to afford 2.1 g (32%) of the desired product. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (observed 3:1 mixture of keto:enol tautomers) keto tautomer: δ 8.80 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.20-7.14 (m, 2H), 6.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.30 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ESI⁺ MS: *m/z* (rel intensity) 347.1 (100, *M*⁺+H).

Preparation of 3-(2-Methylsulfonyl-pyrimidin-4-yl)-2-*o*-tolyloxy-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-*a*]pyrazol-1-one (2): To a solution of pyrazolidine-bishydrochloride (1.7 g, 11.6 mmol) in pyridine (30 mL) was added 3-(2-Methylsulfonyl-pyrimidin-4-yl)-3-oxo-2-*ortho*-tolyloxy-propionic acid methyl ester, 1, (2.0 g, 5.78 mmol). The reaction mixture is heated to 110 °C for 18 h. The solvent is removed in vacuo and the resulting residue is purified by silica gel chromatography (10% MeOH/EtOAc, followed by 20% MeOH/EtOAc) to afford 220 mg (10%) of the desired product as a yellow solid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.22 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.05 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.72 (dddd, *J* = 6.9, 6.9, 6.9, 6.9 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.48 (s, 3H); ESI⁺ MS: *m/z* (rel intensity) 355.0 (100, *M*⁺+H).

Preparation of 3-(2-Methanesulfonyl-pyrimidin-4-yl)-2-o-tolyloxy-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one (3): To a solution of 3-(2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-yl)-2-o-tolyloxy-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one, 2, (0.20 g, 0.56 mmol) in THF:methanol (6 mL of 1:1 mixture) is added dropwise a solution of Oxone® (potassium peroxymonosulfate) (1.37 g, 2.24 mmol) in H₂O (6 mL). After stirring the reaction for 1 hour at room temperature, the solution is poured into aqueous saturated NaHCO₃. The aqueous phase is extracted three times with EtOAc, the organic phases are combined, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo* to afford the desired product which is used without further purification.

Preparation of (S)-3-[2-(2-Methoxy-1-methyl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-2-o-tolyloxy-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one (4): To a solution of 3-(2-methanesulfonyl-pyrimidin-4-yl)-2-o-tolyloxy-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one, 3, (0.11 g, 0.28 mmol) in toluene (4 mL) is added (S)-1-methoxy-2-propylamine (0.10 g, 1.13 mmol). The reaction mixture is heated to 115 °C for 24 h. The solvent is removed *in vacuo* and the resulting residue is purified by preparative HPLC to afford 52 mg of the desired product as a yellow solid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.29-4.21 (m, 1H), 4.17 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.50 (dddd, J = 9.3, 9.3, 4.5, 4.5 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.69 (dt, J = 7.2 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ESI⁺ MS: m/z (rel intensity) 396.2 (90, M⁺+H); Anal Calcd for C₂₁H₂₃N₅O₃: C, 63.78; H, 6.37; N, 17.71. Found: C, 63.63; H, 6.20; N, 17.05.

The following are non-limiting examples of compounds which comprise the first aspect of Category I.

(S)-3-[2-(2-Hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino)-pyrimidin-4-yl]-2-o-tolyloxy-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one: ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8.32 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 6.87-6.80 (m, 1H), 6.73 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.40 (bd s, 1H), 4.15 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.95 (bd s, 1H), 3.84 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.40-3.35 (m, 1H), 2.62-2.56 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.11 (s, 9H). HRMS calcd for C₂₂H₂₉N₅O₃ (M + H)⁺ 410.2192; found 410.2178.

The second aspect of Category I relates to R units which are substituted or unsubstituted heterocyclicamino or heteroarylamino, non-limiting examples of which are described herein below in Table II.

TABLE II

No.	R	R ¹
25	pyran-4-ylamino	2-methylphenyl
26	piperidin-4-ylamino	2-methylphenyl
27	pyridin-2-ylamino	2-methylphenyl
28	pyridin-3-ylamino	2-methylphenyl
29	pyridin-4-ylamino	2-methylphenyl
30	pyrimidin-2-ylamino	2-methylphenyl
31	pyrimidin-4-ylamino	2-methylphenyl
32	pyrimidin-5-ylamino	2-methylphenyl
33	pyran-4-ylamino	2-chlorophenyl
34	piperidin-4-ylamino	2-chlorophenyl
35	pyridin-2-ylamino	2-chlorophenyl
36	pyridin-3-ylamino	2-chlorophenyl
37	pyridin-4-ylamino	2-chlorophenyl
38	pyrimidin-2-ylamino	2-chlorophenyl
39	pyrimidin-4-ylamino	2-chlorophenyl
40	pyrimidin-5-ylamino	2-chlorophenyl
41	pyran-4-ylamino	4-fluorophenyl
42	piperidin-4-ylamino	4-fluorophenyl
43	pyridin-2-ylamino	4-fluorophenyl
44	pyridin-3-ylamino	4-fluorophenyl
45	pyridin-4-ylamino	4-fluorophenyl
46	pyrimidin-2-ylamino	4-fluorophenyl
47	pyrimidin-4-ylamino	4-fluorophenyl
48	pyrimidin-5-ylamino	4-fluorophenyl

The compounds which comprise the second aspect of Category I of the present invention can be prepared by the procedure outlined herein above in Scheme I.

Non-limiting examples of compounds which comprise the second aspect of Category I include:

(S)-3-[2-(Tetrahydro-pyran-4-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-2-o-tolyloxy-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.30-7.22 (m, 4H), 7.09 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.57-2.47 (m, 4H). ESI⁺ MS: m/z (rel intensity) 401.2 (100, M⁺+H). Anal Calcd for C₂₂H₂₃N₅O₃: C, 64.85; H, 6.18; N, 17.19. Found: C, 64.27; H, 5.94; N, 16.73.

The third aspect of Category I relates to R units which are substituted or unsubstituted arylamino or alkylenearylamino, non-limiting examples of which are described herein below in Table III.

TABLE III

No.	R	R ¹
49	pyran-4-ylamino	2-methylphenyl
50	piperidin-4-ylamino	2-methylphenyl
51	pyridin-2-ylamino	2-methylphenyl
52	pyridin-3-ylamino	2-methylphenyl
53	pyridin-4-ylamino	2-methylphenyl
54	pyrimidin-2-ylamino	2-methylphenyl
55	pyrimidin-4-ylamino	2-methylphenyl
56	pyrimidin-5-ylamino	2-methylphenyl
57	pyran-4-ylamino	2-chlorophenyl
58	piperidin-4-ylamino	2-chlorophenyl
59	pyridin-2-ylamino	2-chlorophenyl
60	pyridin-3-ylamino	2-chlorophenyl
61	pyridin-4-ylamino	2-chlorophenyl
62	pyrimidin-2-ylamino	2-chlorophenyl
63	pyrimidin-4-ylamino	2-chlorophenyl
64	pyrimidin-5-ylamino	2-chlorophenyl
65	pyran-4-ylamino	4-fluorophenyl
66	piperidin-4-ylamino	4-fluorophenyl

67	pyridin-2-ylamino	4-fluorophenyl
68	pyridin-3-ylamino	4-fluorophenyl
69	pyridin-4-ylamino	4-fluorophenyl
70	pyrimidin-2-ylamino	4-fluorophenyl
71	pyrimidin-4-ylamino	4-fluorophenyl
72	pyrimidin-5-ylamino	4-fluorophenyl

The compounds which comprise the third aspect of Category I of the present invention can be prepared by the procedure outlined herein above in Scheme I.

Non-limiting examples of compounds which comprise the third aspect of Category I include:

(S)-3-[2-(1-Phenyl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-2-o-tolyloxy-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.40-7.22 (m, 5H), 7.20 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.50 (bd s, 1H), 5.12-5.09 (m, 1H), 3.97-3.89 (m, 2H), 3.75-3.60 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.60-2.40 (m, 2H), 1.45 (d, J = 6.6 Hz, 2H). HRMS calcd for C₂₅H₂₆N₅O₂ (M + H)⁺ 428.2087; found 428.2088.

3-[2-(2,6-Dichloro-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]-2-o-tolyloxy-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.12-7.06 (m, 2H), 6.94 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.51 (dddd, J = 6.9, 6.9, 6.9, 6.9 Hz, 2H), 2.46 (s, 1H). ESI⁺ MS: m/z (rel intensity) 468.0 (100, M⁺+H).

The fourth aspect of Category I relates to R units which are substituted or unsubstituted aryloxy or alkylenearyloxy, non-limiting examples of which are described herein below in Table IV.

TABLE IV

No.	R	R'
73	phenoxy	2-methylphenyl
74	2-chlorophenoxy	2-methylphenyl
75	3-chlorophenoxy	2-methylphenyl

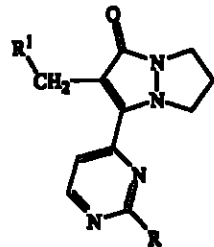
76	2,6-dichlorophenoxy	2-methylphenyl
77	2-methylphenoxy	2-methylphenyl
78	2,6-dimethylphenoxy	2-methylphenyl
79	2-fluorophenoxy	2-methylphenyl
80	2,6-difluorophenoxy	2-methylphenyl
81	phenoxy	2-chlorophenyl
82	2-chlorophenoxy	2-chlorophenyl
83	3-chlorophenoxy	2-chlorophenyl
84	2,6-dichlorophenoxy	2-chlorophenyl
85	2-methylphenoxy	2-chlorophenyl
86	2,6-dimethylphenoxy	2-chlorophenyl
87	2-fluorophenoxy	2-chlorophenyl
88	2,6-difluorophenoxy	2-chlorophenyl
89	phenoxy	4-fluorophenyl
90	2-chlorophenoxy	4-fluorophenyl
91	3-chlorophenoxy	4-fluorophenyl
92	2,6-dichlorophenoxy	4-fluorophenyl
93	2-methylphenoxy	4-fluorophenyl
94	2,6-dimethylphenoxy	4-fluorophenyl
95	2-fluorophenoxy	4-fluorophenyl
96	2,6-difluorophenoxy	4-fluorophenyl

The compounds which comprise the fourth aspect of Category I of the present invention can be prepared by the procedure outlined herein above in Scheme I.

Non-limiting examples of compounds which comprise the fourth aspect of Category I include:

3-(2-Phenoxy-pyrimidin-4-yl)-2-o-tolyloxy-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.30-7.22 (m, 4H), 7.09 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.15 (bd s, NH), 4.13 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.07-4.00 (m, 4H), 3.55 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.69 (dddd, J = 6.9 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.05 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.66-1.55 (m, 4H). ESI⁺ MS: m/z (rel intensity) 408.2 (100, M⁺+H). Anal Calcd for C₂₃H₂₀N₄O₃: C, 68.99; H, 5.03; N, 13.99. Found: C, 69.02; H, 5.01; N, 13.81.

The compounds which comprise Category II of the present invention are to 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2a]pyrazol-1-ones having the formula:



the first aspect of which relates to R units which are substituted or unsubstituted arylamino or alkylenearylamino, non-limiting examples of which are described herein below in Table V.

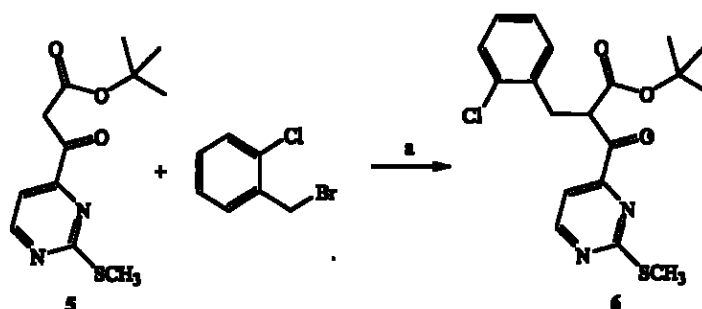
TABLE V

No.	R	R¹
97	pyran-4-ylamino	2-methylphenyl
98	piperidin-4-ylamino	2-methylphenyl
99	pyridin-2-ylamino	2-methylphenyl
100	pyridin-3-ylamino	2-methylphenyl
101	pyridin-4-ylamino	2-methylphenyl
102	pyrimidin-2-ylamino	2-methylphenyl
103	pyrimidin-4-ylamino	2-methylphenyl
104	pyrimidin-5-ylamino	2-methylphenyl
105	pyran-4-ylamino	2-chlorophenyl
106	piperidin-4-ylamino	2-chlorophenyl
107	pyridin-2-ylamino	2-chlorophenyl
108	pyridin-3-ylamino	2-chlorophenyl
109	pyridin-4-ylamino	2-chlorophenyl
110	pyrimidin-2-ylamino	2-chlorophenyl
111	pyrimidin-4-ylamino	2-chlorophenyl
112	pyrimidin-5-ylamino	2-chlorophenyl
113	pyran-4-ylamino	4-fluorophenyl
114	piperidin-4-ylamino	4-fluorophenyl
115	pyridin-2-ylamino	4-fluorophenyl
116	pyridin-3-ylamino	4-fluorophenyl

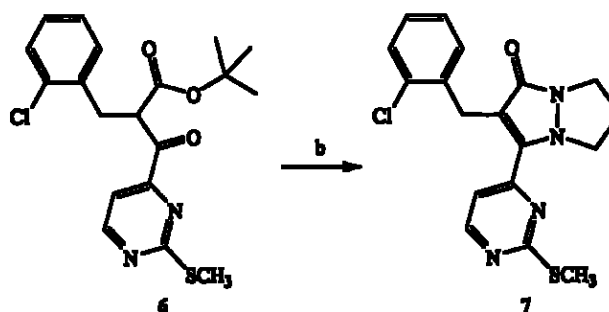
117	pyridin-4-ylamino	4-fluorophenyl
118	pyrimidin-2-ylamino	4-fluorophenyl
119	pyrimidin-4-ylamino	4-fluorophenyl
120	pyrimidin-5-ylamino	4-fluorophenyl

The compounds which comprise the first aspect of Category II of the present invention can be prepared by the procedure outlined herein below in Scheme II.

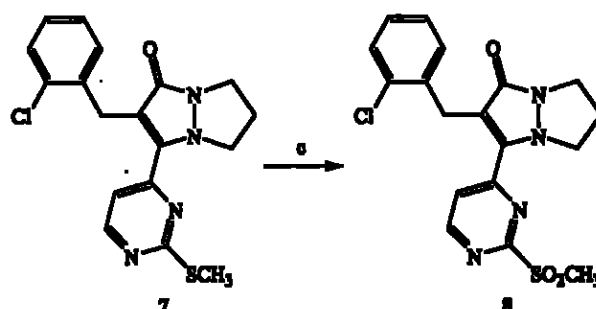
Scheme II



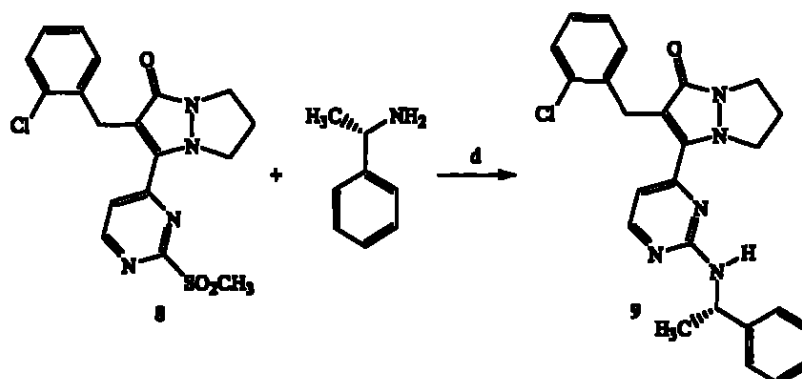
Reagents and conditions: (a) K_2CO_3 , 1-crown-6, THF; rt, 20 hr.



Reagents and conditions: (b) pyrazolidine, pyridine; heat, 2 days.



Reagents and conditions: (c) Ozone, H_2O ; rt, 1.5 hr.



Reagents and conditions: (d) NMP; 90 °C to rt, 1.5 hr.

EXAMPLE 2

(S)-2-(2-Chloro-benzyl)-3-[2-(1-phenyl-ethylamine)-pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one (9)

Preparation of 2-(2-chloro-benzyl)-3-(2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-yl)-3-oxo-propionic acid tert-butyl ester (6) To a solution of 3-(2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-yl)-3-oxo-propionic acid tert-butyl ester, **5**, (1.6 g, 6.0 mmol) in THF (15 mL) is added 18-crown-6 (6.3 g, 23.9 mmol) and potassium carbonate (3.3 g, 23.9 mmol). Subsequently, 2-chlorobenzyl bromide (1.2 mL, 9.0 mmol) is added and the mixture is stirred for 20 hours at room temperature. The mixture is diluted with water and ethyl acetate, and the aqueous layer is washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and the filtrate is concentrated *in vacuo*. The crude residue is purified by silica gel chromatography (20% EtOAc/hexanes) to afford 1.9 g (81%) of the desired product: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) (keto form) δ 8.76 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 3H), 4.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 7.2, 1.8$ Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.49 (s, 9H); ESI⁺ MS: m/z 393 $\text{M}^+ + \text{H}$.

Preparation of 2-(2-chloro-benzyl)-3-(2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one (7): To a solution of 2-(2-chlorobenzyl)-3-(2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-yl)-3-oxo-propionic acid tert-butyl ester, **6** (2.0 g, 5.7 mmol) in pyridine (40 mL) is added pyrazolidine-bishydrochloride (1.2 g, 8.1 mmol). After stirring the reaction for 10 min at room temperature, the mixture is stirred at 90 °C for 2.5 hours and then at 60 °C for 17 hours. The solution is concentrated *in vacuo* and the resulting crude product is purified over silica (EtOAc followed by 20% MeOH/EtOAc) to afford 460 mg (22%) of the desired product: ^1H NMR (300

MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.42-7.2 (m, 4H), 6.96 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.42-4.3 (m, 4H), 4.10 (s, 2H), 2.95-2.75 (m, 2H), 2.58 (s, 3H); ESI⁺ MS: *m/z* (rel intensity) 373.0 (100, M⁺+H).

Preparation of 2-(2-chlorobenzyl)-3-(2-methanesulfonyl-pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one (8): To a cold 0 °C solution of 2-(2-chlorobenzyl)-3-(2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one, 7, (460 mg, 1.23 mmol) in THF/MeOH (20 mL of 1:1 mixture) is added dropwise a solution of Oxone® (potassium peroxymonosulfate) (3.0 g, 4.9 mmol) in H₂O (15 mL). After stirring the reaction for 1.5 hours at room temperature, the solution is poured into aqueous saturated NaHCO₃. The aqueous phase is extracted three times with EtOAc and the combined organic layers are washed with brine, dried (MgSO₄), filtered, and concentrated *in vacuo* to afford 316 mg of the desired product which is used without further purification.

Preparation of (S)-2-(2-chlorobenzyl)-3-[2-(1-phenyl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one (9): To a solution of 2-(2-chlorobenzyl)-3-(2-methanesulfonyl-pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one, 8, (0.10 g, 0.26 mmol) in NMP (2 mL) is added alpha-methyl benzyl amine (0.10 mL, 0.78 mmol). After stirring 1.5 hours at 90 °C, the reaction mixture is diluted with methanol (to 5 mL) and purified by reversed phase liquid chromatography (CH₃CN/water/1% TFA) to afford 27 mg (23%) of the desired product: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.38-7.12 (m, 9H), 6.52 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.06 (q, br, 1H), 4.07-3.95 (m, 4H), 4.02 (s, 2H), 2.58-2.45 (m, 2H), 1.58 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); ESI⁺ MS: *m/z* (rel intensity) 446.0 (100, M⁺-H).

The following are non-limiting examples of compounds which comprise the first aspect of Category II.

(S)-2-(2-Methyl-benzyl)-3-[2-(1-phenyl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.28-6.90 (m, 8H), 6.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.94 (q, br, 1H), 4.07-3.95 (m, 4H), 4.02 (s, 2H), 2.58-2.45 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); ESI⁺ MS: *m/z* (rel intensity) 426.0 (100, M⁺+H).

(S)-2-(4-Fluorobenzyl)-3-[2-(1-phenyl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.40-7.20 (m, 5H), 7.18-7.02 (m, 2H), 6.84 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 2H), 6.68 (s, J = 5.1 Hz, 1H), 4.96 (q, br, 1H), 4.18-4.04 (m, 4H), 2.58-2.45 (m, 2H), 1.58 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ESI MS: m/z (rel intensity) 430.0 (100, M⁺ + H).

2-(2-Chlorobenzyl)-3-[2-(2,6-difluoro-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.39-7.14 (m, 7H), 6.72 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.07 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 2.67 (dddd, J = 6.9, 6.9, 6.9, 6.9 Hz, 2H); ESI MS: m/z (rel intensity) 453.8 (100, M⁺ + H).

2-(2-Chloro-benzyl)-3-[2-(2-methoxy-1-methyl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.18-7.10 (m, 3H), 6.61 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.40-4.23 (m, 5H), 4.07 (s, 2H), 3.45 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.82 (dddd, J = 6.9, 6.9, 6.9, 6.9 Hz, 2H); ESI MS: m/z (rel intensity) 413.9 (100, M⁺ + H).

The second aspect of Category II relates to R units which are substituted or unsubstituted substituted alkyl amines, non-limiting examples of which are described herein below in Table VI.

TABLE VI

No.	R	R ¹
121	2-methyl-2-hydroxy-1-(S)-methylpropylamine	2-methylphenyl
122	1-(S)-methylbenzylamine	2-methylphenyl
123	2-methoxy-1-(S)-methylethylamine	2-methylphenyl
124	2-methyl-2-cyano-1-(S)-methylpropylamine	2-methylphenyl
125	2-methyl-2-hydroxy-1-(R)-methylpropylamine	2-methylphenyl
126	1-(R)-methylbenzylamine	2-methylphenyl
127	2-methoxy-1-(R)-methylethylamine	2-methylphenyl
128	2-methyl-2-cyano-1-(R)-methylpropylamine	2-methylphenyl
129	2-methyl-2-hydroxy-1-(S)-methylpropylamine	2-chlorophenyl
130	1-(S)-methylbenzylamine	2-chlorophenyl
131	2-methoxy-1-(S)-methylethylamine	2-chlorophenyl

132	2-methyl-2-cyano-1-(<i>S</i>)-methylpropylamine	2-chlorophenyl
133	2-methyl-2-hydroxy-1-(<i>R</i>)-methylpropylamine	2-chlorophenyl
134	1-(<i>R</i>)-methylbenzylamine	2-chlorophenyl
135	2-methoxy-1-(<i>R</i>)-methylethylamine	2-chlorophenyl
136	2-methyl-2-cyano-1-(<i>R</i>)-methylpropylamine	2-chlorophenyl
137	2-methyl-2-hydroxy-1-(<i>S</i>)-methylpropylamine	4-fluorophenyl
138	1-(<i>S</i>)-methylbenzylamine	4-fluorophenyl
139	2-methoxy-1-(<i>S</i>)-methylethylamine	4-fluorophenyl
140	2-methyl-2-cyano-1-(<i>S</i>)-methylpropylamine	4-fluorophenyl
141	2-methyl-2-hydroxy-1-(<i>R</i>)-methylpropylamine	4-fluorophenyl
142	1-(<i>R</i>)-methylbenzylamine	4-fluorophenyl
143	2-methoxy-1-(<i>R</i>)-methylethylamine	4-fluorophenyl
144	2-methyl-2-cyano-1-(<i>R</i>)-methylpropylamine	4-fluorophenyl

The compounds which comprise the second aspect of Category II of the present invention can be prepared by the procedure outlined herein below in Scheme II.

Non-limiting examples of compounds which comprise the second aspect of Category II include:

(*S*)-2-(2-Chloro-benzyl)-3-[2-(2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino)-pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-*a*]pyrazol-1-one: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.26-7.13 (m, 3H), 8.58 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.15-4.10 (m, 7H), 2.8-2.75 (m, 2H), 1.26 (d, *J* = 9.1 Hz, 6H), 1.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ESI MS: *m/z* (rel intensity) 428.0 (100, M⁺-H).

(*S*)-3-[2-(2-Hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino)-pyrimidin-4-yl]-2-(2-methyl-benzyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-*a*]pyrazol-1-one: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.29-6.98 (m, 3H), 6.85 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.30-4.10 (m, 4H), 3.99 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.88-2.72 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.26-1.15 (m, 9H); ESI MS: *m/z* (rel intensity) 408.0 (100, M⁺-H).

(*S*)-2-(4-Fluoro-benzyl)-3-[2-(2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino)-pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-*a*]pyrazol-1-one: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.12-7.05 (m, 2H), 6.88 (dd, *J* = 7.2, 1.8 Hz, 2H), 6.72 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.28-4.06 (m,

4H), 3.88 (s, 2H), 2.82-2.70 (m, 2H), 1.26-1.15 (m, 9H); ESI⁺ MS: m/z (rel intensity) 412.1 (100, M⁺+H).

The third aspect of Category II relates to R units which are substituted or unsubstituted heterocyclicamino or heteroarylamino, non-limiting examples of which are described herein below in Table VII.

TABLE VII

No.	R	R ¹
145	pyran-4-ylamino	2-methylphenyl
146	piperidin-4-ylamino	2-methylphenyl
147	pyridin-2-ylamino	2-methylphenyl
148	pyridin-3-ylamino	2-methylphenyl
149	pyridin-4-ylamino	2-methylphenyl
150	pyrimidin-2-ylamino	2-methylphenyl
151	pyrimidin-4-ylamino	2-methylphenyl
152	pyrimidin-5-ylamino	2-methylphenyl
153	pyran-4-ylamino	2-chlorophenyl
154	piperidin-4-ylamino	2-chlorophenyl
155	pyridin-2-ylamino	2-chlorophenyl
156	pyridin-3-ylamino	2-chlorophenyl
157	pyridin-4-ylamino	2-chlorophenyl
158	pyrimidin-2-ylamino	2-chlorophenyl
159	pyrimidin-4-ylamino	2-chlorophenyl
160	pyrimidin-5-ylamino	2-chlorophenyl
161	pyran-4-ylamino	4-fluorophenyl
162	piperidin-4-ylamino	4-fluorophenyl
163	pyridin-2-ylamino	4-fluorophenyl
164	pyridin-3-ylamino	4-fluorophenyl
165	pyridin-4-ylamino	4-fluorophenyl
166	pyrimidin-2-ylamino	4-fluorophenyl
167	pyrimidin-4-ylamino	4-fluorophenyl
168	pyrimidin-5-ylamino	4-fluorophenyl

The following is an example of the preparation of a compound which comprises the third aspect of Category II.

Preparation of 2-(2-chlorobenzyl)-3-[2-(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one: To a solution of 2-(2-chloro-benzyl)-3-(2-methanesulfonyl-pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one, 8, (0.10 , 0.26 mmol) in NMP (2 mL) is added amino tetrahydropyran (0.09 mL, 0.78 mmol). After stirring 1.5 hours at 90 °C, the reaction mixture is diluted with methanol (to 5 mL) and is purified by reversed phase liquid chromatography (CH₃CN/water/1% TFA) to afford 44 mg (40%) of the desired product. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.39-7.12 (m, 4H), 6.57 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.10-3.94 (m, 9H), 3.60-3.48 (m, 2H), 2.80-2.68 (m, 2H), 2.95-1.95 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 2H); ESI⁺ MS: *m/z* (rel intensity) 426.0 (100, M⁺-H).

The fourth aspect of Category II relates to R units which are substituted or unsubstituted aryloxy or alkylenearyloxy, non-limiting examples of which are described herein below in Table VIII.

TABLE VIII

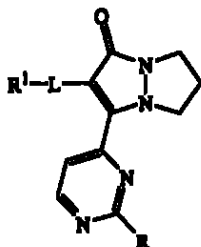
No.	R	R ¹
169	phenoxy	2-methylphenyl
170	2-chlorophenoxy	2-methylphenyl
171	3-chlorophenoxy	2-methylphenyl
172	2,6-dichlorophenoxy	2-methylphenyl
173	2-methylphenoxy	2-methylphenyl
174	2,6-dimethylphenoxy	2-methylphenyl
175	2-fluorophenoxy	2-methylphenyl
176	2,6-difluorophenoxy	2-methylphenyl
177	phenoxy	2-chlorophenyl
178	2-chlorophenoxy	2-chlorophenyl
179	3-chlorophenoxy	2-chlorophenyl
180	2,6-dichlorophenoxy	2-chlorophenyl
181	2-methylphenoxy	2-chlorophenyl
182	2,6-dimethylphenoxy	2-chlorophenyl
183	2-fluorophenoxy	2-chlorophenyl

184	2,6-difluorophenoxy	2-chlorophenyl
185	phenoxy	4-fluorophenyl
186	2-chlorophenoxy	4-fluorophenyl
187	3-chlorophenoxy	4-fluorophenyl
188	2,6-dichlorophenoxy	4-fluorophenyl
189	2-methylphenoxy	4-fluorophenyl
190	2,6-dimethylphenoxy	4-fluorophenyl
191	2-fluorophenoxy	4-fluorophenyl
192	2,6-difluorophenoxy	4-fluorophenyl

The following is a non-limiting example of the preparation of a compound which comprises the fourth aspect of Category II, said preparation utilizing intermediate 8 from Scheme II described herein above.

Preparation of 2-(2-chlorobenzyl)-3-(2-phenoxy-pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one: To a solution of phenol (0.18 g, 1.00 mmol) in THF (4 mL) is added sodium hydride (0.10 g of a 60% dispersion in mineral oil, 1.60 mmol). After stirring 5 min at room temperature a solution of 2-(2-chloro-benzyl)-3-(2-methanesulfonyl-pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one, 8, (0.21 g, 0.50 mmol) in THF (5 mL) is added to the reaction mixture. After stirring 1.5 h at room temperature, the mixture is diluted with aqueous saturated NaHCO_3 . The aqueous phase is extracted three times with CHCl_3 and the combined organic phases are washed with aqueous saturated NaHCO_3 , dried (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue is purified over silica (5% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$) to afford 100 mg of the desired product as a yellow solid: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.29-7.10 (m, 7H), 4.16 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.91 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.61 (dddd, $J = 6.9, 6.9, 6.9, 6.9$ Hz, 2H); ESI⁺ MS: m/z (rel intensity) 418.9 (100, $\text{M}^+ + \text{H}$).

The compounds which comprise Category III of the present invention are 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ones having the formula:



the first aspect of which relates to R units which are described herein above, R¹ unit which are substituted or unsubstituted aryl, and L units are $-\text{[C(R}^{12})_2\text{]}_n\text{NR}^{12}\text{[C(R}^{12})_2\text{]}_m-$, non-limiting examples of which are described herein below in Table IX.

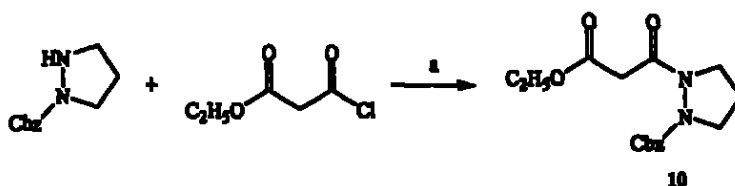
TABLE IX

No.	L	R	R ¹
193	$-\text{CH}_2\text{NHC(O)}-$	phenoxy	2-methylphenyl
194	$-\text{CH}_2\text{NHC(O)}-$	2-chlorophenoxy	2-methylphenyl
195	$-\text{CH}_2\text{NHC(O)}-$	3-chlorophenoxy	2-methylphenyl
196	$-\text{CH}_2\text{NHC(O)}-$	2,6-dichlorophenoxy	2-methylphenyl
197	$-\text{CH}_2\text{NHC(O)}-$	2-methylphenoxy	2-methylphenyl
198	$-\text{CH}_2\text{NHC(O)}-$	2,6-dimethylphenoxy	2-methylphenyl
199	$-\text{CH}_2\text{NHC(O)}-$	2-fluorophenoxy	2-methylphenyl
200	$-\text{CH}_2\text{NHC(O)}-$	2,6-difluorophenoxy	2-methylphenyl
201	$-\text{CH}_2\text{NHC(O)}-$	phenoxy	2-chlorophenyl
202	$-\text{CH}_2\text{NHC(O)}-$	2-chlorophenoxy	2-chlorophenyl
203	$-\text{CH}_2\text{NHC(O)}-$	3-chlorophenoxy	2-chlorophenyl
204	$-\text{CH}_2\text{NHC(O)}-$	2,6-dichlorophenoxy	2-chlorophenyl
205	$-\text{CH}_2\text{NHC(O)}-$	2-methylphenoxy	2-chlorophenyl
206	$-\text{CH}_2\text{NHC(O)}-$	2,6-dimethylphenoxy	2-chlorophenyl
207	$-\text{CH}_2\text{NHC(O)}-$	2-fluorophenoxy	2-chlorophenyl
208	$-\text{CH}_2\text{NHC(O)}-$	2,6-difluorophenoxy	2-chlorophenyl
209	$-\text{CH}_2\text{NHC(O)}-$	phenoxy	4-fluorophenyl
210	$-\text{CH}_2\text{NHC(O)}-$	2-chlorophenoxy	4-fluorophenyl
211	$-\text{CH}_2\text{NHC(O)}-$	3-chlorophenoxy	4-fluorophenyl
212	$-\text{CH}_2\text{NHC(O)}-$	2,6-dichlorophenoxy	4-fluorophenyl
213	$-\text{CH}_2\text{NHC(O)}-$	2-methylphenoxy	4-fluorophenyl
214	$-\text{CH}_2\text{NHC(O)}-$	2,6-dimethylphenoxy	4-fluorophenyl

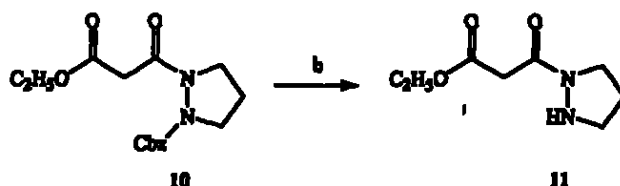
215	-CH ₂ NHC(O)-	2-fluorophenoxy	4-fluorophenyl
216	-CH ₂ NHC(O)-	2,6-difluorophenoxy	4-fluorophenyl

The compounds which comprise the first aspect of Category III of the present invention can be prepared by the procedure outlined herein below in Scheme III.

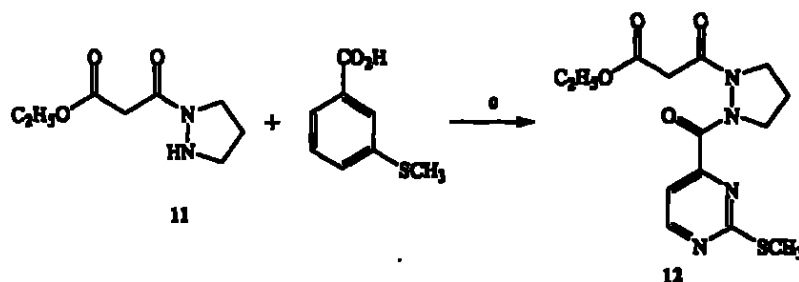
Scheme III



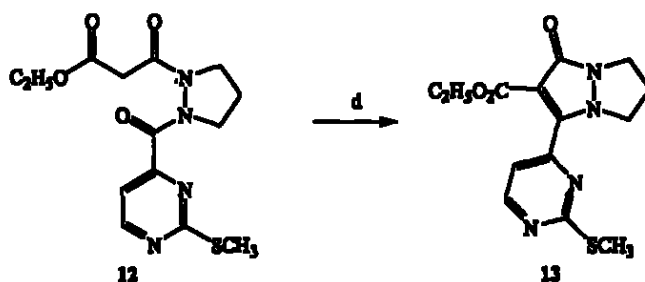
Reagents and conditions: (a) NaOH, H₂O, CH₂Cl₂; rt, 3 hr.



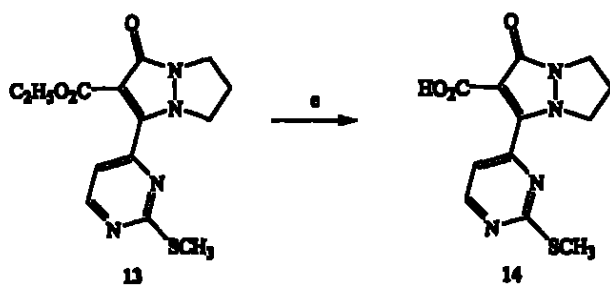
Reagents and conditions: (b) H₂, Pd/C, MeOH; rt, 16 hr.



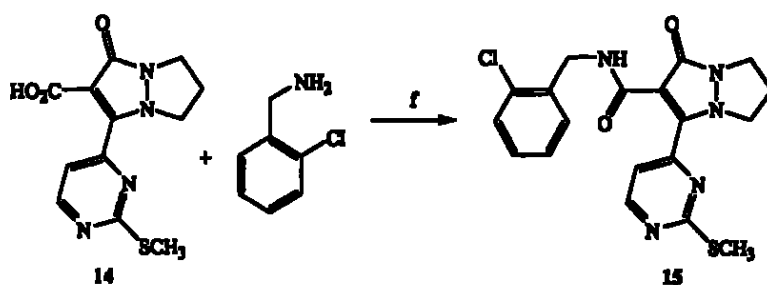
Reagents and conditions: (c) EDCI, HOBT, DMF; rt, 22 hr.



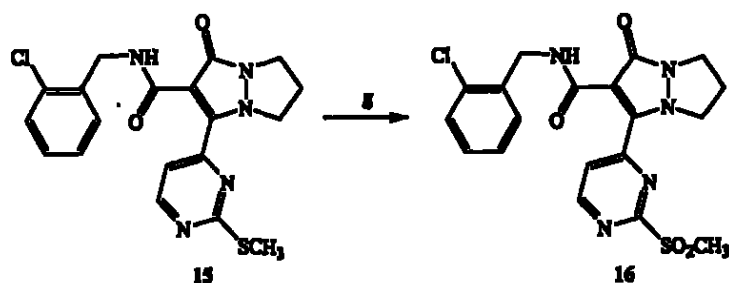
Reagents and conditions: (d) DBU, DMF; rt, 2 hr.



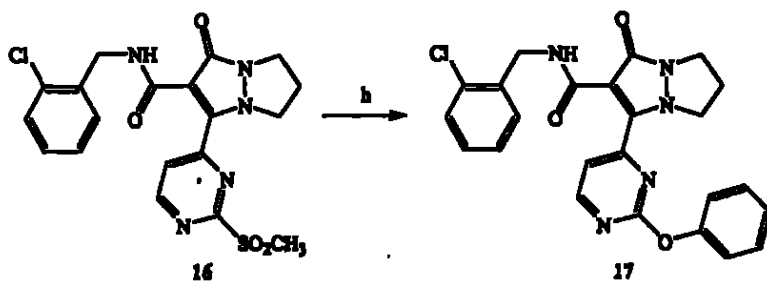
Reagents and conditions: (e) NaOH, THF/H₂O; rt, 1.5 hr.



Reagents and conditions: (f) EDCI, HOBt, DMF; rt, 6 days.



Reagents and conditions: (g) Ozone, THF/MeOH; rt, 1.5 hr.



Reagents and conditions: (h) NaH, phenol, THF; rt, 1.5 hr.

EXAMPLE 3

1-Oxo-3-(2-phenoxypyrimidin-4-yl)-6,7-dihydro-1H,5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazole-2-carboxylic acid 2-chloro-benzamide (17)

Preparation of 2-(2-Ethoxycarbonyl-acetyl)-pyrazolidine-1-carboxylic acid benzyl ester (10): To a solution of sodium hydroxide (93.0 mL of 1 N solution, 93.0 mmol) is added CH_2Cl_2 (280 mL) followed by pyrazolidine-1-carboxylic acid benzyl ester (15.0 g, 61.8 mmol) and then ethyl-3-chloro-3-oxopropionate (11.1 mL, 86.5 mmol). After stirring the biphasic mixture vigorously for 3 hours at room temperature, the mixture is quenched by pouring into aqueous saturated NH_4Cl . The organic phase is dried (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue is purified over silica (10% EtOAc/hexanes) to afford 15.5 g (78% yield) of the desired product. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (s, 5H), 5.23 (dd, $J = 11.8, 8.4$ Hz, 2H), 4.19-4.07 (m, 4H), 3.65 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.31 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.20-3.15 (m, 2H), 2.20-2.04 (m, 2H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ESI⁺ MS: m/z (rel intensity) 321.0 (100, $\text{M}^+ + \text{H}$).

Preparation of 3-oxo-3-pyrazolidin-1-yl propionic acid ethyl ester (11): A solution of 2-(2-ethoxycarbonyl-acetyl)-pyrazolidine-1-carboxylic acid benzyl ester, 10, (15.5 g, 48.0 mmol) in MeOH (300 mL) is flushed with Nitrogen gas. Palladium (1.5 g, 10 wt. % on activated carbon) is added to the reaction mixture. A hydrogen balloon is affixed to the flask and the solution is stirred at room temperature for 16 hour. The mixture is filtered through celite and washed thoroughly with MeOH. The filtrate is concentrated *in vacuo* to afford 8.8 g of the crude product which is used without further purification.

Preparation of 3-[2-(2-Methylsulfanyl-pyrimidine-4-carbonyl)-pyrazolidin-1-yl]-3-oxo-propionic acid ethyl ester (12): To a solution of the 3-oxo-3-pyrazolidin-1-yl propionic acid ethyl ester, 11, (8.8 g, 47.7 mmol) in DMF (165 mL) is added 2-methylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (8.5 g, 50.1 mmol), followed by 1-hydroxybenzotriazole (12.9 g, 95.5 mmol) and then 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (11.0 g, 57.3 mmol). The reaction mixture is stirred at room temperature for 22 hours then poured into aqueous saturated NaHCO_3 . The aqueous phase is extracted three times with EtOAc and the combined organic phases are dried (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo* to afford 10.5 g of the desired compound which is used without further purification.

Preparation of 3-(2-methylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)-1-oxo-6,7-dihydro-1H,5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazole-2-carboxylic acid ethyl ester (13): To a solution of 3-[2-(2-

methylsulfanyl-pyrimidine-4-carbonyl-pyrazolidin-1-yl]-3-oxo-propionic acid ethyl ester, 12, (9.6 g, 28.4 mmol) in DMF (280 mL) was added 1.8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-ene (12.7 mL, 85.2 mmol). The reaction solution is stirred for 2 hours at room temperature then diluted with H₂O. The aqueous phase is extracted three times with CHCl₃. The combined organic phases are washed with aqueous saturated NH₄Cl (x3), dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue is purified over silica (5%MeOH/CHCl₃) to afford 3.1 g of the desired product. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.31 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.74 (dddd, 7.2, 7.2, 7.2, 7.2 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ESI⁺ MS: m/z (rel intensity) 321.1 (100, M⁺+H).

Preparation of 3-(2-methylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)-1-oxo-6,7-dihydro-1H,5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazole-2-carboxylic acid (14): To a solution of 3-(2-methylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)-1-oxo-6,7-dihydro-1H,5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazole-2-carboxylic acid ethyl ester, 13, (2.7 g, 8.4 mmol) in THF (85 mL) is added aqueous NaOH (42 mL of 1N solution, 42.0 mmol). The solution is stirred for 18 hours at room temperature then diluted with aqueous saturated NaHCO₃ and the aqueous phase is extracted twice with CHCl₃. The aqueous phase is then acidified to pH 1 with aqueous 1N HCl and extracted twice with CHCl₃. The combined organic layers are dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo* to afford 2.3 g of the desired product which is used without further purification.

Preparation of 3-(2-methylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)-1-oxo-6,7-dihydro-1H,5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazole-2-carboxylic acid 2-chloro-benzylamide (15): To a solution of 3-(2-methylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)-1-oxo-6,7-dihydro-1H,5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazole-2-carboxylic acid, 14, (0.23 g, 0.78 mmol) and 2-chlorobenzylamine (0.10 mL, 0.78 mmol) in DMF (3 mL) is added 1-hydroxybenzotriazole (0.21 g, 1.57 mmol) and then 1-(3-dimethylamino-propyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.18 g, 0.94 mmol). The reaction solution is stirred at room temperature for 6 days then poured into aqueous saturated NaHCO₃. The aqueous phase is extracted with three times with EtOAc and the combined organic phases are washed with aqueous saturated NH₄Cl, and H₂O, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo* to afford the desired product which is used without further purification: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.49 (bd s, NH), 8.69 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 2H), 4.70 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.41 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.78 (dd, J = 7.5, 7.5, 7.5 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H); ESI⁺ MS: m/z (rel intensity) 415.9 (100, M⁺+H).

Preparation of 3-(2-methanesulfonyl-pyrimidin-4-yl)-1-oxo-6,7-dihydro-1H,5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazole-2-carboxylic acid 2-chloro-benzylamide (16): To a solution of 3-(2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-yl)-1-oxo-6,7-dihydro-1H,5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazole-2-carboxylic acid 2-chloro-benzylamide, 15, (0.20 g, 0.48 mmol) in THF/MeOH (8 mL of 1:1 mixture) was added dropwise a solution of Oxone® (potassium peroxymonosulfate) (in H₂O (8 mL). After stirring the reaction for 1.5 h at room temperature, the solution was poured into aqueous saturated NaHCO₃. The aqueous phase is extracted with CHCl₃ (x3). The combined organic phases are dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo* to afford the desired product which is used without further purification.

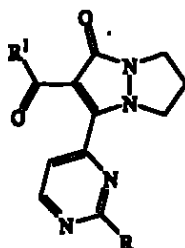
Preparation of 1-oxo-3-(2-phenoxy-pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydro-1H,5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazole-2-carboxylic acid 2-chloro-benzylamide (17): To a solution of phenol (0.09 g, 1.00 mmol) in THF (2 mL) is added sodium hydride (0.05 g of a 60% dispersion in mineral oil, 0.80 mmol). After stirring 5 min at room temperature a solution of 3-(2-methanesulfonyl-pyrimidin-4-yl)-1-oxo-6,7-dihydro-1H,5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazole-2-carboxylic acid 2-chloro-benzylamide, 16, (0.18 g, 0.40 mmol) in THF (3 mL) is added to the reaction mixture. After stirring 1.5 h at room temperature, the mixture is diluted with aqueous saturated NaHCO₃. The aqueous phase is extracted with CHCl₃ (x3). The combined organic phases are washed with aqueous saturated NaHCO₃, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue is purified over silica (5% MeOH/CHCl₃) to afford 110 mg of the desired product as a white solid: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.59 (bd s, NH), 8.75 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49-7.20 (m, 9H), 4.72 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.57 (dddd, J = 6.9, 6.9, 6.9, 6.9 Hz, 2H); ESI⁺ MS: m/z (rel intensity) 462.1 (100, M⁺+H); HRMS m/z calcd for C₂₄H₂₀ClN₇O₃ (M+H⁺) 462.1333, found 462.1320.

The following are non-limiting examples of compounds according to the first aspect of Category III.

1-Oxo-3-(2-phenoxy-pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydro-1H,5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazole-2-carboxylic acid (2-chloro-phenyl)-amide: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.53 (s, NH), 8.79 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.34-7.21 (m, 5H), 7.03 (ddd, J = 7.5, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 6.94-6.85 (m, 1H), 4.09 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.62 (dddd, J = 7.2, 7.2, 7.2, 7.2

Hz, 2H); ESI⁺ MS: m/z (rel intensity) 447.9 / (100, M⁺+H); HRMS m/z calcd for C₂₄H₂₀ClN₅O₃ (M+H⁺) 462.1333, found 462.1320.

The compounds which comprise Category IV of the present invention are 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2a]pyrazol-1-ones having the formula:



the first aspect of which relates to R units which are described herein above, R¹ unit which are substituted or unsubstituted aryl, and L units are -[C(R¹²)₂]- wherein two R¹² units are taken together to form a carbonyl unit, non-limiting examples of which are described herein below in Table X.

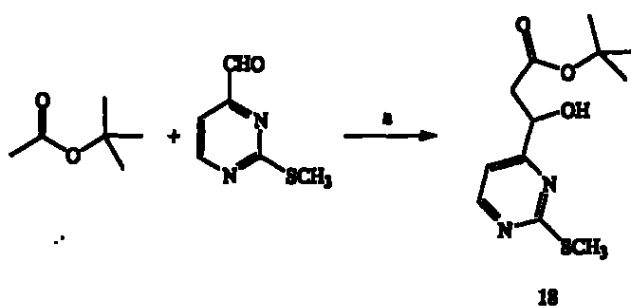
TABLE X

No.	R	R ¹
217	phenoxy	2-methylphenyl
218	2-chlorophenoxy	2-methylphenyl
219	3-chlorophenoxy	2-methylphenyl
220	2,6-dichlorophenoxy	2-methylphenyl
221	2-methylphenoxy	2-methylphenyl
222	2,6-dimethylphenoxy	2-methylphenyl
223	2-fluorophenoxy	2-methylphenyl
224	2,6-difluorophenoxy	2-methylphenyl
225	phenoxy	2-chlorophenyl
226	2-chlorophenoxy	2-chlorophenyl
227	3-chlorophenoxy	2-chlorophenyl
228	2,6-dichlorophenoxy	2-chlorophenyl
229	2-methylphenoxy	2-chlorophenyl
230	2,6-dimethylphenoxy	2-chlorophenyl
231	2-fluorophenoxy	2-chlorophenyl
232	2,6-difluorophenoxy	2-chlorophenyl
233	phenoxy	4-fluorophenyl

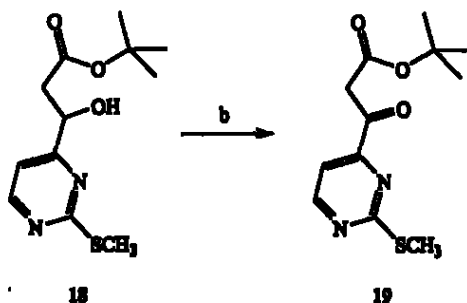
234	2-chlorophenoxy	4-fluorophenyl
235	3-chlorophenoxy	4-fluorophenyl
236	2,6-dichlorophenoxy	4-fluorophenyl
237	2-methylphenoxy	4-fluorophenyl
238	2,6-dimethylphenoxy	4-fluorophenyl
239	2-fluorophenoxy	4-fluorophenyl
240	2,6-difluorophenoxy	4-fluorophenyl

The compounds which comprise the first aspect of Category IV of the present invention can be prepared by the procedure outlined herein below in Scheme IV.

Scheme IV

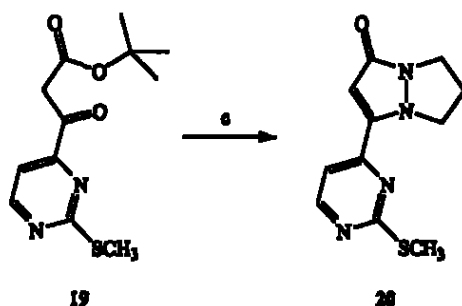


Reagents and conditions: (a) *n*-butyllithium, DIPA, THF; -78 °C, 30 min.

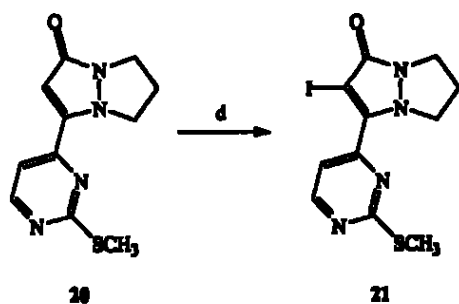
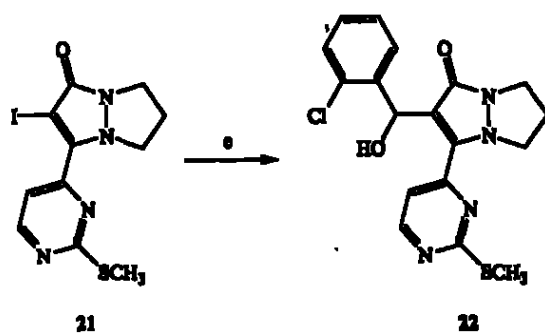


Reagents and conditions: (b) Dess-Martin periodinane, H₂O; rt, 1 hr.

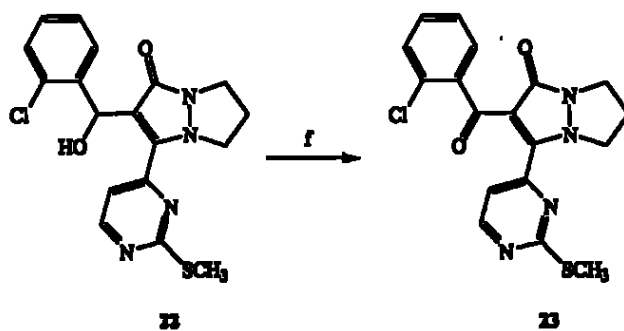
40



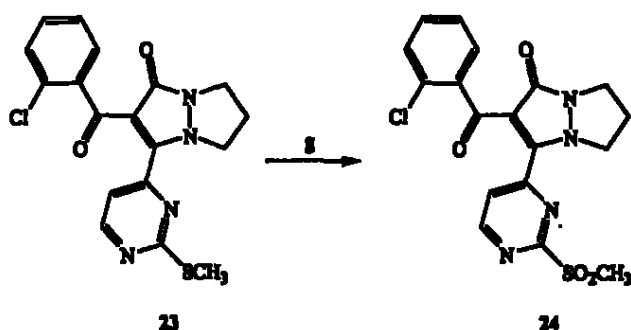
Reagents and conditions: (c) pyrrolidine, TEA; reflux, 4 hr.

Reagents and conditions: (d) I₂, CCl₄/pyridine; 0 °C, 30 min.

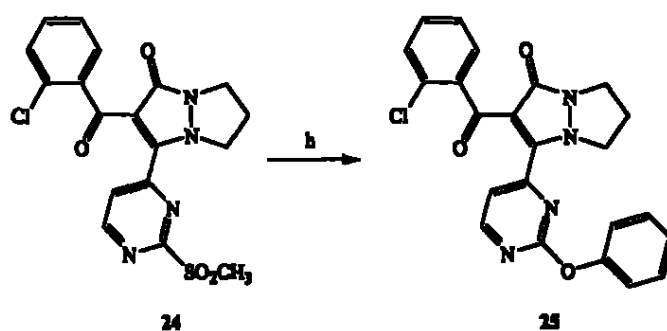
Reagents and conditions: (e) isopropylmagnesium chloride, 2-chlorobenzaldehyde, THF; -40 °C to 0 °C, 1 hr.



Reagents and conditions: (f) MsO_2 , CH_2Cl_2 ; rt, 18 hr.



Reagents and conditions: (d) Oxone THF/ MeOH ; rt, 1.5 hr.



Reagents and conditions: (b) phenol, NaH , THF; rt, 1.5 hr.

EXAMPLE 4

2-(2-Chlorobenzoyl)-3-(2-phenoxypyrimidin-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one (25)

The following is a procedure for the preparation of 2-methylsulfonyl-pyrimidine-4-carbaldehyde adapted from the procedure of H. Brederick et al., *Chem. Ber.*, 97, pp 3407-3417 (1964) included herein by reference.

To a 12 L 3-neck flask under inert atmosphere is charged N,N -dimethyl-formamide dimethyl acetyl (801 g) and pyruvic aldehyde dimethyl acetal (779 g). The mixture is heated to reflux for 18 hours during which time the temperature decreases from about 109 °C to about 80 °C. The solution is cooled and methanol (4 L) is added to dissolve the crude residue. The solution is then cooled to 20 °C and thiourea (892 g, 11.7 mol) is added. After allowing the mixture to stir about 15 minutes, sodium methoxide (741 g, 13.7 mol) is added in 4 equal portions over 1 hour while maintaining the solution temperature in the range of 18 – 28 °C. The mixture is

stirred for 5 hours at room temperature, cooled to 20 °C, then methyl iodide (2 kg) is added over 1.25 hours while maintaining the reaction temperature in the range of 17 – 29 °C. Stirring is continued for 18 hours at room temperature. The methanol and unreacted methyl iodide is removed by heating the solution at 35 °C @ 40 torr to produce about 4.46 kg of a dark residue which is partitioned between 14 L of water and 5 L of ethyl acetate. The water fraction is extracted a second time with ethyl acetate, the organic layers combined and concentrated *in vacuo* to afford 685 g of an oil which is purified over silica to 522 g of 4-dimethoxymethyl-2-methylsulfanyl-pyrimidine.

The dimethyl acetal obtained above is then hydrolyzed to the free aldehyde by heating to 60 °C for 3 hours in 1 M HCl. Workup for neutral using ethyl acetate to extract the product affords 347 g crude product which is purified over silica to afford 401 g of 2-methylsulfanyl-pyrimidine-4-carbaldehyde.

Preparation of 3-hydroxy-3-(2-methylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)-propionic acid tert-butyl ester (18): To a cold (0 °C) solution of diisopropylamine (5.7 mL, 40.5 mmol) in THF (130 mL) is added dropwise n-butyllithium (16.2 mL of a 2.5 M solution in hexanes, 40.5 mmol). The mixture is stirred for 45 min at 0 °C, then the solution is cooled to –78 °C. *tert*-Butyl acetate (5.5 mL, 40.5 mmol) is added dropwise to the reaction mixture. After stirring 40 min at –78 °C, a solution of 2-methylsulfanyl-pyrimidine-4-carbaldehyde (5.0 g, 32.4 mmol) is added dropwise. After 30 min at –78 °C, the solution is poured into aqueous saturated NH₄Cl. The aqueous phase is extracted with EtOAc. The organic phase is dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue is purified over silica (5% EtOAc/hexanes, followed by 20% EtOAc/hexanes) to afford 7.2 g (82% yield) of the desired product. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 16.5, 3.6 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 16.5, 7.8 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.46 (s, 9H); ESI⁺ MS: m/z (rel intensity) 271.1 (85, M⁺+H).

Preparation of 3-(2-methylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)-3-oxo-propionic acid tert-butyl ester (19): To a solution of 3-hydroxy-3-(2-methylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)-propionic acid tert-butyl ester, 18, (5.6 g, 20.9 mmol) in CH₂Cl₂ is added Dess-Martin periodinane (10.7 g, 25.1 mmol) followed by H₂O (0.5 mL, 25.1 mmol). After stirring 1 h at room temperature, the solution is poured into aqueous saturated Na₂S₂O₄. The aqueous phase is extracted with CH₂Cl₂, then EtOAc. The combined organic phases are dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue is purified over silica (10% EtOAc/hexanes) to afford 5.6 g (95% yield)

of the desired product. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (observed 3:1 mixture of enol:keto tautomers) enol tautomer: δ 12.34 (s, OH), 8.67 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.57 (s, 9H); ESI⁺ MS: m/z (rel intensity) 269.1 (30, M⁺+H).

Preparation of 3-(2-methylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one (20): To a solution of 3-(2-methylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)-3-oxo-propionic acid tert-butyl ester, 19, (6.8 g, 25.4 mmol), pyrazolidine-bishydrochloride (5.5 g, 38.1 mmol) and 4-angstrom molecular sieves (8.5 g) in toluene is added triethylamine (10.6 mL, 76.1 mmol). The reaction mixture is stirred for 4 hours at reflux. The solution is filtered through celite and washed with ether. The resulting yellow solid is purified over silica (10% MeOH/chloroform) to afford 5 g of the desired product as a yellow solid: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.26 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.80 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.62 (dddd, J = 7.5, 7.5, 7.5, 7.5 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H); ESI⁺ MS: m/z (rel intensity) 249.1 (70, M⁺+H).

Preparation of 2-Iodo-3-(2-methylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one (21): To a cold (0 °C) solution of 3-(2-methylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one, 20, (4.7 g, 19.1 mmol), in carbon tetrachloride/pyridine (140 mL of 1:1 mixture) is added dropwise a solution of iodine in carbon tetrachloride/pyridine (80 mL of 1:1 mixture). After stirring at 0 °C for 30 min, the ice-bath is removed and the mixture was stirred at room temperature. After stirring at room temperature for 1 hour, the reaction mixture was poured into aqueous saturated Na₂S₂O₃. The aqueous phase is extracted with EtOAc (x3). The combined organic phases are dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting yellow solid is purified by silica gel chromatography (5% MeOH/chloroform) to afford 4.2 g of the desired product. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.74 (dddd, J = 6.9, 6.9, 6.9, 6.9 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H); ESI⁺ MS: m/z (rel intensity) 375.0 (100, M⁺+H).

Preparation of 2-[(2-chlorophenyl)-hydroxy-methyl]-3-(2-methylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one (22): To a cold (-40 °C) suspension of 2-iodo-3-(2-methylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one, 21, (0.40 g, 1.07 mmol) in THF (3 mL) is added dropwise isopropyl-magnesium chloride (0.59 mL of a 2M solution in THF, 1.18 mmol). After stirring for 30 min at -40 °C, a solution of 2-chlorobenzaldehyde (0.16 mL, 1.40 mmol) is added dropwise. The reaction mixture is allowed to

000051
50

warm to 0 °C over 1h period. The mixture is quenched by pouring into aqueous saturated NH_4Cl . The aqueous phase is extracted three times with EtOAc and the combined organic phases are dried (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue is purified over silica (10% MeOH/chloroform) to afford 240 mg (58% yield) of desired product. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 7.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.34-7.18 (m, 2H), 7.01 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.20-4.01 (m, 5H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.58 (s, 3H); ESI⁺ MS: m/z (rel intensity) 371.1 (100, $\text{M}^+ + \text{H}$).

Preparation of 2-(2-chlorobenzoyl)-3-(2-methylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one (23): To a solution of 2-[(2-chloro-phenyl)-hydroxy-methyl]-3-(2-methylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one, 22, (0.22 g, 0.56 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) is added manganese (IV) oxide (0.30 g, 3.40 mmol). After stirring for 18 hours at room temperature, the mixture is filtered through celite and washed with CH_2Cl_2 . The filtrate is concentrated *in vacuo*. The crude residue is purified over silica (5% MeOH/chloroform) to afford 165 mg (69% yield) of the desired product. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 7.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.46-7.33 (m, 4H), 4.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.03 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.76 (dddd, $J = 7.2, 7.2, 7.2, 7.2$ Hz, 2H), 2.63 (s, 3H); ESI⁺ MS: m/z (rel intensity) 387.1 (100, $\text{M}^+ + \text{H}$).

Preparation of 2-(2-chlorobenzoyl)-3-(2-methanesulfonyl-pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one (24): To a solution of 2-(2-chloro-benzoyl)-3-(2-methylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one, 23, (0.15 g, 0.39 mmol) in THF/MeOH (3 mL of 1:1 mixture) is added dropwise a solution of Oxone® (potassium peroxymonosulfate) (0.72 g, 1.16 mmol) in H_2O (3 mL). After stirring the reaction for 1.5 hour at room temperature, the solution is poured into aqueous saturated NaHCO_3 . The aqueous phase is extracted three times with CHCl_3 and the combined organic phases are dried (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product is used without further purification.

Preparation of 2-(2-chlorobenzoyl)-3-(2-phenoxy-pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one (25): To a solution of phenol (0.04 g, 0.43 mmol) in THF (1 mL) is added sodium hydride (0.02 g of a 60% dispersion in mineral oil, 0.32 mmol). After stirring 5 min at room temperature a solution of 2-(2-chloro-benzoyl)-3-(2-methanesulfonyl-pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one, 24, (0.09 g, 0.21 mmol) in THF (2 mL) is

added to the reaction mixture. After stirring 1.5 hours at room temperature, the mixture is diluted with aqueous saturated NaHCO_3 . The aqueous phase is extracted three times with CHCl_3 and the combined organic phases are washed with aqueous saturated NaHCO_3 , dried (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue is purified over silica (10% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$) to afford 30 mg of the desired product. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.77 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.41-7.20 (m, 9H), 4.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.54 (dddd, $J = 7.5, 7.5, 7.5, 7.5$ Hz, 2H); ESI MS: m/z (rel intensity) 431.1 (100, $\text{M}^+ - \text{H}$).

The following is a non-limiting example of compounds which comprise the second aspect of Category III.

2-(2-Chloro-benzyl)-3-[2-(2-methoxy-1-methyl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.18-7.10 (m, 3H), 6.61 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.40-4.23 (m, 5H), 4.07 (s, 2H), 3.45 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.82 (dddd, $J = 6.9, 6.9, 6.9, 6.9$ Hz, 2H); ESI MS: m/z (rel intensity) 413.9 (100, $\text{M}^+ + \text{H}$).

Compounds listed and described herein above have been found in many instances to exhibit activities (IC_{50} in the cell based assay described herein below or ones which are referenced herein) at a level below 1 micromolar (μM).

Each of the disease states or conditions which the formulator desires to treat may require differing levels or amounts of the compounds described herein to obtain a therapeutic level. The formulator can determine this amount by any of the known testing procedures known to the artisan.

Diseases Affected by Cytokine Activity

The following diseases are affected by the presence of undesirable levels of extracellular cytokines.

- A) The analogs of the present invention are directed to the interruption of the extracellular release of Interleukin-1 (IL-1) which has been implicated as the molecule responsible for a large number of disease states, *inter alia*, rheumatoid arthritis,^{1,2,3} osteoarthritis,^{4,5,6,7,8} as well as other disease states which relate to connective tissue degradation (periodontal disease, muscle degeneration).¹⁰

- B) The analogs of the present invention are also directed to the interruption of the extracellular release of Cyclooxygenase-2 (COX-2), which has been shown to be increased by cytokines.¹¹ Disease states and conditions which are assertedly affected by COX-2 include fever, malaise, myalgia, and headache.¹²
- C) The analogs of the present invention are further directed to the interruption of the extracellular release of Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α). This pro-inflammatory cytokine is suggested as an important mediator in many disease states or syndromes, *inter alia*, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, acute and chronic inflammatory diseases, which are induced by endotoxin, or irritable bowel disease (IBD), Crohn's, and ulcerative colitis, septic shock, cardiopulmonary dysfunction, acute respiratory disease, and cachexia.
- D) The analogs of the present invention which are effective antagonists are capable of modulation, controlling, or otherwise abating the unwanted release of unwanted cytokines or excess cytokines or can be used to treat other disease states relating to cytokine activity. Non-limiting examples of diseases or disease states linked to cytokine activity include congestive heart failure; hypertension;¹³ chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and septic shock syndrome;¹⁴ tuberculosis, adult respiratory distress syndrome, asthma;¹⁵ atherosclerosis;¹⁶ muscle degeneration and periodontal disease;¹⁷ cachexia, Reiter's syndrome, gout, acute synovitis, eating disorders, *inter alia*, anorexia and bulimia nervosa;¹⁸ fever, malaise, myalgia and headaches.¹⁹

In addition, other disease states have been linked to cytokine activity. Non-limiting examples of diseases, disease states, syndromes (both chronic and acute) which are related to unwanted or over release of inflammatory cytokines include diabetes²⁰ and HIV/AIDS.²¹

The following are non-limiting examples of the connection between over activity, over expression, and unwanted extracellular release of cytokines and diseases and disease states.

Congestive Heart Failure

Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α), as well as other pro-inflammatory cytokines, *inter alia*, Interleukin-1 β (IL-1 β) and IL-6, have been found in patients with advanced heart failure due to ischemic or idiopathic cardiomyopathies.^{22,23,24,25} For example, Aukrust *et al.*²⁶ have found that patients with congestive heart failure have elevated plasma levels of inflammatory cytokines, *inter alia*, TNF- α , IL-1 β .

It has been found by Behr *et al.*²⁷ that volume-overload congestive heart failure in rats is associated with alterations in the expression and receptor binding of the cytokine, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1). It is therefore well established that inhibition of cytokines,

for example, by 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2a]pyrazol-1-ones according to the present invention which inhibit the extracellular release of inflammatory cytokines, are effective as a method for controlling, mediating, or otherwise modulating congestive heart failure or other cardiac diseases associated with the unwanted release of extracellular cytokines.

Crohn's Disease

Compounds which affect the activity of Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α), for example, selective analogs according to the present invention, have been shown to mediate Crohn's disease.

For example, Stack et al.²⁸ exposed patients in a double blind test to a genetically engineered human antibody to TNF- α , CDP571. A single 5 mg/kg infusion of this TNF- α activity modulating antibody reduced disease activity in Crohn's disease at 2 weeks. Data such as these suggest that neutralization of TNF- α , for example, by an antibody or other factor such as a compound which inhibits cytokine activity, is an effective strategy in the management of Crohn's disease. The compounds of the present invention capable of inhibiting TNF- α are suitable for use in a method of treating Crohn's disease.

Each of the disease states or conditions which the formulator desires to treat may require differing levels or amounts of the compounds described herein to obtain a therapeutic level. The formulator can determine this amount by any of the known testing procedures known to the artisan.

The following relate to the connection between cytokine activity and diseases or disease states and are included herein by reference.

1. Dinarello, C.A. et al., *Rev Infect Disease*, 6:51, (1984).
2. Maini, R.B., *The Lancet*, 354: 1932, (1999).
3. Weinblatt, M.E., *New England Journal of Medicine*, 340, 253, (1999).
4. Pelletier and Pelletier, *J Rheum*, 16:19, (1989).
5. Pelletier et al., *Am J Path*, 142:95, (1993).
6. Farahat et al., *Ann Rheum Dis*, 52:870, (1993).
7. Tiku et al, *Cell Immunol*, 140:1, (1992).
8. Webb et al., *O and C*, 5:427, (1997).
9. Westacott et al., *O and C*, 8:213, (2000).
10. Howells, *Oral Diseases*, 1:266, (1995).
11. M. K. O'Banion et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 89, 4888 (1998).
12. Beissel, *American Journal of Clinical Nutrition*, 62:813, (1995).
13. Singh, et al., *Journal of Hypertension*, 9:867 (1996);

14. Dinarello, C. A., *Nutrition* 11:492 (1995);
15. Renzetti, *et al. Inflammation Res.* 46:S143;
16. Elhage, *et al., Circulation* 97:242 (1998);
17. Howells, *Oral Dis.* 1:266 (1995);
18. Holden, *et al., Medical Hypothesis* 47:423 (1996);
19. Beisel, *American Journal of Clinical Nutrition*, 62:813 (1995).
20. McDaniel *et al., Proc Soc. Exp. Biol Med*, 211:24, (1996).
21. Kreuzer *et al., Clinical Experiments Immunology*, 45:559, (1997).
22. Levine B, Kalman J, Mayer L, *et al.* Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *New England Journal of Medicine*, 323, 236-241 (1990).
23. Dutka DP, Elborn JS, Delamere F, *et al.*, Tumor necrosis factor alpha in severe congestive cardiac failure. *British Heart Journal*, 70 141-143 (1993).
24. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, *et al.* Tumor necrosis factor- α and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation*, 93, 704-711 (1996).
25. Packer M. Is tumor necrosis factor an important neurohormonal mechanism in chronic heart failure? *Circulation*, 92, 1379-1382 (1995).
26. Pål Aukrust *et al.*, Cytokine Network in Congestive Heart Failure Secondary to Ischemic or Idiopathic Dilated Cardiomyopathy, *American Journal of Cardiology*, 83, 376-382 (1999).
27. Behr TM *et al.*, Monocyte Chemoattractant Protein-1 is Upregulated in Rats with Volume-Overload Congestive Heart Failure, *Circulation*, 102, 1315-1322 (2000).
28. Stack, W A; Mann, S D; Roy, A J; *et al.*, *The Lancet*, Feb 22, 1977; 349, 9051.

The present invention further relates to forms of the present compounds, which under normal human or higher mammalian physiological conditions, release the compounds described herein. One iteration of this aspect includes the pharmaceutically acceptable salts of the analogs described herein. The formulator, for the purposes of compatibility with delivery mode, excipients, and the like, can select one salt form of the present analogs over another since the compounds themselves are the active species which mitigate the disease processes described herein.

Pro-drug Forms

Related to this aspect are the various precursor or "pro-drug" forms of the analogs of the present invention. It may be desirable to formulate the compounds of the present invention as a chemical species which itself is not an antagonist against melanin concentrating hormone as described herein, but instead are forms of the present analogs which when delivered to the body of a human or higher mammal will undergo a chemical reaction catalyzed by the normal function

of the body, *inter alia*, enzymes present in the stomach, blood serum, said chemical reaction releasing the parent analog. The term "pro-drug" relates to these species which are converted *in vivo* to the active pharmaceutical.

The pro-drugs of the present invention can have any form suitable to the formulator, for example, esters are common pro-drug forms. In the present case, however, the pro-drug may necessarily exist in a form wherein a covalent bond is cleaved by the action of an enzyme present at the target *situs*. For example, a C-C covalent bond may be selectively cleaved by one or more enzymes at said target *situs* and, therefore, a pro-drug in a form other than an easily hydrolysable precursor, *inter alia*, esters, amides, and the like, may be utilized.

For the purposes of the present invention the term "therapeutically suitable pro-drug" is defined herein as "a melanin concentrating hormone antagonist modified in such a way as to be transformed *in vivo* to the therapeutically active form, whether by way of a single or by multiple biological transformations, when in contact with the tissues of humans or mammals to which the pro-drug has been administered, and without undue toxicity, irritation, or allergic response, and achieving the intended therapeutic outcome."

A detailed description of pro-drug derivatives can be found in the following included herein by reference:

- a) *Design of Prodrugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- b) *Methods in Enzymology*, 42, 309-396, edited by K. Widdar et al. (Academic Press, 1985);
- c) *A Textbook of Drug Design and Development*, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs." By H. Bundgaard, 113-191 (1991);
- d) *Advance Drug Delivery Reviews*, H. Bundgaard, 8, 1-38 (1992);
- e) *Chem Pharm Bull*, N. Kakeya et al., 32, 692 (1984).

FORMULATIONS

The present invention also relates to compositions or formulations which comprise the inflammatory cytokine release-inhibiting compounds according to the present invention. In general, the compositions of the present invention comprise:

- a) an effective amount of one or more 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2a]pyrazol-1-ones and derivatives thereof according to the present invention which are effective for inhibiting release of inflammatory cytokines; and
- b) one or more pharmaceutically acceptable excipients.

For the purposes of the present invention the term "excipient" and "carrier" are used interchangeably throughout the description of the present invention and said terms are defined herein as, "ingredients which are used in the practice of formulating a safe and effective pharmaceutical composition."

The formulator will understand that excipients are used primarily to serve in delivering a safe, stable, and functional pharmaceutical, serving not only as part of the overall vehicle for delivery but also as a means for achieving effective absorption by the recipient of the active ingredient. An excipient may fill a role as simple and direct as being an inert filler, or an excipient as used herein may be part of a pH stabilizing system or coating to insure delivery of the ingredients safely to the stomach. The formulator can also take advantage of the fact the compounds of the present invention have improved cellular potency, pharmacokinetic properties, as well as improved oral bioavailability.

The present invention also relates to compositions or formulations which comprise a precursor or "pro-drug" form of the inflammatory cytokine release-inhibiting compounds according to the present invention. For the purposes of the present invention, as it relates to the subject of chemical entities which are converted *in vivo* to 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2a]-pyrazol-1-ones, the terms "pro-drug," "derivative," and "precursor" are considered to be interchangeable and represent the same concept. In general, these precursor-comprising compositions of the present invention comprise:

- a) an effective amount of one or more derivatives or pro-drug of 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2a]pyrazol-1-ones according to the present invention which act to release *in vivo* the corresponding analog which is effective for inhibiting release of inflammatory cytokines; and
- b) one or more pharmaceutically acceptable excipients.

The present invention also relates to compositions or formulations which comprise the inflammatory cytokine release-inhibiting compounds according to the present invention effective in providing analgesia. In general, the compositions of the present invention comprise:

- a) an effective amount of one or more 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2a]pyrazol-1-ones and derivatives or pro-drugs thereof according to the present invention which are effective for inhibiting release of inflammatory cytokines;
- b) an effective amount of one or more compounds having pain relief properties; and
- c) one or more pharmaceutically acceptable excipients.

The following are non-limiting examples of compounds having pain relief properties or compounds which are effective in providing relief from pain and which can be suitably combined with the compounds of the present invention:

Acetaminophen, aspirin, diflunisal, dipyrrone, ibuprofen, naproxen, fenoprofen, fenbufen, ketoprofen, flurbiprofen, indomethacin, ketorolac, diclofenac, floctafenine, piroxicam, celecoxib, and rofecoxib.

The following are non-limiting of adjunct ingredients which may be combined with the compounds of the present invention: Caffeine, compatible amphetamines, compatible antihistamines, compatible antidepressants.

In addition, opioid narcotic analgesics may be combined to form pharmaceutical compositions, for example, oxycodone (Percodan, Percacet, Oxycontin, Tylox), pethidine/meperidine (Demerol), methadone (Physeptone, Dolophine), levorphanol (Dromoran, Levodromoran), hydromorphone (Dilaudid), and buprenorphine (Temgesic).

The term "effective amount" is defined herein as an amount which achieves the desired pharmaceutical result but which is also within the realm of safe medical practices." For example, it is long been known that the use of some pharmaceutically active compounds, *inter alia*, opiates, can lead to physical or psychological dependency. The amount which comprises the compositions of the present invention can be of varying amounts depending upon the active ingredient, the level of activity of the active ingredient, and the habits and practices as established via testing or those which are long accepted in medical practice.

The formulator will understand that excipients are used primarily to serve in delivering a safe, stable, and functional pharmaceutical, serving not only as part of the overall vehicle for delivery but also as a means for achieving effective absorption by the recipient of the active ingredient. An excipient may fill a role as simple and direct as being an inert filler, or an excipient as used herein may be part of a pH stabilizing system or coating to insure delivery of the ingredients safely to the stomach. The formulator can also take advantage of the fact the compounds of the present invention have improved cellular potency, pharmacokinetic properties, as well as improved oral bioavailability.

METHOD OF USE

The present invention also relates to a method for controlling the level of one or more inflammation inducing cytokines, *inter alia*, interleukin-1 (IL-1), Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), and interleukin-8 (IL-8) and thereby controlling, mediating, or abating disease states affected by the levels of extracellular inflammatory cytokines. The present method comprises the step of administering to a human or higher mammal an effective amount of a composition comprising one or more of the inflammatory cytokine inhibitors according to the present invention.

Because the inflammatory cytokine inhibitors of the present invention can be delivered in a manner wherein more than one site of control can be achieved, more than one disease state can be modulated at the same time. Non-limiting examples of diseases which are affected by control or inhibition of inflammatory cytokine inhibitors, thereby modulating excessive cytokine activity, include osteoarthritis, rheumatoid arthritis, diabetes, human Immunodeficiency virus (HIV) infection.

In addition, it has now been surprisingly discovered that the analogs (compounds) of the present invention are capable of providing analgesia in humans and higher mammals. As such, the present invention relates to a method for providing analgesia and/or pain relief to humans or higher mammals which comprises the step of administering to said human or higher mammal an effective amount of a 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2a]pyrazol-1-one described herein above.

The present invention further comprises a method for providing analgesia and/or pain relief to humans or higher mammals which comprises the step of administering to said human or higher mammal a pharmaceutical composition which comprises:

- a) an effective amount of one or more 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2a]pyrazol-1-ones and derivatives thereof according to the present invention which are effective for inhibiting release of inflammatory cytokines;
- b) an effective amount of one or more compounds having pain relief properties; and
- c) one or more pharmaceutically acceptable excipients.

The third aspect of methods of the present invention relates to reducing psoriasis in humans and higher mammals, said method comprising the step of administering to a human or high mammal an effective amount of a 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2a]pyrazol-1-one according to the present invention. It is well established that the control of cytokine activity is directly related to the formation of psoriasis and inhibition of this activity can be used as a therapy to control this condition. For example, see:

Lamotolus J., et al., "Novel Biological Immunotherapies for Psoriasis." *Expert Opinion Investigative Drugs*; (2003); 12, 1111-1121.

The present invention comprises a method for controlling the extracellular release of cyclooxygenase-2 (COX-2) cytokines in human and higher mammals, said method comprising the step of administering to said humans or higher mammals one or more 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2a]pyrazol-1-ones and derivatives thereof according to the present invention.

The present invention comprises a method for controlling the extracellular release of Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), in human and higher mammals, said method comprising the

step of administering to said humans or higher mammals one or more 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2a]pyrazol-1-ones and derivatives thereof according to the present invention.

The present invention comprises a method for controlling a disease or disease state in humans or higher mammals, said disease or disease state chosen from congestive heart failure; hypertension; chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and septic shock syndrome; tuberculosis, adult respiratory distress, and asthma; atherosclerosis; muscle degeneration and periodontal disease; cachexia, Reiter's syndrome, gout, acute synovitis, anorexia, bulimia nervosa; fever, malaise, myalgia and headaches, said method comprising the step of administering to said humans or higher mammals one or more 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2a]pyrazol-1-ones and derivatives thereof according to the present invention.

The present invention comprises a method for preventing elevated plasma levels of inflammatory cytokines in humans and higher mammals wherein said cytokines are chosen from TNF- α , IL-1 β , and IL-6, thereby controlling or treating congestive heart failure in humans and higher mammals, said method comprising the step of administering to said humans or higher mammals one or more 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2a]pyrazol-1-ones and derivatives thereof according to the present invention.

The present invention comprises a method for treating Crohn's disease or alleviating the symptoms thereof in humans by controlling the extracellular release of cytokines, said method comprising the step of administering to said humans one or more 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2a]pyrazol-1-ones and derivatives thereof according to the present invention.

The present invention also comprises a method for treating psoriasis in humans which comprises the step of administering to said human a pharmaceutical composition which comprises:

- a) an effective amount of one or more 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2a]pyrazol-1-ones and derivatives thereof according to the present invention which are effective for inhibiting and/or controlling the release of inflammatory cytokines and thereby controlling psoriasis; and
- b) one or more pharmaceutically acceptable excipients.

For the purposes of the present invention the term "an effective amount" as it relates to the amount of one or more 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2a]pyrazol-1-ones delivered to a patient in need of treatment, is defined herein as, "an amount of a pharmaceutically active compound which produces the alleviation of symptoms or the suppression of cytokine activity as measured directly, for example, by a laboratory test or procedure, or indirectly, for example, by the ability of the patient not to experience undesirable disease or disease state symptoms." Said symptoms are

necessarily dependent upon one or more factors, *inter alia*, level of cytokine activity, age of the patient, degree of disease involvement, other diseases or disease states present, desired outcome (complete cure as in a chronic illness or temporary relief as in an acute illness condition). It is recognized that the compositions of the present invention can be delivered in various dosages and therefore, the effective amount can be determined on a patient by patient basis if necessary.

PROCEDURES

The compounds of the present invention can be evaluated for efficacy, for example, measurements of cytokine inhibition constants, K_i , and IC_{50} values can be obtained by any method chosen by the formulator.

Non-limiting examples of suitable assays include:

- i) UV-visible substrate enzyme assay as described by L. Al Reiter, *Int. J. Peptide Protein Res.*, 43, 87-96 (1994).
- ii) Fluorescent substrate enzyme assay as described by Thornberry et al., *Nature*, 356, 768-774 (1992).
- iii) PBMC Cell assay as described in U.S. 6,204,261 B1 Batchelor et al., issued March 20, 2001.

Each of the above citations is included herein by reference.

In addition, Tumor Necrosis Factor, $TNF-\alpha$, inhibition can be measured by utilizing lipopolysaccharide (LPS) stimulated human monocytic cells (THP-1) as described in:

- i) K. M. Mohler et al., "Protection Against a Lethal Dose of Endotoxin by an Inhibitor of Tumour Necrosis Factor Processing", *Nature*, 370, pp 218-220 (1994).
- ii) U.S. 6,297,381 B1 Cirillo et al., issued October 2, 2001, incorporated by reference and reproduced herein below in relevant portion thereof.

The inhibition of cytokine production can be observed by measuring inhibition of $TNF-\alpha$ in lipopolysaccharide stimulated THP cells. All cells and reagents are diluted in RPMI 1640 with phenol red and L-glutamine, supplemented with additional L-glutamine (total: 4 mM), penicillin and streptomycin (50 units/mL each) and fetal bovine serum (FBS 3%) (GIBCO, all conc. Final). Assay is performed under sterile conditions, only test compound preparation is non-sterile. Initial stock solutions are made in DMSO followed by dilution into RPMI 1640 2-fold higher than the desired final assay concentration. Confluent THP.1 cells (2×10^6 cells/mL, final conc.; American Type Culture Company, Rockville, Md.) are added to 96 well polypropylene round bottomed culture plates (Costar 3790; sterile) containing 125 μ L test compound (2-fold concentrated) or

DMSO vehicle (controls, blanks). DMSO concentration should not exceed 0.2% final. Cell mixture is allowed to preincubate for 30 minutes at 37 °C, 5% CO₂ prior to stimulation with lipopolysaccharide (LPS, 1 µg/mL final; Sigma L-2630, from *E. coli* serotype 0111:B4; stored as 1 mg/mL stock in endotoxin screened diluted H₂O vehicle at -80 °C). Blanks (unstimulated) receive H₂O vehicle; final incubation volume is 250 µL. Incubation (4 hours) proceeds as described above. Assay is to be terminated by centrifuging plates 5 minutes at room temperature, 1600 rpm (4033 g); supernatants are then transferred to clean 96 well plates and stored at -80 °C until analyzed for human TNF-α by a commercially available ELISA kit (Biosource #KHC3015, Camarillo, Ca.). The calculated IC₅₀ value is the concentration of the test compound that caused a 50% decrease in the maximal TNF-α production.

The compounds of the present invention have been found to be surprisingly effective in providing analgesia, or otherwise relieving pain in humans and higher mammals. One convenient means for evaluating pain and for measuring the effective amount of compound(s) necessary to achieve analgesia and, therefore, provide a means for determining the amount of compound(s) which comprises a pharmaceutical composition of the present invention and the amount of compound(s) necessary for use in the methods described herein, is the Rat Thermal Hyperalgesia Model as described herein below.

The Rat Thermal Hyperalgesia Model, i.e., "Hargreaves Method" [Hargreaves, K., et al., *Pain*, (1988), 32:77-88], is used to determine the level at which the systemic administration of test compounds attenuate the hyperalgesia response subsequent to an intraplantar injection of carrageenan.

Analgesia Test Method:

Sprague-Dawley male rats weighing 100-150 g and housed two per shoebox cage in sanitary, ventilated animal rooms with controlled temperature, humidity and regular light cycles are used. Rodent chow and water were allowed *ad libitum*. Animals are acclimated for one week before use. All animal use is in accordance with the United States Department of Agriculture guidelines for humane care.

On the first day of study, each animal is acclimated to test equipment and the baseline paw withdrawal latency (PWL) to a radiant heat source is recorded. The following day, animals are orally dosed with vehicle or test compound. Thirty minutes later, each animal receives a 0.1 mL intra plantar injection of carrageenan (1.2% solution, w/v) into the left hind paw. Four hours post-carrageenan injection, animals are returned to the test equipment to determine PWL of the inflamed paw. The animals are then humanely euthanized with an overdose of carbon dioxide.

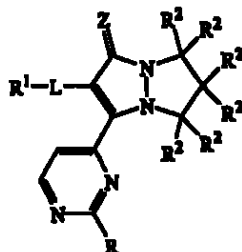
Statistical analysis of data: Change from pre to post PWL for each animal is calculated. Statistical comparison between treatment groups on these two end points are made via an ANCOVA model with treatment terms, as well as pre-treatment measure as baseline covariate.

All documents cited in the Detailed Description of the Invention are, are, in relevant part, incorporated herein by reference; the citation of any document is not to be construed as an admission that it is prior art with respect to the present invention.

While particular embodiments of the present invention have been illustrated and described, it would be obvious to those skilled in the art that various other changes and modifications can be made without departing from the spirit and scope of the invention. It is therefore intended to cover in the appended claims all such changes and modifications that are within the scope of this invention.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound, including all enantiomeric and diastereomeric forms and pharmaceutically acceptable salts thereof, said compound having the formula:



wherein R is:

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

R^3 is substituted or unsubstituted C_1 - C_4 alkyl, substituted or unsubstituted carbocyclic, substituted or unsubstituted heterocyclic, substituted or unsubstituted aryl or alkylenearyl, substituted or unsubstituted heteroaryl or alkyleneheteroaryl; the index k is from 0 to 5;

R^{a} and R^{b} are each independently:

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

each R^{5a} and R^{5b} are independently hydrogen, $-\text{OR}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$; C_1 - C_4 linear, branched, or cyclic alkyl, and mixtures thereof; R^6 is hydrogen, $-\text{OR}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$; substituted or unsubstituted C_1 - C_4 alkyl, substituted or unsubstituted heterocyclic, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl; R^7 is hydrogen, a water-soluble cation, C_1 - C_4 alkyl, or substituted or unsubstituted aryl; the index m is from 0 to 5;

R^1 is:

- a) substituted or unsubstituted aryl; or
b) substituted or unsubstituted heteroaryl;

L is a linking group chosen from:

- i) $-\text{C}(\text{R}^{\text{12}})_n-$;
ii) $-\text{C}(\text{R}^{\text{12}})_n\text{NR}^{\text{12}}[\text{C}(\text{R}^{\text{12}})_n]-$; and
iii) $-\text{C}(\text{R}^{\text{12}})_n\text{O}[\text{C}(\text{R}^{\text{12}})_n]-$;

R^{12} is hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, and mixtures thereof; or two R^{12} units can be taken together to form a carbonyl unit; the index n is a unit from 0 to 2;

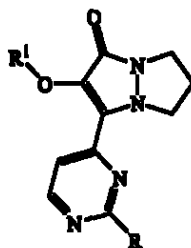
each R^2 unit is independently chosen from:

- a) hydrogen;
- b) $-(CH_2)_jO(CH_2)_jR^3$;
- c) $-(CH_2)_jNR^3R^3$;
- d) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$;
- e) $-(CH_2)_jOCO_2R^{10}$;
- f) $-(CH_2)_jCON(R^{10})_2$;
- g) $-(CH_2)_jOCON(R^{10})_2$;
- h) two R^2 units can be taken together to form a carbonyl unit;
- i) and mixtures thereof;

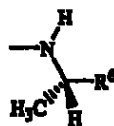
R^3 , R^3 , R^3 , and R^{10} are each independently chosen from hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, and mixtures thereof; R^3 and R^3 can be taken together to form a carbocyclic or heterocyclic ring comprising from 3 to 7 atoms; two R^{10} units can be taken together to form a carbocyclic or heterocyclic ring comprising from 3 to 7 atoms; j is an index from 0 to 5; Z is O, S, NR^{11} , or NOR^{11} ; R^{11} is hydrogen or C_1 - C_4 alkyl.

2. A compound according to Claim 1 wherein R is chosen from 2-methyl-2-hydroxy-1-(*S*)-methylpropylamine, 1-(*S*)-methylbenzylamine, 2-methoxy-1-(*S*)-methylethylamine, 2-methyl-2-cyano-1-(*S*)-methylpropylamine, 2-methyl-2-hydroxy-1-(*R*)-methylpropylamine, 1-(*R*)-methylbenzylamine, 2-methoxy-1-(*R*)-methylethylamine, 2-methyl-2-cyano-1-(*R*)-methylpropylamine, pyran-4-ylamino, piperidin-4-ylamino, pyridin-2-ylamino, pyridin-3-ylamino, pyridin-4-ylamino, pyrimidin-2-ylamino, pyrimidin-4-ylamino, and pyrimidin-5-ylamino.
3. A compound according to either Claim 1 or 2 wherein R^1 is chosen from 2-methylphenyl, 3-methylphenyl, 4-methylphenyl, 2,6-dimethylphenyl, 2-chlorophenyl, 3-chlorophenyl, 4-chlorophenyl, 2,6-dichlorophenyl, 2-fluorophenyl, 3-fluorophenyl, 4-fluorophenyl, and 2,6-difluorophenyl.

4. A compound according to Claim 1 having the formula:

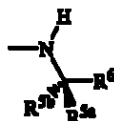


5. A compound according to Claim 4 wherein R is a unit having the formula $-OR^3$ and R^3 is substituted or unsubstituted aryl.
6. A compound according to either Claim 4 or 5 wherein R^3 is chosen from phenoxy, 2-fluorophenoxy, 3-fluorophenoxy, 4-fluorophenoxy, 2,4-difluorophenoxy, 3-trifluoromethylphenoxy, 4-trifluoromethylphenoxy, 2,4-trifluoromethyl phenoxy, 2-methylphenoxy, 3-methyl-phenoxy, 4-methylphenoxy, 2,4-dimethylphenoxy, 2-cyanophenoxy, 3-cyanophenoxy, 4-cyanophenoxy, 4-ethylphenoxy, (2-methoxy)phenoxy, (3-methoxy)phenoxy, (4-methoxy)phenoxy, 3-[(N-acetyl)amino]phenoxy, and 3-benzo[1,3]dioxol-5-yl.
7. A compound according to any of Claims 4-6 wherein R is a unit having the formula $-OR^3$ and R^3 is chosen from pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, 2-aminopyrimidin-4-yl.
8. A compound according to any of Claims 4-7 wherein R is a unit having the formula $-OR^3$ and R^3 is substituted or unsubstituted C_1-C_4 linear, branched, or cyclic alkyl.
9. A compound according to any of Claims 4-8 wherein R^3 is chosen from 2-methoxyethyl, or (S)-1-methyl-3-methoxypropyl.
10. A compound according to any of Claims 4-9 wherein R is a unit having the formula:



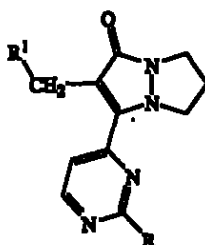
wherein R^6 is substituted or unsubstituted phenyl.

11. A compound according to any of Claims 4-10 wherein R is chosen from (S)-1-methyl-1-phenylmethylamino, (S)-1-methyl-1-(4-fluorophenyl)methylamino, (S)-1-methyl-1-(4-methylphenyl)methylamino, (S)-1-methyl-1-(4-methoxyphenyl)methylamino, (S)-1-methyl-1-(2-aminophenyl)methylamino, and (S)-1-methyl-1-(4-aminophenyl)methylamino.
12. A compound according to any of Claims 4-11 wherein R is chosen from (S)-1-methyl-1-(pyridin-2-yl)methylamino, (S)-1-methyl-1-(pyridin-3-yl)methylamino, (S)-1-methyl-1-(pyridin-4-yl)methylamino, (S)-1-methyl-1-(furan-2-yl)methylamino, and (S)-1-methyl-1-(3-benzo[1,3]dioxol-5-yl)methylamino.
13. A compound according to any of Claims 4-12 wherein R is chosen from (S)-1-methylpropylamino or (S)-1-methyl-2-(methoxy)ethylamino.
14. A compound according to Claim 4 wherein R has the formula:

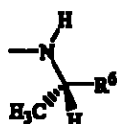


and the indicated stereochemistry when R^{5a} , R^{5b} and R^6 are not the same.

15. A compound according to Claim 14 wherein R is chosen from 1,1-dimethylethylamine, 1,1-dimethylbenzylamine, (S)-1-methyl-2-hydroxy-2-methylpropylamine, (S)-1-methyl-2-hydroxy-2-methylbutylamine, benzylamino, (2-aminophenyl)methylamino; (4-fluorophenyl)methylamino, (4-methoxyphenyl)methylamino; (4-propanesulfonylphenyl)methylamino, (2-methylphenyl)methylamino; (3-methylphenyl)methylamino; and (4-methylphenyl)methylamino.
16. A compound according to Claim 1 having the formula:



17. A compound according to Claim 16 wherein R is a unit having the formula $-OR^3$ and R^3 is substituted or unsubstituted aryl.
18. A compound according to Claims 16 or 17 wherein R^3 is chosen from phenyl, 2-fluorophenyl, 3-fluorophenyl, 4-fluorophenyl, 2,4-difluorophenyl, 3-trifluoromethylphenyl, 4-trifluoromethylphenyl, 2,4-trifluoromethylphenyl, 2-methylphenyl, 3-methylphenyl, 4-methylphenyl, 2,4-dimethylphenyl, 2-cyanophenyl, 3-cyanophenyl, 4-cyanophenyl, 4-ethylphenyl, (2-methoxy)phenyl, (3-methoxy)phenyl, (4-methoxy)phenyl, 3-[(N-acetyl)amino]phenyl, and 3-benzo[1,3]dioxol-5-yl.
19. A compound according to any of Claims 16-18 wherein R is a unit having the formula $-OR^3$ and R^3 is chosen from pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, 2-aminopyrimidin-4-yl.
20. A compound according to any of Claims 16-19 wherein R is a unit having the formula $-OR^3$ and R^3 is substituted or unsubstituted C_1-C_4 linear, branched, or cyclic alkyl.
21. A compound according to any of Claims 16-20 wherein R^3 is chosen from 2-methoxyethyl, or (S)-1-methyl-3-methoxypropyl.
22. A compound according to any of Claims 16-21 wherein R is a unit having the formula:



wherein R^6 is substituted or unsubstituted phenyl.

23. A compound according to any of Claims 16-22 wherein R is chosen from (S)-1-methyl-1-phenylmethylamino, (S)-1-methyl-1-(4-fluorophenyl)methylamino, (S)-1-methyl-1-(4-methylphenyl)methylamino, (S)-1-methyl-1-(4-methoxyphenyl)methylamino, (S)-1-methyl-1-(2-aminophenyl)methylamino, and (S)-1-methyl-1-(4-aminophenyl)methylamino.
24. A compound according to any of Claims 16-23 wherein R is chosen from (S)-1-methyl-1-(pyridin-2-yl)methylamino, (S)-1-methyl-1-(pyridin-3-yl)methylamino, (S)-1-methyl-1-

(pyridin-4-yl)methylamino, (S)-1-methyl-1-(furan-2-yl)methylamino, and (S)-1-methyl-1-(3-benzo[1,3]dioxol-5-yl)methylamino.

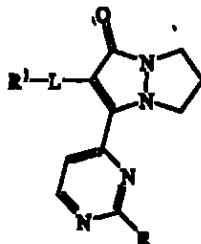
25. A compound according to any of Claims 16-24 wherein R is chosen from (S)-1-methylpropylamino or (S)-1-methyl-2-(methoxy)ethylamino.
26. A compound according to any of Claims 16-26 wherein R has the formula:



and the indicated stereochemistry when R^{5a} , R^{5b} and R^6 are not the same.

27. A compound according to any of Claims 16-27 wherein R is chosen from 1,1-dimethylethylamine, 1,1-dimethylbenzylamine, (S)-1-methyl-2-hydroxy-2-methylpropylamine, (S)-1-methyl-2-hydroxy-2-methylbutylamine, benzylamino, (2-aminophenyl)methylamino; (4-fluorophenyl)methylamino, (4-methoxyphenyl)methylamino; (4-propanesulfonyl-phenyl)methylamino, (2-methylphenyl)methylamino; (3-methylphenyl)-methylamino; and (4-methylphenyl)methylamino.

28. A compound according to Claim 1 having the formula:



wherein L is chosen from $-\text{CH}_2\text{NHC(O)}-$, $-\text{NHC(O)}-$, and $-\text{C(O)}-$.

29. A compound chosen from:
- (S)-3-[2-(2-Methoxy-1-methyl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-2-o-tolyloxy-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one;
- (S)-3-[2-(2-Hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino)-pyrimidin-4-yl]-2-o-tolyloxy-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one;

(S)-3-[2-(Tetrahydro-pyran-4-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-2-o-tolylloxy-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one;

(S)-3-[2-(1-Phenyl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-2-o-tolylloxy-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one;

3-[2-(2,6-Dichloro-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]-2-o-tolylloxy-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one;

3-(2-Phenoxy-pyrimidin-4-yl)-2-o-tolylloxy-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one;

(S)-2-(2-Chlorobenzyl)-3-[2-(1-phenyl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one;

(S)-2-(2-Methyl-benzyl)-3-[2-(1-phenyl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one;

(S)-2-(4-Fluorobenzyl)-3-[2-(1-phenyl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one;

2-(2-Chlorobenzyl)-3-[2-(2,6-difluoro-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one;

(S)-2-(2-Chlorobenzyl)-3-[2-(2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino)-pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one;

(S)-3-[2-(2-Hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino)-pyrimidin-4-yl]-2-(2-methyl-benzyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one;

(S)-2-(4-Fluorobenzyl)-3-[2-(2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino)-pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one;

2-(2-Chlorobenzyl)-3-[2-(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one;

2-(2-Chlorobenzyl)-3-(2-phenoxy-pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one;

1-Oxo-3-(2-phenoxy-pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydro-1H,5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazole-2-carboxylic acid 2-chloro-benzylamide;

1-Oxo-3-(2-phenoxy-pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydro-1H,5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazole-2-carboxylic acid (2-chloro-phenyl)-amide;

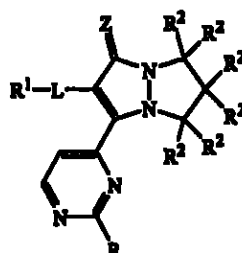
2-(2-Chloro-benzyl)-3-[2-(2-methoxy-1-methyl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one;

2-(2-Chlorobenzoyl)-3-(2-phenoxy-pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one; and

2-(2-Chloro-benzyl)-3-[2-(2-methoxy-1-methyl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one.

30. A composition comprising:

one or more bicyclic pyrazolones including all enantiomeric and diastereomeric forms and pharmaceutically acceptable salts thereof, said compound having the formula:



wherein R is:

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

R^3 is substituted or unsubstituted C_1 - C_4 alkyl, substituted or unsubstituted carbocyclic, substituted or unsubstituted heterocyclic, substituted or unsubstituted aryl or alkylenearyl, substituted or unsubstituted heteroaryl or alkylenheteroaryl; the index k is from 0 to 5; R^{4a} and R^{4b} are each independently:

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

each R^{5a} and R^{5b} are independently hydrogen, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; C_1 - C_4 linear, branched, or cyclic alkyl, and mixtures thereof; R^6 is hydrogen, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; substituted or unsubstituted C_1 - C_4 alkyl, substituted or unsubstituted heterocyclic, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl; R^7 is hydrogen, a water-soluble cation, C_1 - C_4 alkyl, or substituted or unsubstituted aryl; the index m is from 0 to 5;

R^1 is:

- a) substituted or unsubstituted aryl; or
- b) substituted or unsubstituted heteroaryl;

L is a linking group chosen from:

- i) $-[C(R^{1a})]_n$;
- ii) $-[C(R^{1a})]_nNR^{1b}[C(R^{1a})]_n$; and
- iii) $-[C(R^{1a})]_nO[C(R^{1a})]_n$;

R^{12} is hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, and mixtures thereof; or two R^{12} units can be taken together to form a carbonyl unit; the index n is a unit from 0 to 2;

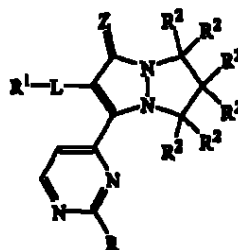
each R^2 unit is independently chosen from:

- a) hydrogen;
- b) $-(CH_2)_jO(CH_2)_jR^8$;
- c) $-(CH_2)_jNR^9R^{10}$;
- d) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$;
- e) $-(CH_2)_jOCO_2R^{10}$;
- f) $-(CH_2)_jCON(R^{10})_2$;
- g) $-(CH_2)_jOCON(R^{10})_2$;
- h) two R^2 units can be taken together to form a carbonyl unit;
- i) and mixtures thereof;

R^8 , R^9 , R^{10} , and R^{10} are each independently chosen from hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, and mixtures thereof; R^9 and R^{10} can be taken together to form a carbocyclic or heterocyclic ring comprising from 3 to 7 atoms; two R^{10} units can be taken together to form a carbocyclic or heterocyclic ring comprising from 3 to 7 atoms; j is an index from 0 to 5; Z is O, S, NR^{11} , or NOR^{11} ; R^{11} is hydrogen or C_1 - C_4 alkyl.

31. A pharmaceutical composition comprising:

- a) an effective amount of one or more bicyclic pyrazolones including all enantiomeric and diastereomeric forms and pharmaceutically acceptable salts thereof, said compound having the formula:



wherein R is:

- a) $-O(CH_2)_kR^3$; or
- b) $-NR^4R^5$;

R^3 is substituted or unsubstituted C_1 - C_4 alkyl, substituted or unsubstituted carbocyclic, substituted or unsubstituted heterocyclic, substituted or unsubstituted aryl or alkylarylenearyl, substituted or unsubstituted heteroaryl or alkylaneheteroaryl; the index k is from 0 to 5;

00007-2

R^{4a} and R^{4b} are each independently:

- a) hydrogen; or
- b) $-[C(R^{3a}R^{3b})]_mR^6$;

each R^{3a} and R^{3b} are independently hydrogen, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; C_1 - C_4 linear, branched, or cyclic alkyl, and mixtures thereof; R^6 is hydrogen, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; substituted or unsubstituted C_1 - C_4 alkyl, substituted or unsubstituted heterocyclic, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl; R^7 is hydrogen, a water-soluble cation, C_1 - C_4 alkyl, or substituted or unsubstituted aryl; the index m is from 0 to 5;

R^1 is:

- a) substituted or unsubstituted aryl; or
- b) substituted or unsubstituted heteroaryl;

L is a linking group chosen from:

- i) $-[C(R^{12})_2]_n-$;
- ii) $-[C(R^{12})_2]_nNR^{12}[C(R^{12})_2]_n-$; and
- iii) $-[C(R^{12})_2]_nO[C(R^{12})_2]_n-$;

R^{12} is hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, and mixtures thereof; or two R^{12} units can be taken together to form a carbonyl unit; the index n is a unit from 0 to 2;

each R^2 unit is independently chosen from:

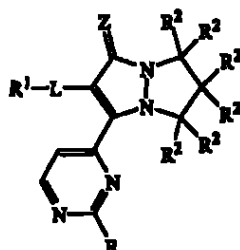
- a) hydrogen;
- b) $-(CH_2)_jO(CH_2)_jR^8$;
- c) $-(CH_2)_jNR^{9a}R^{9b}$;
- d) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$;
- e) $-(CH_2)_jOCO_2R^{10}$;
- f) $-(CH_2)_jCON(R^{10})_2$;
- g) $-(CH_2)_jOCON(R^{10})_2$;
- h) two R^2 units can be taken together to form a carbonyl unit;
- i) and mixtures thereof;

R^8 , R^{9a} , R^{9b} , and R^{10} are each independently chosen from hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, and mixtures thereof; R^{9a} and R^{9b} can be taken together to form a carbocyclic or heterocyclic ring comprising from 3 to 7 atoms; two R^{10} units can be taken together to form a carbocyclic or heterocyclic ring comprising from 3 to 7 atoms; j is an index from 0 to 5;

Z is O, S, NR^{11} , or NOR^{11} ; R^{11} is hydrogen or C_1 - C_4 alkyl; and

b) one or more pharmaceutically acceptable excipients.

32. A method for controlling the extracellular release of cyclooxygenase-2 (COX-2) cytokines in human and higher mammals, said method comprising the step of administering to said humans or higher mammals a pharmaceutical composition comprising one or more of the compounds, including all enantiomeric and diastereomeric forms and pharmaceutically acceptable salts thereof, having the formula:



wherein R is:

- a) $-O[CH_2]_kR^3$; or
b) $-NR^aR^b$;

R^3 is substituted or unsubstituted C_1 - C_4 alkyl, substituted or unsubstituted carbocyclic, substituted or unsubstituted heterocyclic, substituted or unsubstituted aryl or alkylenearyl, substituted or unsubstituted heteroaryl or alkyleneheteroaryl; the index k is from 0 to 5;
 R^a and R^b are each independently:

- a) hydrogen; or
b) $-(C(R^{3a}R^{3b}))_mR^4$;

each R^{3a} and R^{3b} are independently hydrogen, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; C_1 - C_4 linear, branched, or cyclic alkyl, and mixtures thereof; R^4 is hydrogen, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; substituted or unsubstituted C_1 - C_4 alkyl, substituted or unsubstituted heterocyclic, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl;
 R^7 is hydrogen, a water-soluble cation, C_1 - C_4 alkyl, or substituted or unsubstituted aryl;
the index m is from 0 to 5;

R^1 is:

- a) substituted or unsubstituted aryl; or
b) substituted or unsubstituted heteroaryl;

L is a linking group chosen from:

- i) $-(C(R^{1a}))_n-$;
ii) $-(C(R^{1a}))_nNR^{1b}(C(R^{1a}))_n-$; and
iii) $-(C(R^{1a}))_nO(C(R^{1a}))_n-$;

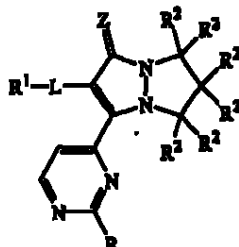
R^{12} is hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, and mixtures thereof; or two R^{12} units can be taken together to form a carbonyl unit; the index n is a unit from 0 to 2;

each R^2 unit is independently chosen from:

- a) hydrogen;
- b) $-(CH_2)_jO(CH_2)_jR^4$;
- c) $-(CH_2)_jNR^aR^b$;
- d) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$;
- e) $-(CH_2)_jOCO_2R^{10}$;
- f) $-(CH_2)_jCON(R^{10})_2$;
- g) $-(CH_2)_jOCON(R^{10})_2$;
- h) two R^2 units can be taken together to form a carbonyl unit;
- i) and mixtures thereof;

R^4 , R^a , R^b , and R^{10} are each independently chosen from hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, and mixtures thereof; R^a and R^b can be taken together to form a carbocyclic or heterocyclic ring comprising from 3 to 7 atoms; two R^{10} units can be taken together to form a carbocyclic or heterocyclic ring comprising from 3 to 7 atoms; j is an index from 0 to 5; Z is O, S, NR^{11} , or NOR^{11} ; R^{11} is hydrogen or C_1 - C_4 alkyl.

33. A method for controlling the extracellular release of Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), in human and higher mammals, said method comprising the step of administering to said humans or higher mammals a pharmaceutical composition comprising one or more of the compounds, including all enantiomeric and diastereomeric forms and pharmaceutically acceptable salts thereof, having the formula:



wherein R is:

- a) $-O(CH_2)_kR^3$; or
- b) $-NR^aR^b$;

R^3 is substituted or unsubstituted C_1 - C_4 alkyl, substituted or unsubstituted carbocyclic, substituted or unsubstituted heterocyclic, substituted or unsubstituted aryl or alkylenearyl, substituted or unsubstituted heteroaryl or alkyleneheteroaryl; the index k is from 0 to 5;

R^{4a} and R^{4b} are each independently:

- a) hydrogen; or
- b) $-[C(R^{4a}R^{4b})]_mR^4$;

each R^{4a} and R^{4b} are independently hydrogen, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; C_1-C_4 linear, branched, or cyclic alkyl, and mixtures thereof; R^4 is hydrogen, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; substituted or unsubstituted C_1-C_4 alkyl, substituted or unsubstituted heterocyclic, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl; R^7 is hydrogen, a water-soluble cation, C_1-C_4 alkyl, or substituted or unsubstituted aryl; the index m is from 0 to 5;

R^1 is:

- a) substituted or unsubstituted aryl; or
- b) substituted or unsubstituted heteroaryl;

L is a linking group chosen from:

- i) $-[C(R^{12})_2]_n-$;
- ii) $-[C(R^{12})_2]_nNR^{12}[C(R^{12})_2]_n-$; and
- iii) $-[C(R^{12})_2]_nO[C(R^{12})_2]_n-$;

R^{12} is hydrogen, C_1-C_4 alkyl, and mixtures thereof; or two R^{12} units can be taken together to form a carbonyl unit; the index n is a unit from 0 to 2;

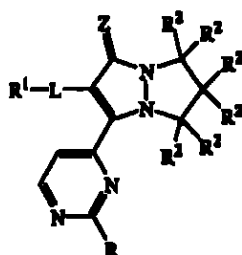
each R^2 unit is independently chosen from:

- a) hydrogen;
- b) $-(CH_2)_jO(CH_2)_jR^8$;
- c) $-(CH_2)_jNR^{8a}R^{8b}$;
- d) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$;
- e) $-(CH_2)_jOCO_2R^{10}$;
- f) $-(CH_2)_jCON(R^{10})_2$;
- g) $-(CH_2)_jOCON(R^{10})_2$;
- h) two R^2 units can be taken together to form a carbonyl unit;
- i) and mixtures thereof;

R^8 , R^{8a} , R^{8b} , and R^{10} are each independently chosen from hydrogen, C_1-C_4 alkyl, and mixtures thereof; R^{8a} and R^{8b} can be taken together to form a carbocyclic or heterocyclic ring comprising from 3 to 7 atoms; two R^{10} units can be taken together to form a carbocyclic or heterocyclic ring comprising from 3 to 7 atoms; j is an index from 0 to 5; Z is O, S, NR^{11} , or NOR^{11} ; R^{11} is hydrogen or C_1-C_4 alkyl.

000076
76

34. A method for controlling a disease or disease state in humans or higher mammals, said disease or disease state chosen from congestive heart failure; hypertension; chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and septic shock syndrome; tuberculosis, adult respiratory distress, and asthma; atherosclerosis; muscle degeneration and periodontal disease; cachexia, Reiter's syndrome, gout, acute synovitis, anorexia, bulimia nervosa; fever, malaise, myalgia and headaches, said method comprising the step of administering to said humans or higher mammals a pharmaceutical composition comprising one or more of the compounds, including all enantiomeric and diastereomeric forms and pharmaceutically acceptable salts thereof, having the formula:



wherein R is:

- a) $-\text{O}(\text{CH}_2)_k\text{R}^2$; or
b) $-\text{NR}^{\text{4a}}\text{R}^{\text{4b}}$;

R^2 is substituted or unsubstituted C_1 - C_4 alkyl, substituted or unsubstituted carbocyclic, substituted or unsubstituted heterocyclic, substituted or unsubstituted aryl or alkylenearyl, substituted or unsubstituted heteroaryl or alkyleneheteroaryl; the index k is from 0 to 5; R^{4a} and R^{4b} are each independently:

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

each R^{5a} and R^{5b} are independently hydrogen, $-\text{OR}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$; C_1 - C_4 linear, branched, or cyclic alkyl, and mixtures thereof; R^6 is hydrogen, $-\text{OR}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$; substituted or unsubstituted C_1 - C_4 alkyl, substituted or unsubstituted heterocyclic, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl; R^7 is hydrogen, a water-soluble cation, C_1 - C_4 alkyl, or substituted or unsubstituted aryl; the index m is from 0 to 5;

R^1 is:

- a) substituted or unsubstituted aryl; or
b) substituted or unsubstituted heteroaryl;

L is a linking group chosen from:

- i) $-\text{C}(\text{R}^{\text{1a}})_2-$;

ii) $-\{C(R^{12})_2\}_nNR^{12}\{C(R^{12})_2\}_m-$; and

iii) $-\{C(R^{12})_2\}_nO\{C(R^{12})_2\}_m-$;

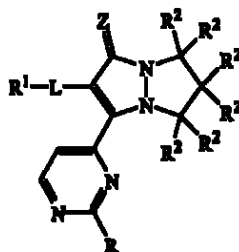
R^{12} is hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, and mixtures thereof; or two R^{12} units can be taken together to form a carbonyl unit; the index n is a unit from 0 to 2;

each R^2 unit is independently chosen from:

- a) hydrogen;
- b) $-(CH_2)_jO(CH_2)_jR^4$;
- c) $-(CH_2)_jNR^{10}R^{10}$;
- d) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$;
- e) $-(CH_2)_jOCO_2R^{10}$;
- f) $-(CH_2)_jCON(R^{10})_2$;
- g) $-(CH_2)_jOCON(R^{10})_2$;
- h) two R^2 units can be taken together to form a carbonyl unit;
- i) and mixtures thereof;

R^4 , R^{10} , R^{10} , and R^{10} are each independently chosen from hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, and mixtures thereof; R^{10} and R^{10} can be taken together to form a carbocyclic or heterocyclic ring comprising from 3 to 7 atoms; two R^{10} units can be taken together to form a carbocyclic or heterocyclic ring comprising from 3 to 7 atoms; j is an index from 0 to 5; Z is O, S, NR^{11} , or NOR^{11} ; R^{11} is hydrogen or C_1 - C_4 alkyl.

35. A method for preventing elevated plasma levels of inflammatory cytokines in humans and higher mammals wherein said cytokines are chosen from $TNF-\alpha$, $IL-1\beta$, and $IL-6$, thereby controlling or treating congestive heart failure in humans and higher mammals, said method comprising the step of administering to said humans or higher mammals a pharmaceutical composition comprising one or more of the compounds, including all enantiomeric and diastereomeric forms and pharmaceutically acceptable salts thereof, having the formula:



wherein R is:

- a) $-O(CH_2)_jR^4$; or

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

R^3 is substituted or unsubstituted C_1 - C_4 alkyl, substituted or unsubstituted carbocyclic, substituted or unsubstituted heterocyclic, substituted or unsubstituted aryl or alkylenearyl, substituted or unsubstituted heteroaryl or alkyleneheteroaryl; the index k is from 0 to 5;

R^{4a} and R^{4b} are each independently:

a) hydrogen; or

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

each R^{5a} and R^{5b} are independently hydrogen, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; C_1 - C_4 linear, branched, or cyclic alkyl, and mixtures thereof; R^6 is hydrogen, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; substituted or unsubstituted C_1 - C_4 alkyl, substituted or unsubstituted heterocyclic, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl; R^7 is hydrogen, a water-soluble cation, C_1 - C_4 alkyl, or substituted or unsubstituted aryl; the index m is from 0 to 5;

R^1 is:

a) substituted or unsubstituted aryl; or

b) substituted or unsubstituted heteroaryl;

L is a linking group chosen from:

i) $-[C(R^{12})_2]_n-$;

ii) $-[C(R^{12})_2]_nNR^{12}[C(R^{12})_2]_n-$; and

iii) $-[C(R^{12})_2]_nO[C(R^{12})_2]_n-$;

R^{12} is hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, and mixtures thereof; or two R^{12} units can be taken together to form a carbonyl unit; the index n is a unit from 0 to 2;

each R^2 unit is independently chosen from:

a) hydrogen;

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

c) $-(CH_2)_jNR^{9a}R^{9b}$;

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

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

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

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

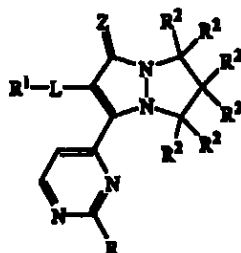
h) two R^2 units can be taken together to form a carbonyl unit;

i) and mixtures thereof;

R^8 , R^{9a} , R^{9b} , and R^{10} are each independently chosen from hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, and mixtures thereof; R^{9a} and R^{9b} can be taken together to form a carbocyclic or heterocyclic

ring comprising from 3 to 7 atoms; two R^{10} units can be taken together to form a carbocyclic or heterocyclic ring comprising from 3 to 7 atoms; j is an index from 0 to 5; Z is O, S, NR^{11} , or NOR^{11} ; R^{11} is hydrogen or C_1 - C_4 alkyl.

36. A method for treating Crohn's disease or alleviating the symptoms thereof in humans by controlling the extracellular release of cytokines, said method comprising the step of administering to said humans a pharmaceutical composition comprising one or more of the compounds, including all enantiomeric and diastereomeric forms and pharmaceutically acceptable salts thereof, having the formula:



wherein R is:

- a) $-O(CH_2)_kR^3$; or
- b) $-NR^{4a}R^{4b}$;

R^3 is substituted or unsubstituted C_1 - C_4 alkyl, substituted or unsubstituted carbocyclic, substituted or unsubstituted heterocyclic, substituted or unsubstituted aryl or alkylenearyl, substituted or unsubstituted heteroaryl or alkyleneheteroaryl; the index k is from 0 to 5; R^{4a} and R^{4b} are each independently:

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

each R^{5a} and R^{5b} are independently hydrogen, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; C_1 - C_4 linear, branched, or cyclic alkyl, and mixtures thereof; R^6 is hydrogen, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; substituted or unsubstituted C_1 - C_4 alkyl, substituted or unsubstituted heterocyclic, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl; R^7 is hydrogen, a water-soluble cation, C_1 - C_4 alkyl, or substituted or unsubstituted aryl; the index m is from 0 to 5;

R^1 is:

- a) substituted or unsubstituted aryl; or
- b) substituted or unsubstituted heteroaryl;

L is a linking group chosen from:

- i) $-[C(R^{1a})]_n-$;

ii) $-\{C(R^{13})_2\}_n NR^{12} \{C(R^{13})_2\}_n -$; and

iii) $-\{C(R^{13})_2\}_n O \{C(R^{13})_2\}_n -$;

R^{12} is hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, and mixtures thereof; or two R^{12} units can be taken together to form a carbonyl unit; the index n is a unit from 0 to 2;

each R^2 unit is independently chosen from:

- a) hydrogen;
- b) $-(CH_2)_j O(CH_2)_j R^4$;
- c) $-(CH_2)_j NR^{3a} R^{3b}$;
- d) $-(CH_2)_j CO_2 R^{10}$;
- e) $-(CH_2)_j OCO_2 R^{10}$;
- f) $-(CH_2)_j CON(R^{10})_2$;
- g) $-(CH_2)_j OCON(R^{10})_2$;
- h) two R^2 units can be taken together to form a carbonyl unit;
- i) and mixtures thereof;

R^4 , R^{3a} , R^{3b} , and R^{10} are each independently chosen from hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, and mixtures thereof; R^{3a} and R^{3b} can be taken together to form a carbocyclic or heterocyclic ring comprising from 3 to 7 atoms; two R^{10} units can be taken together to form a carbocyclic or heterocyclic ring comprising from 3 to 7 atoms; j is an index from 0 to 5; Z is O, S, NR^{11} , or NOR^{11} ; R^{11} is hydrogen or C_1 - C_4 alkyl.

INHIBIDORES DE LAS CITOCINAS DE PIRAZOLONA BICÍCLICA**CAMPO DE LA INVENCION**

5 La presente invención se refiere a 6,7-dihidro-
5H-pirazolo[1,2a]pirazol-1-onas, las cuales inhiben la
liberación extracelular de las citocinas inflamatorias
responsables de más de una enfermedad en el ser humano o
mamíferos superiores. La presente invención se refiere
10 además a composiciones que comprenden dichas 6,7-dihidro-
5H-pirazolo[1,2a]pirazol-1-onas y métodos para prevenir,
abatir, o de otro modo controlar las enzimas que se
entiende son los componentes activos responsables de los
estados de enfermedad descritos en la presente.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La interleucina -1 (IL-1) y el factor de necrosis
tumoral - α (TNF- α) se encuentran entre las sustancias
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
25 proinflamatorias son importantes mediadores en muchos
estados de enfermedad o síndromes, entre ellas artritis
reumatoide, osteoartritis, inflamación intestinal, shock

séptico, insuficiencia cardiopulmonar, enfermedad respiratoria aguda, caquexia, y por lo tanto son responsables de la evolución y manifestación de trastornos en el ser humano.

5 Por lo tanto, existe desde hace mucho tiempo la necesidad de compuestos y composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos que puedan bloquear, disminuir, controlar, mitigar, o evitar la liberación desde las citocinas de las células que las producen.

10

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención satisface las necesidades antes mencionadas en que se ha descubierto
15 sorprendentemente que ciertas 3-(2-sustituida-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2a]pirazol-1-onas y derivados de éstas son eficaces para inhibir la liberación de las citocinas inflamatorias, entre ellas la interleucina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral
20 (TNF, por sus siglas en inglés) de las células y así evitar, disminuir o de otro modo controlar las enzimas que se consideran que son los componentes activos responsables de los estados de enfermedad descritos en la presente.

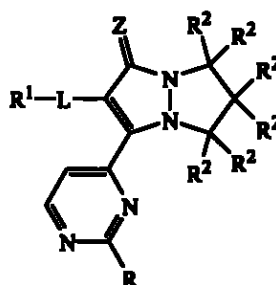
La presente invención abarca tres aspectos
25 principales, cada uno de los cuales tiene sus propias categorías, aspectos, iteraciones y ejemplos iterativos

específicos. Los aspectos principales de la presente invención incluyen:

- 5 i) Nuevas composiciones de materia, las cuales son eficaces para inhibir la liberación de las citocinas inflamatorias, entre ellas la interleucina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF) de las células;
- 10 ii) composiciones o composiciones farmacéuticas (matrices) que comprenden dichas composiciones de materia; y
- 15 iii) métodos para controlar, disminuir, prevenir o aliviar los síntomas de enfermedades o trastornos, los cuales son controlables mediante la administración de dichas composiciones de materia a un humano o mamífero, sea que dicha composición de materia se administre sola o en una composición o dentro de una composición farmacéutica (matriz).

20 El primer aspecto principal de la presente invención se refiere a compuestos, incluyendo todas las formas enantioméricas y diastereoméricas y las sales farmacéuticamente aceptables de éstas; dichos compuestos tienen la fórmula:

25



5

en donde R es:

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

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

R^3 es alquilo de C_1-C_4 sustituido o no sustituido, carbocíclico sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido, arilo o alquilenarilo sustituido o no sustituido, heteroarilo o alquilenoheteroarilo sustituido o no sustituido; el índice k es de 0 a 5;

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

a) Hidrógeno; o

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

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

R^1 es:

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

L es un grupo de enlace seleccionado de:

- i) $-[C(R^{12})_2]_n-$;
- 5 ii) $-[C(R^{12})_2]_nNR^{12}[C(R^{12})_2]_n-$; y
- iii) $-[C(R^{12})_2]_nO[C(R^{12})_2]_n-$;

R^{12} es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , y mezclas de éstos; o dos unidades R^{12} se pueden tomar juntas para formar una unidad carbonilo; el índice n es una unidad de 0 a 2;

10 cada unidad R^2 se escoge independientemente de:

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

cada R^8 , R^{9a} , R^{9b} , y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , y mezclas de éstos; R^{9a} y R^{9b} se pueden tomar juntas para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprende de 3 a 7 átomos; dos
25 unidades de R^{10} se pueden tomar juntas para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprende de 3 a 7 átomos; j es un índice de 0 a 5;

Z es O, S, NR¹¹ o NOR¹¹; R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

El segundo aspecto principal de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden:

- 5 a) Una cantidad eficaz de una o más nuevas composiciones de materia según la presente invención, las cuales son eficaces para inhibir la liberación de las citocinas inflamatorias de las células; y
- 10 b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

El tercer aspecto principal de la presente invención se refiere a los métodos de uso. Como se describe más adelante en la presente, los compuestos de la presente
15 invención son eficaces para inhibir la liberación de las citocinas inflamatorias de las células en humanos o mamíferos superiores, y por ello pueden servir para disminuir, resolver o de otro modo utilizarse para tratar una o más enfermedades o estados de enfermedad relacionados
20 a la presencia extracelular de las citocinas inflamatorias, por ejemplo osteoartritis, artritis reumatoide, diabetes, y infección con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Los tres aspectos principales de la presente invención abarcan el descubrimiento que los compuestos
25 de la presente invención, además de inhibir la liberación de las citocinas inflamatorias de las células, tienen potencia celular y propiedades

farmacocinéticas mejoradas. Esta ventaja se explota además al proveer un método para controlar enfermedades que son afectadas por el control o inhibición de los inhibidores de las citocinas inflamatorias; dicho método
5 comprende el paso de administrar a un humano o mamífero superior una cantidad eficaz de una composición que comprende uno o más inhibidores de las citocinas inflamatorias según la presente invención.

Estos y otros objetivos, características y
10 ventajas serán evidentes para aquellos con experiencia ordinaria en la industria a partir de la lectura de la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones anexas. Todos los porcentajes, relaciones y proporciones de la presente se expresan en peso a menos que se
15 especifique de otro modo. Todas las temperaturas se dan en grados Celsius (°C) a menos que se indique de cualquier otra manera. Las partes relevantes de todos los documentos citados se incorporan en la presente como referencia; la cita de cualquier documento no debe interpretarse como
20 admisión de que el mismo constituye una industria anterior con respecto a la presente invención.

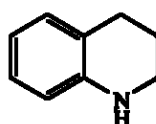
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a 6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2a]pirazol-1-onas, las cuales son adecuadas para mediar, controlar o de otro modo inhibir la liberación extracelular de ciertas citocinas, especialmente las citocinas inflamatorias; dichas citocinas juegan un rol en la estimulación, causa o manifestación de una gran variedad de enfermedades, estados de enfermedad, o síndromes.

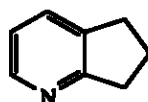
La siguiente jerarquía química se utiliza en toda la especificación para señalar particularmente y reivindicar claramente las unidades que comprenden la presente invención. El término "hidrocarbilo" representa cualquier molécula orgánica, grupo funcional orgánico, incluyendo las sales que comprenden átomos inorgánicos, entre ellos sales de carboxilato, sales de amonio cuaternario o para cualquier porción, unidad, fracción, y lo similar, de una molécula orgánica. Se incluyen dentro del término "hidrocarbilo" los términos unidades "acíclicas" y "cíclicas" que dividen las unidades de hidrocarbilo en familias cíclicas y no cíclicas. La familia de las unidades acíclicas incluyen las unidades de alquilo, alquenilo y alquinilo lineal y ramificado y sus unidades de conexión correspondientes, entre ellos alquilenos, alquilenos ($-\text{CH}=\text{CH}-$), todos los cuales también pueden ser sustituidos por las sustituciones adecuadas por

hidrógeno definido más adelante. Se incluyen dentro de la familia de "hidrocarbilo cíclico" las unidades carbocíclicas, heterocíclicas, arilo y heteroarilo, y sus unidades de conexión correspondientes, entre ellos arileno
5 (por ejemplo 1,4-fenileno), todos los cuales pueden ser sustituidos mediante las sustituciones adecuadas por hidrógeno como se define más adelante. Se incluyen dentro de la definición de carbocíclico los anillos espirocíclicos, los anillos bicíclicos y los anillos
10 bicíclicos de puente, así como anillos fusionados, entre ellos tetralina. Los anillos espirocíclicos, anillos bicíclicos y los anillos fusionados que comprenden un heteroátomo se dividen en categorías expresadas sobre la base de las siguientes reglas.

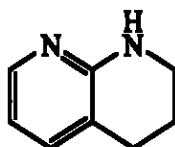
15 Para los fines de la presente invención, las unidades de anillos fusionados, así como los anillos espirocíclicos, anillos bicíclicos, y lo similar, que comprenden un solo heteroátomo, serán considerados que pertenecen a la familia cíclica del anillo que contiene
20 heteroátomo. Por ejemplo 1,2,3,4-tetrahidroquinolina que corresponde a la fórmula:



25 se considera, para los fines de la presente invención, una unidad heterocíclica. 6,7-dihidro-5H-[1]piridina que corresponde a la fórmula:

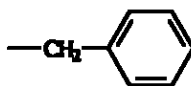


se considera, para los propósitos de la presente
 5 invención, una unidad de heteroarilo. Cuando una unidad
 de anillo fusionado contiene heteroátomos en un anillo
 tanto saturado como de arilo, el anillo de arilo
 predominará y determinará el tipo de la Categoría a la
 cual se asigna el anillo. Por ejemplo 1,2,3,4-tetrahidro-
 10 [1,8]naftiridina que corresponde a la fórmula:

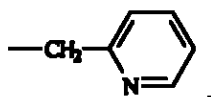


15 se considera, para los propósitos de la presente
 invención, una unidad de heteroarilo.

Los compuestos de la presente invención
 comprenden unidades de enlace. Las unidades de enlace se
 pueden tomar junto con una unidad de hidrocarbilo cíclico
 20 sustituido o no sustituido para formar una porción
 química común individual. Por ejemplo el experimentado en
 al industria se refiere a un enlace de metileno y una
 unidad de fenilo, cuando se toman juntas, como una unidad
 de bencilo que tiene la fórmula:



y la cual se conoce en la presente como una unidad de "alquilenarilo". Del mismo modo, una unidad de heteroarilo tomada junto con un metileno se define en la presente invención por el término "alquilenheteroarilo" (por ejemplo
 5 una unidad de 2-picolilo) que corresponde a la fórmula:



El término "sustituido" se usa a lo largo de toda
 10 la especificación. El término "sustituido" se define en la presente como "una porción de hidrocarbilo, sea acíclica o cíclica, la cual tiene uno o más átomos de hidrógeno reemplazados por un sustituyente o varios sustituyentes como se define más adelante. Las unidades que sustituyen
 15 por átomos de hidrógeno son capaces de reemplazar un átomo de hidrógeno, dos átomos de hidrógeno, o tres átomos de hidrógeno de una porción de hidrocarbilo a la vez. Además, estos sustituyentes pueden reemplazar dos átomos de hidrógeno en dos carbonos adyacentes para formar dicho
 20 sustituyente, una nueva porción o unidad". Por ejemplo una unidad sustituida que requiere un solo reemplazo de átomo de hidrógeno 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
 25 hidrógeno desde dos átomos de carbono adyacentes incluye el grupo epoxi, y lo similar. La sustitución de tres hidrógenos incluye ciano, y lo similar. En la presente

especificación, el término "sustituido" se usa para indicar que una entidad hidrocarbilo, entre otros anillos aromáticos, cadenas alquílicas, etc., puede tener uno o más átomos de hidrógeno sustituidos por un sustituyente.

5 Cuando una entidad se describe como "sustituida", pueden estar sustituidos varios átomos de hidrógeno. Por ejemplo 4-hidroxifenilo es un "anillo carbocíclico aromático sustituido" (N,N-dimetil-5-amino)octanilo es una unidad de "alquilo C₈ sustituido", 3-guanidinopropilo es una unidad
10 de "alquilo C₃ sustituido" y 2-carboxipiridinilo es una "unidad de heteroarilo sustituido".

Aunque los átomos de hidrógeno pueden sustituirse por cualquier unidad, los siguientes son ejemplos no excluyentes de unidades que pueden sustituir
15 un átomo de hidrógeno sobre una unidad de hidrocarbilo sea cíclica o acíclica:

- i) $-[C(R^{12})_2]_p(CH=CH)_qR^{12}$; en donde p tiene un valor de 0 a 12; q de 0 a 12;
- ii) $-C(Z)R^{12}$;
- 20 iii) $-C(Z)_2R^{12}$;
- iv) $-C(Z)CH=CH_2$;
- v) $-C(Z)N(R^{12})_2$;
- vi) $-C(Z)NR^{12}N(R^{12})_2$;
- vii) $-CN$;
- 25 viii) $-CNO$;
- ix) $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$;

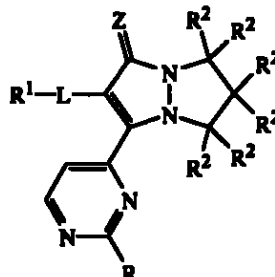
- Z) $-N(R^{12})_2$;
 xi) $-NR^{12}CN$;
 xii) $-NR^{12}C(Z)R^{12}$;
 xiii) $-NR^{12}C(Z)N(R^{12})_2$;
 5 xiv) $-NHN(R^{12})_2$;
 xv) $-NHOR^{12}$;
 xvi) $-NCS$;
 xvii) $-NO_2$;
 xviii) $-OR^{12}$;
 10 xix) $-OCN$;
 xx) $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$;
 xxi) $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$ y mezclas de éstos;
 xxii) $-SCN$;
 xxiii) $-SO_3M$;
 15 xxiv) $-OSO_3M$;
 xxv) $-SO_2N(R^{12})_2$;
 xxvi) $-SO_2R^{12}$;
 xxvii) $-P(O)H_2$;
 xxviii) $-PO_2$;
 20 xxix) $-P(O)(OH)_2$;
 xxx) y mezclas de éstos;

en donde R^{12} es hidrógeno, alquilo sustituido o no
 sustituido C_1-C_{20} lineal, ramificado o cíclico, arilo C_6-
 C_{20} , alquilenarilo C_7-C_{20} y mezclas de los mismos; M es
 25 hidrógeno o un a catión formador de sal; Z es $=O$, $=S$,
 $=NR^{11}$ y mezclas de los mismos. Los cationes formadores de

sales incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, amonio, y lo similar.

los compuestos de la presente invención tienen la fórmula:

5



10

en donde R, R¹, y R² se definen más adelante en la presente.

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

- a) Un éter que corresponde a la fórmula -
O[CH₂]_kR³; o
 - b) una unidad amina primaria o secundaria que
corresponde a la fórmula -NR^{4a}R^{4b};
- en donde R³ es alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, hidrocarbilo cíclico sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido, arilo o alquilenarilo sustituido o no sustituido, heteroarilo o alquilenheteroarilo sustituido o no sustituido; el índice k es de 0 a 5.

Las siguientes son los diversos aspectos de las unidades R según la presente invención, en donde R es un

éter que corresponde a la fórmula $-O[CH_2]_kR^3$. Sin embargo, el formulador no está limitado por las iteraciones y los ejemplos que aquí se ilustran.

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

10 i) Una iteración de este aspecto de la unidad R comprende éteres que tienen la fórmula $-OR^3$ y R^3 es arilo sustituido o no sustituido. Esta iteración incluye el siguiente ejemplo no restrictivo de R: fenoxi, 2-fluorofenoxi, 3-fluorofenoxi, 4-fluorofenoxi, 2,4-difluorofenoxi, 3-trifluorometilfenoxi, 15 4-trifluorometilfenoxi, 2,4-trifluorometil fenoxi, y lo similar.

20 ii) Otra iteración de este aspecto de R comprende éteres que tienen la fórmula $-OR^3$ y R^3 es arilo sustituido o no sustituido. Esta iteración incluye los siguientes ejemplos no limitantes: 2-metilfenoxi, 3-metilfenoxi, 4-metilfenoxi, 2,4-dimetilfenoxi, 20 2-cianofenoxi, 3-cianofenoxi, 25 4-cianofenoxi, 4-etilfenoxi, y lo similar.

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

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

i) Una primera iteración de este aspecto de R comprende éteres que tienen la fórmula $-OR^3$ y R^3 es un heteroarilo no sustituido. Esta iteración incluye los siguientes ejemplos no limitantes: pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, y lo similar.

ii) Una segunda iteración de este aspecto de R comprende éteres que tienen la fórmula $-OR^3$ y R^3 es heteroarilo sustituido. Esta iteración incluye los siguientes ejemplos no limitantes: 2-aminopirimidin-4-ilo, y lo similar.

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

5 i) Una primera iteración de este aspecto de R comprende éteres que tienen la fórmula $-OCH_2R^3$ y R^3 es heteroarilo sustituido o no sustituido. Esta iteración incluye los siguientes ejemplos no limitantes: pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, 2-aminopirimidin-4-ilo, 4-aminopirimidin-10 6-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, y lo similar.

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

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

25 i) Una primera iteración de este aspecto de R es un éter que tiene la fórmula $-OR^3$ y R^3 es alquilo no substituido C_1-C_4 lineal, ramificado, o cíclico. Esta

iteración incluye los siguientes ejemplos no limitantes: metilo, etilo, isopropilo, (S)-1-metilpropilo, y lo similar.

- 5 ii) Una segunda iteración de este aspecto de R es un éter que tiene la fórmula $-OR^3$ y R^3 es un alquilo sustituido C_1-C_4 lineal, ramificado o cíclico. Esta iteración incluye los siguientes ejemplos no
- 10 limitantes: 2-metoxietilo, (S)-1-metil-3-metoxipropilo, y lo similar.

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

15 independientemente:

a) Hidrógeno; o

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

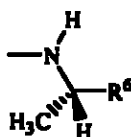
cada unidad R^{5a} y R^{5b} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_4 lineal, ramificado, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, -

20 $CON(R^7)_2$; alquilo cíclico y mezclas de éstos; R^6 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$, R^7 es

25 hidrógeno, un catión hidrosoluble, alquilo C_1-C_4 o arilo sustituido o no sustituido; el índice m es de 0 a 5. Sin

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

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



10

y la estereoquímica que se indica.

i) Una primera iteración de este aspecto de R es una amina que tiene un grupo R⁶ que es un fenilo sustituido o no sustituido. Esta iteración incluye los siguientes ejemplos no limitantes: (S)-1-metil-1-fenilmetilamino, (S)-1-metil-1-(4-fluorofenil)metilamino, (S)-1-metil-1-(4-metilfenil)metilamino, (S)-1-metil-1-(4-metoxifenil)metilamino, (S)-1-metil-1-(2-aminofenil)metilamino, (S)-1-metil-1-(4-aminofenil)metilamino, y lo similar.

ii) Una segunda iteración de este aspecto de R es una amina que contiene un grupo R⁶ que es un heteroarilo sustituido o no sustituido. Esta iteración incluye

los siguientes ejemplos no limitantes:

(S)-1-metil-1-(piridin-2-il)metilamino,

(S)-1-metil-1-(piridin-3-il)metilamino,

(S)-1-metil-1-(piridin-4-il)metilamino,

5

(S)-1-metil-1-(furan-2-il)metilamino,

(S)-1-metil-1-(3-benzo[1,3]dioxol-5-

il)metilamino, y lo similar.

iii) Una tercera iteración de este aspecto

de R es una amina que tiene un grupo

10

R^6 que es un alquilo C_1-C_4 sustituido

o no sustituido. Esta iteración

incluye los siguientes ejemplos no

limitantes: (S)-1-metilpropilamino,

(S)-1-metil-2-(metoxi)etilamino.

15

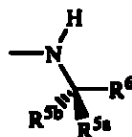
B) Unidades R que incluyen grupos amino

quirales en las que R^{4a} es hidrógeno y R^{5a} y

R^{5b} son alquilo C_1-C_4 ; estas unidades tienen

la fórmula:

20



y la estereoquímica que se indica cuando R^{5a} ,

R^{5b} y R^6 no son iguales.

25

i) Una primera iteración de este aspecto

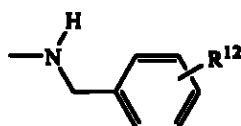
de R es una amina que no tiene centro

quiral, cuyos ejemplos no limitantes

incluyen 1,1-dimetiletetilamina, 1,1-dimetilbencilamina, y lo similar.

ii) Una segunda iteración de este aspecto de R es una amina que tiene un grupo R⁶ que es un alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido. Esta iteración incluye los siguientes ejemplos no limitantes: (S)-1-metil-2-hidroxi-2-metilpropilamina, (S)-1-metil-2-hidroxi-2-metilbutilamina, y lo similar.

C) Unidades R que incluyen alquilenarilaminas en las que R^{4a} es hidrógeno, R^{5a} y R^{5b} de R^{4b} son hidrógeno y R⁶ es arilo sustituido o no sustituido; dicha unidad tiene la fórmula:



en donde R¹² es hidrógeno o una "unidad sustituida" según lo definido anteriormente.

i) Una primera iteración de este aspecto incluye los siguientes ejemplos no limitantes de unidades R: bencilamino, (2-aminofenil)metilamino; (4-fluorofenil)metilamino; (4-metoxifenil)metilamino;

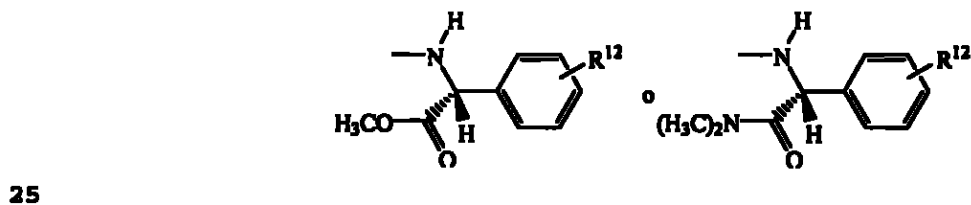
propansulfonilfenil)metilamino;, y lo similar.

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

10 D) Unidades R que incluyen aminas en las que R^{4a} es hidrógeno, R^{4b} comprende R^{5a} que es igual a hidrógeno y R^{5b} que es igual a $-CO_2R^7$ o $-CON(R^7)_2$; la unidad tiene la fórmula:

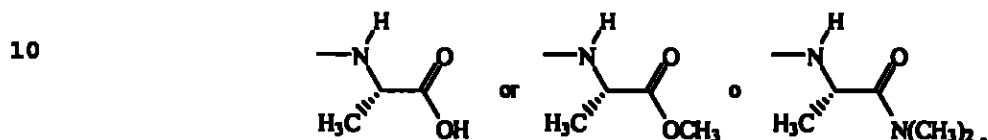


20 i) Una primera iteración de este aspecto de R es una amina que tiene un grupo R^6 que es un fenilo sustituido o no sustituido. Esta iteración incluye los siguientes ejemplos no limitantes:



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

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



Las unidades R^1 se seleccionan de:

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

El primer aspecto de unidades R^1 incluye unidades fenilo sustituidas con halógeno, cuyos ejemplos no limitantes incluyen 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 4-clorofenilo, y lo similar.

Cada unidad R^2 se selecciona independientemente del grupo que comprende:

- a) Hidrógeno;
 b) $-(\text{CH}_2)_j\text{O}(\text{CH}_2)_z\text{R}^8$;
 c) $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$;
 d) $-(\text{CH}_2)_j\text{CO}_2\text{R}^{10}$;
 e) $-(\text{CH}_2)_j\text{OCO}_2\text{R}^{10}$;
 f) $-(\text{CH}_2)_j\text{CON}(\text{R}^{10})_2$;

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

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

i) y mezclas de éstos;

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

L es un grupo de enlace seleccionado de:

i) $-[C(R^{12})_2]_n-$;

ii) $-[C(R^{12})_2]_n NR^{12} [C(R^{12})_2]_n-$; and

iii) $-[C(R^{12})_2]_n O [C(R^{12})_2]_n-$;

15 R^{12} es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , y mezclas de éstos; o dos unidades R^{12} se pueden tomar juntas para formar una unidad carbonilo; el índice n es una unidad de 0 a 2.

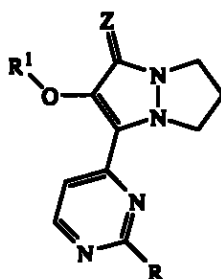
El primer aspecto de las unidades L se refiere a compuestos que incluyen unidades L que tienen la fórmula:

20



de cuya primera realización son los compuestos que tienen la fórmula:

25



5

en donde cada índice n es igual a 0.

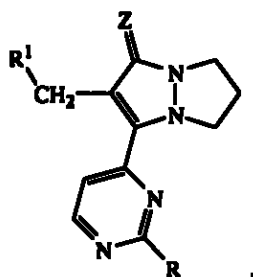
El segundo aspecto de la presente invención que se relaciona con unidades L comprende compuestos que tienen unidades L con la fórmula:

10



la primera realización de este aspecto se refiere a compuestos que tienen la fórmula:

15



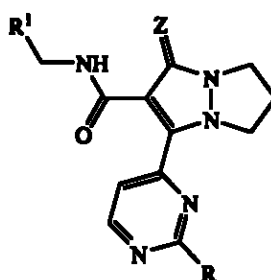
20

El tercer aspecto de las unidades L se refiere a compuestos que comprenden unidades L que tienen la fórmula:



25

de cuya primera realización son los compuestos que tienen la fórmula:



5

en donde la unidad de enlace es $-\text{[CH}_2\text{]NH[C(O)]}-$.

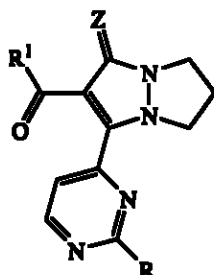
El cuarto aspecto de las unidades L se refiere a los compuestos que incluyen unidades L que tienen la fórmula:

10



en donde dos unidades R^{12} se toman juntos para formar una unidad carbonilo; dichos compuestos tienen la fórmula:

15



20

Z es O, S, NR^{11} o NOR^{11} ; R^{11} es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$. El primer aspecto de la presente invención en su relación con unidades Z comprende átomos de oxígeno que dan lugar a 2- R^1 sustituido-3-(2-R-sustituido-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2a]pirazol-1-onas; el segundo aspecto comprende unidades Z que contienen átomos de azufre que dan lugar a 2- R^1 sustituido-3-(2-R-sustituido-

25

pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2a]pirazol-1-
tionas; y el tercer aspecto de la presente invención
comprende unidades Z que contienen unidades NR¹¹ que dan
lugar a 2-R¹sustituido-3-(2-R-sustituido-pirimidin-4-il)-
5 6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2a]pirazol-1-ilideneaminas y
derivados de las mismas.

Los análogos (compuestos) de la presente invención están dispuestos en varias categorías para ayudar al formulador a aplicar una estrategia sintética racional para la preparación de análogos los cuales expresamente se presentan de ejemplo en la presente. La disposición en categorías no implica mayor o menor eficacia en ninguna de las composiciones de materia que se describe en este documento.

15 Los compuestos que comprenden la Categoría I de la presente invención son las 6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2a]pirazol-1-onas que tienen la fórmula:



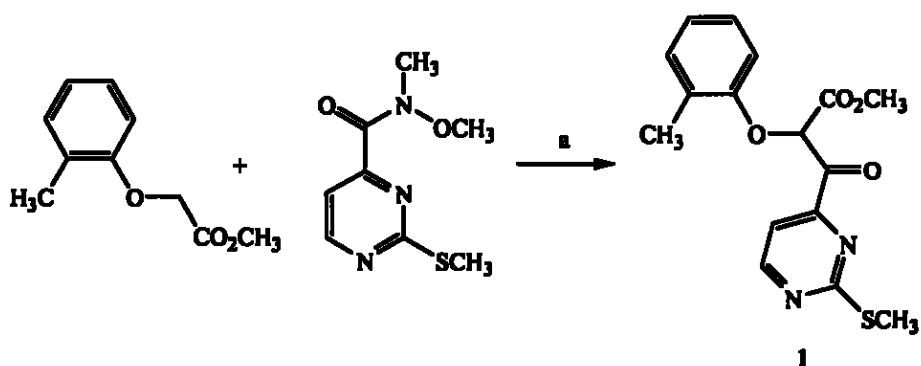
El primer aspecto del cual se refiere a las unidades R
25 que son alquilaminas sustituidas, ejemplos no limitantes
de los cuales se describen más adelante en la presente
invención en el Cuadro I.

CUADRO I

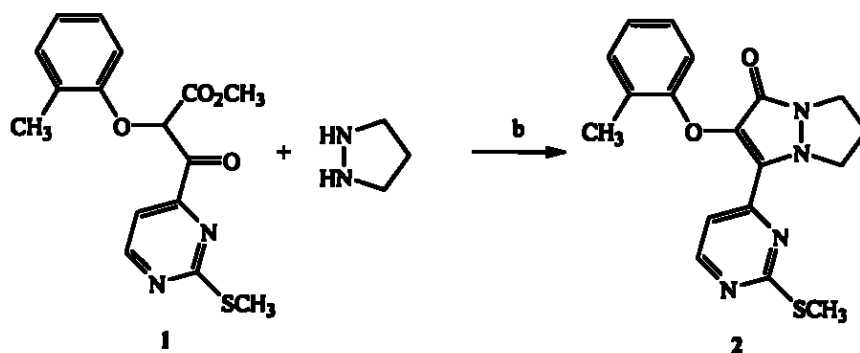
Núm.	R	R ¹
1	2-metil-2-hidroxi-1-(S)-metilpropilamina	2-metilfenilo
2	1-(S)-metilbencilamina	2-metilfenilo
3	2-metoxi-1-(S)-metiletilamina	2-metilfenilo
4	2-metil-2-ciano-1-(S)-metilpropilamina	2-metilfenilo
5	2-metil-2-hidroxi-1-(R)-metilpropilamina	2-metilfenilo
6	1-(R)-metilbencilamina	2-metilfenilo
7	2-metoxi-1-(R)-metiletilamina	2-metilfenilo
8	2-metil-2-ciano-1-(R)-metilpropilamina	2-metilfenilo
9	2-metil-2-hidroxi-1-(S)-metilpropilamina	2-clorofenilo
10	1-(S)-metilbencilamina	2-clorofenilo
11	2-metoxi-1-(S)-metiletilamina	2-clorofenilo
12	2-metil-2-ciano-1-(S)-metilpropilamina	2-clorofenilo
13	2-metil-2-hidroxi-1-(R)-metilpropilamina	2-clorofenilo
14	1-(R)-metilbencilamina	2-clorofenilo
15	2-metoxi-1-(R)-metiletilamina	2-clorofenilo
16	2-metil-2-ciano-1-(R)-metilpropilamina	2-clorofenilo
17	2-metil-2-hidroxi-1-(S)-metilpropilamina	4-fluorofenilo
18	1-(S)-metilbencilamina	4-fluorofenilo
19	2-metoxi-1-(S)-metiletilamina	4-fluorofenilo
20	2-metil-2-ciano-1-(S)-metilpropilamina	4-fluorofenilo
21	2-metil-2-hidroxi-1-(R)-metilpropilamina	4-fluorofenilo
22	1-(R)-metilbencilamina	4-fluorofenilo
23	2-metoxi-1-(R)-metiletilamina	4-fluorofenilo
24	2-metil-2-ciano-1-(R)-metilpropilamina	4-fluorofenilo

Los compuestos que comprenden el primer aspecto de la Categoría I de la presente invención se pueden preparar mediante el procedimiento que se detalla más adelante en el Esquema I.

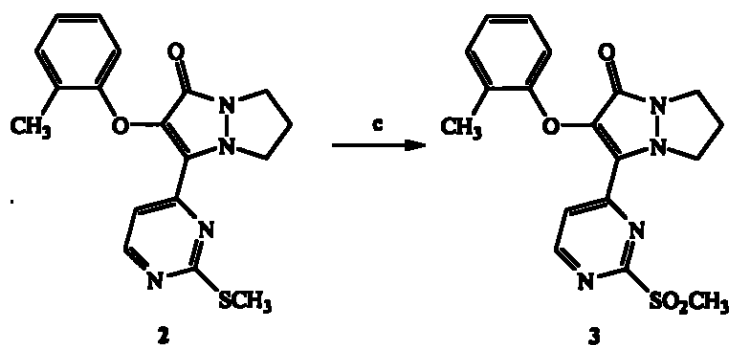
Esquema I



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

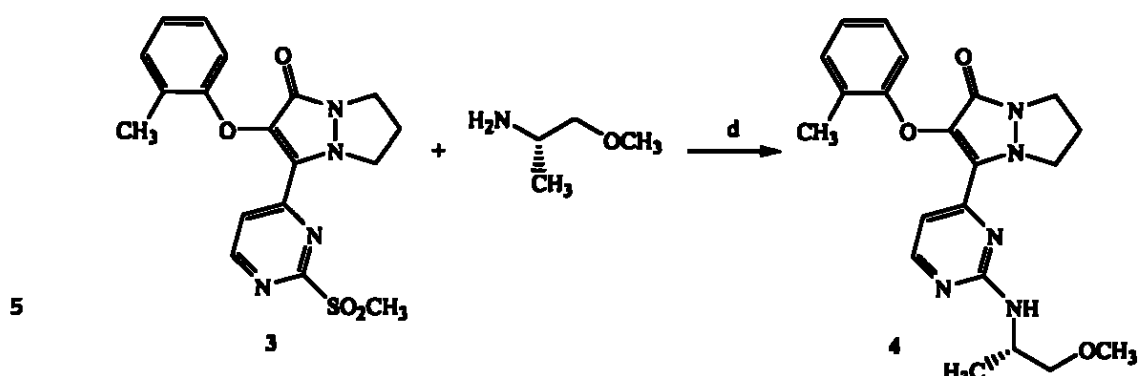


Reactivos y condiciones: (b) piridina; reflujo, 18 h.



25

Reactivos y condiciones: (c) Oxone, H₂O; temperatura relativa, 1 h.



Reactivos y condiciones: (d) tolueno; reflujo, 24 h.

10 EJEMPLO 1

(S)-3-[2-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-o-
toliloxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona (4)

El material de inicio metoxi-metil-amida del
 15 ácido 2-metilsulfanil-pirimidin-4-carboxílico se puede
 preparar como sigue.

Preparación de metoxi-metil-amida del ácido 2-
 metilsulfanil-pirimidin-4-carboxílico: a una lechada de
 ácido 2-metilsulfanil-pirimidin-4-carboxílico (10,0 g,
 20 59,2 mmol) en CH₃CN (300 ml) se añade en secuencia: hidrato
 de 1-hidroxibenzotriazol (9,59 g, 71,0 mmol), 1-(3-
 dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato (13,6 g,
 71,0 mmol), N,O-dimetilhidroxilamina clorhidrato (8,66 g,
 88,8 mmol), y trietilamina (Et₃N) (24,9 ml, 178 mmol). La
 25 lechada resultante se agita durante la noche a temperatura
 ambiente. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se
 vierte en una solución acuosa saturada de bicarbonato de

600111

sodio (300 ml) y las capas se separan. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x 250 ml). Las capas orgánicas se lavan con salina, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran en vacío y el residuo
5 resultante se purifica sobre sílice (100 % EtOAc) para producir 10,1 g (89 % de rendimiento) del producto deseado como un aceite amarillo. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,15 (br s, 1H), 3,77 (br s, 3H), 3,38 (br s, 3H), 2,61 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 214 (*M*+1).

10 **Preparación de éster metílico del ácido 3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-3-oxo-2-orto-toliloxi-propiónico (1):** a una solución fría (-78 °C) de diisopropilamida de litio (31,5 ml de solución 1,8 M en THF, 56,6 mmol) en THF (180 ml) se agrega por gotas una
15 solución de acetato de etil-(2-metilfenoxi) (10,0 g, 51,5 mmol) en THF (30 ml). Después de agitar por 1 h a -78 °C se agrega por gotas a la mezcla de reacción una solución de ácido carboxílico de 2-metilsulfanil-pirimidina-4-metoximetil-amida (10,4 g, 48,9 mmol) en THF
20 (30 ml). Después de agitar por 20 min a -78 °C, la mezcla de la reacción se calienta a 0 °C y se agita por otros 30 m. La reacción se apaga vertiendo en NH₄Cl acuoso saturado. La fase acuosa se extrae con EtOAc (x2). Las fases orgánicas combinadas se secan (MgSO₄), se filtran y se
25 concentran en vacío. El residuo crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (10 % EtOAc/hexanos, seguido por 30 % EtOAc/hexanos) para producir 2,1 g (32 %) del

producto deseado. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) (observado 3:1 mezcla de tautómeros ceto:enol) tautómero ceto: δ 8,80 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,20-7,14 (m, 2H), 6,96 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H),
 5 6,29 (s, 1H), 4,30 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); ESI^+ MS: m/z (intensidad relativa) 347,1 (100, M^+H).

Preparación de 3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-2-o-toliloxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-
 10 **ona (2):** a una solución de pirazolidina-bisclorhidrato (1,7 g, 11,6 mmol) en piridina (30 ml) se añadió éster metílico del ácido 3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-3-oxo-2-orto-toliloxi-propiónico, 1, (2,0 g, 5,78 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 110 °C durante 18 horas.
 15 El solvente se elimina en vacío y el residuo resultante se purifica por cromatografía en gel de sílice (10 % MeOH/EtOAc, seguido por 20 % MeOH/EtOAc) para producir 220 mg (10 %) del producto deseado como un sólido amarillo. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,56 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H),
 20 7,10 (dd, $J = 7,5, 7,5$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J = 7,5, 7,5$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,22 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,05 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,72 (dddd, $J = 6,9, 6,9, 6,9, 6,9$ Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,48 (s, 3H);
 25 ESI^+ MS: m/z (intensidad relativa) 355,0 (100, M^+H).

Preparación de 3-(2-metanosulfonilo-pirimidin-4-il)-2-o-toliloxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-

ona (3): a una solución de 3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-2-o-toliloxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona, 2, (0,20 g, 0,56 mmol) en THF:metanol (6 ml de una mezcla 1:1) se añade gota a gota una solución de Oxone®
 5 (peroximono sulfato de potasio) (1,37 g, 2,24 mmol) en H₂O (6 ml). Después de agitar la reacción durante 1 hora a temperatura ambiente, la solución se vierte en NaHCO₃ acuoso saturado. La fase acuosa se extrae tres veces con EtOAc, las fases orgánicas se combinan, se secan (MgSO₄),
 10 se filtran y se concentran en vacío para producir el producto deseado, el cual se usa sin más purificación.

Preparación de (S)-3-[2-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-o-toliloxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona (4): a una solución de 3-(2-
 15 metanosulfonilo-pirimidin-4-il)-2-o-toliloxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona, 3, (0,11 g, 0,28 mmol) en tolueno(4 ml) se añade (S)-1-metoxi-2-propilamina (0,10 g, 1,13 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 115 °C durante 24 horas. El solvente se elimina en vacío
 20 y el residuo resultante se purifica mediante HPLC preparativo para producir 52 mg del producto deseado como un sólido amarillo. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,29-4,21 (m, 1H), 4,17 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,01 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,50 (dddd, J = 9,3, 9,3, 4,5, 4,5 Hz, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,69

(dt, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,31 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); ESI⁺ MS: m/z (intensidad relativa) 396,2 (90, M⁺+H); análisis calculado para C₂₁H₂₅N₅O₃: C, 63,78; H, 6,37; N, 17,71; determinado como C, 63,63; H, 6,20; N, 17,05.

5 Los siguientes son ejemplos no limitantes de los compuestos que comprenden el primer aspecto de la Categoría I.

(S)-3-[2-(2-hidróxi-1,2-dimetilpropilamino)-
 pirimidin-4-il]-2-o-toliloxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-
 10 a]pirazol-1-ona: ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8,32 (d, $J =$
 5,1 Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,08 (dd, $J = 7,8,$
 7,8 Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 7,2, 7,2$ Hz, 1H), 6,87-6,80
 (m, 1H), 6,73 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,40 (bd s, 1H), 4,15
 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,95 (bd s, 1H), 3,84 (t, $J =$
 15 7,2 Hz, 2H), 3,40-3,35 (m, 1H), 2,62-2,56 (m, 2H), 2,35
 (s, 3H), 1,11 (s, 9H). HRMS calculado para C₂₂H₂₈N₅O₃ (M +
 H)⁺ 410,2192; determinado como 410,178.

El segundo aspecto de la Categoría I se refiere
 a unidades R que son heterocicloamino o heteroarilamino
 20 sustituido o no sustituido, ejemplos no limitantes de los
 cuales se describen más adelante en el Cuadro II.

CUADRO II

25

Núm.	R	R ¹
25	Piran-4-ilamino	2-metilfenilo
26	Piperidin-4-ilamino	2-metilfenilo
27	Piridin-2-ilamino	2-metilfenilo

5

10

28	Piridin-3-ilamino	2-metilfenilo
29	Piridin-4-ilamino	2-metilfenilo
30	Pirimidin-2-ilamino	2-metilfenilo
31	Pirimidin-4-ilamino	2-metilfenilo
32	Pirimidin-5-ilamino	2-metilfenilo
33	Piran-4-ilamino	2-clorofenilo
34	Piperidin-4-ilamino	2-clorofenilo
35	Piridin-2-ilamino	2-clorofenilo
36	Piridin-3-ilamino	2-clorofenilo
37	Piridin-4-ilamino	2-clorofenilo
38	Pirimidin-2-ilamino	2-clorofenilo
39	Pirimidin-4-ilamino	2-clorofenilo
40	Pirimidin-5-ilamino	2-clorofenilo
41	Piran-4-ilamino	4-fluorofenilo
42	Piperidin-4-ilamino	4-fluorofenilo
43	Piridin-2-ilamino	4-fluorofenilo
44	Piridin-3-ilamino	4-fluorofenilo
45	Piridin-4-ilamino	4-fluorofenilo
46	Pirimidin-2-ilamino	4-fluorofenilo
47	Pirimidin-4-ilamino	4-fluorofenilo
48	Pirimidin-5-ilamino	4-fluorofenilo

15

Los compuestos que comprenden el segundo aspecto de la Categoría I de la presente invención se pueden preparar mediante el procedimiento esbozado anteriormente en el Esquema I.

20

Ejemplos no limitantes de los compuestos que comprenden el segundo aspecto de la Categoría I incluyen:

(S)-3-[2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-2-o-toliloxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,30-7,22 (m, 4H), 7,09 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,81 (d, J =

5,1 Hz, 1H), 3,95 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,72 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,57-2,47 (m, 4H). ESI⁺ MS: m/z (intensidad relativa) 401,2 (100, M⁺+H). análisis calculado para C₂₂H₂₅N₅O₃: C, 64,85; H, 6,18; N, 17,19, determinado como:
5 C, 64,27; H, 5,94; N, 16,73.

El tercer aspecto de la Categoría I se refiere a unidades R que son arilamino o alquilenarilamino sustituido o no sustituido, ejemplos no limitantes de los cuales se describen más adelante en el Cuadro III.

10

CUADRO III

15

20

25

Núm.	R	R ¹
49	Piran-4-ilamino	2-metilfenilo
50	Piperidin-4-ilamino	2-metilfenilo
51	Piridin-2-ilamino	2-metilfenilo
52	Piridin-3-ilamino	2-metilfenilo
53	Piridin-4-ilamino	2-metilfenilo
54	Pirimidin-2-ilamino	2-metilfenilo
55	Pirimidin-4-ilamino	2-metilfenilo
56	Pirimidin-5-ilamino	2-metilfenilo
57	Piran-4-ilamino	2-clorofenilo
58	Piperidin-4-ilamino	2-clorofenilo
59	Piridin-2-ilamino	2-clorofenilo
60	Piridin-3-ilamino	2-clorofenilo
61	Piridin-4-ilamino	2-clorofenilo
62	Pirimidin-2-ilamino	2-clorofenilo
63	Pirimidin-4-ilamino	2-clorofenilo
64	Pirimidin-5-ilamino	2-clorofenilo
65	Piran-4-ilamino	4-fluorofenilo
66	Piperidin-4-ilamino	4-fluorofenilo
67	Piridin-2-ilamino	4-fluorofenilo
68	Piridin-3-ilamino	4-fluorofenilo
69	Piridin-4-ilamino	4-fluorofenilo
70	Pirimidin-2-ilamino	4-fluorofenilo
71	Pirimidin-4-ilamino	4-fluorofenilo

72	Pirimidin-5-ilamino	4-fluorofenilo
----	---------------------	----------------

Los compuestos que comprenden el tercer aspecto de la Categoría I de la presente invención se pueden preparar mediante el procedimiento esbozado anteriormente en el Esquema I.

Ejemplos no limitantes de los compuestos que comprenden el tercer aspecto de la Categoría I incluyen:

(S)-3-[2-(1-feniletilamino)-pirimidin-4-il]-2-o-toliloxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,40-7,22 (m, 5H), 7,20 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 6,95 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,50 (bd s, 1H), 5,12-5,09 (m, 1H), 3,97-3,89 (m, 2H), 3,75-3,60 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,60-2,40 (m, 2H), 1,45 (d, J = 6,6 Hz, 2H). HRMS calculado para C₂₅H₂₆N₅O₂ (M + H)⁺ 428,2087; determinado como 428,2088.

3-[2-(2,6-diclorofenilamino)-pirimidin-4-il]-2-o-toliloxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,43 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,12-7,06 (m, 2H), 6,94 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,98 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,84 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,51 (dddd, J = 6,9, 6,9, 6,9, 6,9 Hz, 2H), 2,46 (s, 1H). ESI⁺ MS: m/z (intensidad relativa) 468,0 (100, M⁺+H).

El cuarto aspecto de la Categoría I se refiere a unidades R que son ariloxi o alquilenariloxi sustituido o

no sustituido, ejemplos no limitantes de los cuales se describen más adelante en el Cuadro IV.

CUADRO IV

5	Núm.	R	R ¹
	73	Fenoxi	2-metilfenilo
	74	2-clorofenoxi	2-metilfenilo
	75	3-clorofenoxi	2-metilfenilo
	76	2,6-diclorofenoxi	2-metilfenilo
	77	2-metilfenoxi	2-metilfenilo
	78	2,6-dimetilfenoxi	2-metilfenilo
	79	2-fluorofenoxi	2-metilfenilo
10	80	2,6-difluorofenoxi	2-metilfenilo
	81	fenoxi	2-clorofenilo
	82	2-clorofenoxi	2-clorofenilo
	83	3-clorofenoxi	2-clorofenilo
	84	2,6-diclorofenoxi	2-clorofenilo
	85	2-metilfenoxi	2-clorofenilo
	86	2,6-dimetilfenoxi	2-clorofenilo
	87	2-fluorofenoxi	2-clorofenilo
15	88	2,6-difluorofenoxi	2-clorofenilo
	89	Fenoxi	4-fluorofenilo
	90	2-clorofenoxi	4-fluorofenilo
	91	3-clorofenoxi	4-fluorofenilo
	92	2,6-diclorofenoxi	4-fluorofenilo
	93	2-metilfenoxi	4-fluorofenilo
	94	2,6-dimetilfenoxi	4-fluorofenilo
	95	2-fluorofenoxi	4-fluorofenilo
20	96	2,6-difluorofenoxi	4-fluorofenilo

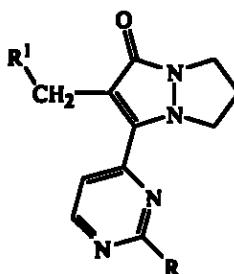
Los compuestos que comprenden el cuarto aspecto de la Categoría I de la presente invención se pueden preparar mediante el procedimiento esbozado anteriormente en el Esquema I.

Ejemplos no limitantes de los compuestos que comprenden el cuarto aspecto de la Categoría I incluyen:

3-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-2-o-toliloxi-6,7-

dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,63 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,30-7,22 (m, 4H), 7,09 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,96 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 5,15 (bd s, NH), 4,13 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,07-4,00 (m, 4H), 3,55 (t, $J = 11,7$ Hz, 2H), 2,69 (dddd, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,05 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 1,66-1,55 (m, 4H). ESI $^+$ MS: m/z (intensidad relativa) 408,2 (100, M^+H).
 análisis calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$: C, 68,99; H, 5,03; N, 13,99, determinado como: C, 69,02; H, 5,01; N, 13,81.

Los compuestos que comprenden la Categoría II de la presente invención son las 6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2a]pirazol-1-onas que tienen la fórmula:



cuyo primer aspecto se refiere a unidades R que son arilamino o alquilenarilamino sustituido o no sustituido, ejemplos no limitantes de los cuales se describen más adelante en el Cuadro V.

CUADRO V

5

10

15

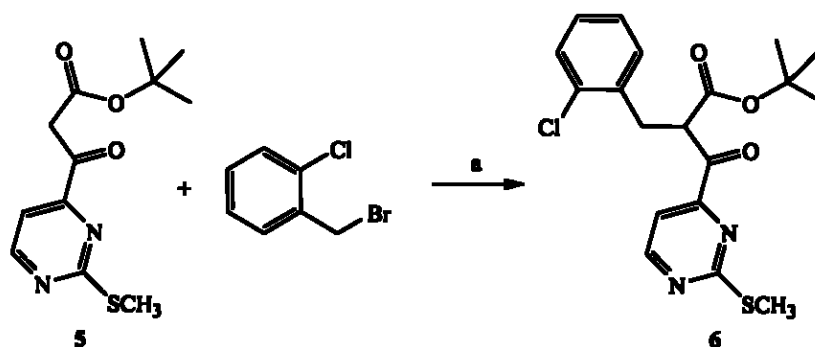
Núm.	R	R ¹
97	Piran-4-ilamino	2-metilfenilo
98	Piperidin-4-ilamino	2-metilfenilo
99	Piridin-2-ilamino	2-metilfenilo
100	Piridin-3-ilamino	2-metilfenilo
101	Piridin-4-ilamino	2-metilfenilo
102	Pirimidin-2-ilamino	2-metilfenilo
103	Pirimidin-4-ilamino	2-metilfenilo
104	Pirimidin-5-ilamino	2-metilfenilo
105	Piran-4-ilamino	2-clorofenilo
106	Piperidin-4-ilamino	2-clorofenilo
107	Piridin-2-ilamino	2-clorofenilo
108	Piridin-3-ilamino	2-clorofenilo
109	Piridin-4-ilamino	2-clorofenilo
110	Pirimidin-2-ilamino	2-clorofenilo
111	Pirimidin-4-ilamino	2-clorofenilo
112	Pirimidin-5-ilamino	2-clorofenilo
113	Piran-4-ilamino	4-fluorofenilo
114	Piperidin-4-ilamino	4-fluorofenilo
115	Piridin-2-ilamino	4-fluorofenilo
116	Piridin-3-ilamino	4-fluorofenilo
117	Piridin-4-ilamino	4-fluorofenilo
118	Pirimidin-2-ilamino	4-fluorofenilo
119	Pirimidin-4-ilamino	4-fluorofenilo
120	pirimidin-5-ilamino	4-fluorofenilo

Los compuestos que comprenden el primer aspecto de la Categoría II de la presente invención se pueden preparar mediante el procedimiento que se detalla más adelante en el Esquema II.

Esquema II

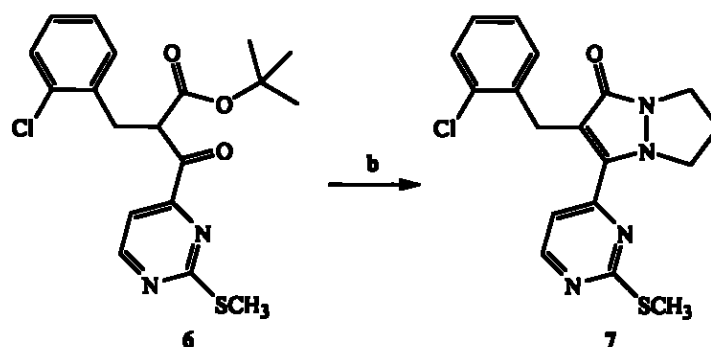
25

5



Reactivos y condiciones: (a) K_2CO_3 , 1-corona-6, THF;
temperatura relativa, 20 h.

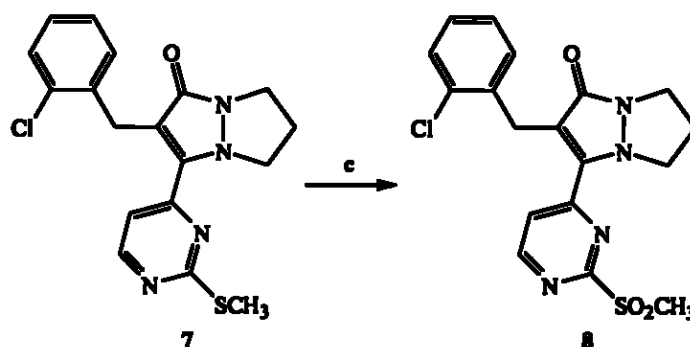
10



15

Reactivos y condiciones: (b) pirazolidina, piridina;
calor, 2 días.

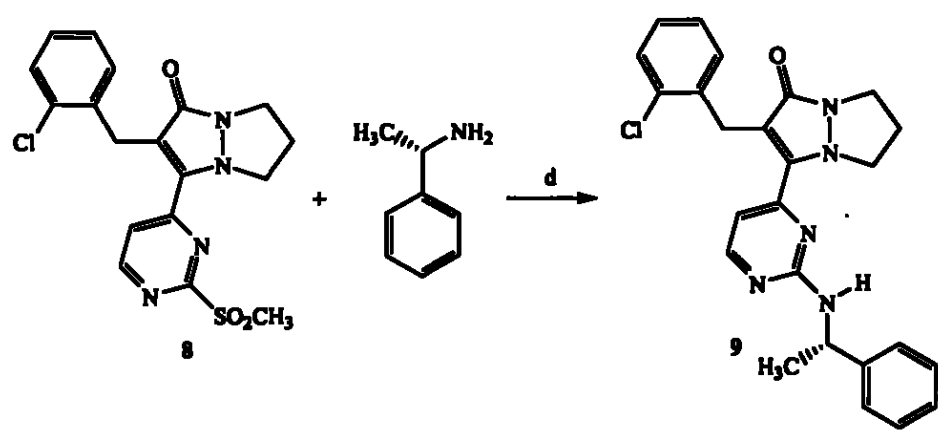
20



25

Reactivos y condiciones: (c) Oxone, H_2O ; temperatura
relativa, 1,5 h.

5



10

Reactivos y condiciones: (d) NMP; 90 °C a temperatura
relativa, 1,5 h.

EJEMPLO 2

(S)-2-(2-clorobencil)-3-[2-(1-feniletilamino)-pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona (9)

15

Preparación de éster tert-butílico del ácido 2-(2-clorobencil)-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-3-oxo-propiónico (6): a una solución de éster tert-butílico del ácido 3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-3-oxo-propiónico, 5, (1,6 g, 6,0 mmol) en THF (15 ml) se
añade 18-corona-6 (6,3 g, 23,9 mmol) y carbonato de
potasio (3,3 g, 23,9 mmol). Posteriormente se añade
bromuro de 2-clorobencilo (1,2 ml, 9,0 mmol) y la mezcla
se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. La
mezcla se diluye con agua y acetato de etilo, y la capa
acuosa se lava sobre salina, se seca sobre MgSO₄, se
filtra, y el filtrado se concentra en vacío. El residuo
crudo se purifica mediante cromatografía en gel de

sílice (20 % EtOAc/hexanos) para producir 1,9 g (81 %) del producto deseado: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) (forma ceto) δ 8,76 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,26-7,18 (m, 3H), 4,96 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,52 (dd, J = 7,2, 1,8 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,49 (s, 9H); ESI⁺ MS: m/z 393 M^+H .

Preparación de 2-(2-clorobencil)-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-

pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona (7): a una solución de éster tert-butílico del ácido 2-(2-clorobencil)-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-3-oxo-propiónico, 6 (2,0 g, 5,7 mmol) en piridina (40 ml) se añade diclorhidrato de pirazolidina (1,2 g, 8,1 mmol). Después de agitar la reacción por 10 min temperatura ambiente, la mezcla se agita a 90 °C por 2,5 horas y luego a 60 °C por 17 horas. La solución se concentra en vacío y el producto crudo resultante se purifica sobre sílice (EtOAc seguido por 20 % MeOH/EtOAc) para producir 460 mg (22 %) del producto deseado: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,58 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,42-7,2 (m, 4H), 6,96 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42-4,3 (m, 4H), 4,10 (s, 2H), 2,95-2,75 (m, 2H), 2,58 (s, 3H); ESI⁺ MS: m/z (intensidad relativa) 373, (100, M^+H).

Preparación de 2-(2-clorobencil)-3-(2-metanosulfonilo-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-

pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona (8): a una solución fría (0 °C) de 2-(2-clorobencil)-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-ilo)-6,7-dihidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-

ona, 7, (460 mg, 1,23 mmol)) en THF/MeOH (20 ml de 1:1 de mezcla) se agrega gota a gota una solución de Oxone® (peroximonosulfato de potasio) (3,0 g, 4,9 mmol) en H₂O (15 ml). Después de agitar la reacción durante 1,5 horas a temperatura ambiente, la solución se vierte en NaHCO₃ acuoso saturado. La fase acuosa se extrae tres veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavan con salina, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran en vacío para producir 316 mg del producto deseado, el cual se usa sin más purificación.

Preparación de (S)-2-(2-clorobencil)-3-[2-(1-feniletilamino)-pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona (9): a una solución de 2-(2-clorobencil)-3-(2-metanosulfonilo-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona, 8, (0,10 g, 0,26 mmol) en NMP (2 ml) se añade alfa-metilbencilamina (0,10 ml, 0,78 mmol). Después de agitar por 1,5 horas a 90 °C, la mezcla de la reacción se diluye con metanol (a 5 ml) y se purifica por cromatografía de fase líquida reversa (CH₃CN/agua/1 % TFA) para lograr 27 mg (23 %) del producto deseado: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,27 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,38-7,12 (m, 9H), 6,52 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,06 (q, br, 1H), 4,07-3,95 (m, 4H), 4,02 (s, 2H), 2,58-2,45 (m, 2H), 1,58 (d, J = 7,0 Hz, 3H); ESI⁻ MS: m/z (intensidad relativa) 446,0 (100, M⁺-H).

Los siguientes son ejemplos no limitantes de los compuestos que comprenden el primer aspecto de la Categoría II.

(S)-2-(2-metilbencil)-3-[2-(1-feniletilamino)-
 5 pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-
 ona: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,00 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H),
 7,28-6,90 (m, 8H), 6,78 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J =$
 5,1 Hz, 1H), 4,94 (q, br, 1H), 4,07-3,95 (m, 4H), 4,02 (s,
 2H), 2,58-2,45 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,56 (d, $J = 7,2$ Hz,
 10 3H); ESI⁺ MS: m/z (intensidad relativa) 426,0 (100, M⁺+H).

(S)-2-(4-fluorobencil)-3-[2-(1-feniletilamino)-
 pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-
 ona: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,16 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H),
 7,40-7,20 (m, 5H), 7,18-7,02 (m, 2H), 6,84 (dd, $J = 7,2,$
 15 1,8 Hz, 2H), 6,68 (s, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,96 (q, br, 1H),
 4,18-4,04 (m, 4H), 2,58-2,45 (m, 2H), 1,58 (d, $J = 7,2$ Hz,
 3H); ESI⁻ MS: m/z (intensidad relativa) 430,0 (100, M⁺+H).

2-(2-clorobencil)-3-[2-(2,6-difluorofenilamino)-
 pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-
 20 ona: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,42 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H),
 7,39-7,14 (m, 7H), 6,72 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,16 (t, $J =$
 6,9 Hz, 2H), 4,07 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 2,67
 (dddd, $J = 6,9, 6,9, 6,9, 6,9$ Hz, 2H); ESI⁻ MS: m/z
 (intensidad relativa) 453,8 (100, M⁺-H).

25 2-(2-clorobencil)-3-[2-(2-metoxi-1-metil-
 etilamino)-pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-

alpirazol-1-ona: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,14 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,18-7,10 (m, 3H), 6,61 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,40-4,23 (m, 5H), 4,07 (s, 2H), 3,45 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,82 (dddd, J = 6,9, 6,9, 6,9, 6,9 Hz, 2H); ESI⁻ MS: m/z (intensidad relativa) 413,9 (100, M^+H).

El segundo aspecto de la Categoría II se refiere a unidades R que son alquilaminas sustituidas o no sustituidas, ejemplos no limitantes de los cuales se describen más adelante en el Cuadro VI.

CUADRO VI

Núm.	R	R ¹
121	2-metil-2-hidroxi-1-(S)-metilpropilamina	2-metilfenilo
122	1-(S)-metilbencilamina	2-metilfenilo
123	2-metoxi-1-(S)-metiletilamina	2-metilfenilo
124	2-metil-2-ciano-1-(S)-metilpropilamina	2-metilfenilo
125	2-metil-2-hidroxi-1-(R)-metilpropilamina	2-metilfenilo
126	1-(R)-metilbencilamina	2-metilfenilo
127	2-metoxi-1-(R)-metiletilamina	2-metilfenilo
128	2-metil-2-ciano-1-(R)-metilpropilamina	2-metilfenilo
129	2-metil-2-hidroxi-1-(S)-metilpropilamina	2-clorofenilo
130	1-(S)-metilbencilamina	2-clorofenilo
131	2-metoxi-1-(S)-metiletilamina	2-clorofenilo
132	2-metil-2-ciano-1-(S)-metilpropilamina	2-clorofenilo
133	2-metil-2-hidroxi-1-(R)-metilpropilamina	2-clorofenilo
134	1-(R)-metilbencilamina	2-clorofenilo
135	2-metoxi-1-(R)-metiletilamina	2-clorofenilo
136	2-metil-2-ciano-1-(R)-metilpropilamina	2-clorofenilo
137	2-metil-2-hidroxi-1-(S)-metilpropilamina	4-fluorofenilo
138	1-(S)-metilbencilamina	4-fluorofenilo
139	2-metoxi-1-(S)-metiletilamina	4-fluorofenilo
140	2-metil-2-ciano-1-(S)-metilpropilamina	4-fluorofenilo

141	2-metil-2-hidroxi-1-(R)-metilpropilamina	4-fluorofenilo
142	1-(R)-metilbencilamina	4-fluorofenilo
143	2-metoxi-1-(R)-metiletilamina	4-fluorofenilo
144	2-metil-2-ciano-1-(R)-metilpropilamina	4-fluorofenilo

5 Los compuestos que comprenden el segundo aspecto de la Categoría II de la presente invención se pueden preparar mediante el procedimiento que se detalla más adelante en el Esquema II.

Ejemplos no limitantes de los compuestos que
10 comprenden el segundo aspecto de la Categoría II incluyen:

(S)-2-(2-clorobencil)-3-[2-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino)-pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,23 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,26-7,13 (m, 3H), 8,58 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,15-4,10 (m, 7H), 2,8-2,75 (m, 2H), 1,26 (d, $J = 9,1$ Hz, 6H), 1,20 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); ESI⁻ MS: m/z (intensidad relativa) 428,0 (100, M^+-H).

(S)-3-[2-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino)-pirimidin-4-il]-2-(2-metilbencil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,98 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,29-6,98 (m, 3H), 6,85 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,30-4,10 (m, 4H), 3,99 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,88-2,72 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,26-1,15 (m, 9H); ESI⁻ MS: m/z (intensidad
25 relativa) 408,0 (100, M^+-H).

(S)-2-(4-fluorobencil)-3-[2-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino)-pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-

pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ
8,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,12-7,05 (m, 2H), 6,88 (dd, J
= 7,2, 1,8 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,28-4,06
(m, 4H), 3,88 (s, 2H), 2,82-2,70 (m, 2H), 1,26-1,15 (m,
5 9H); ESI⁺ MS: m/z (intensidad relativa) 412,1 (100, M⁺+H).

El tercer aspecto de la Categoría II se refiere
a unidades R que son heterocicloamino o heteroarilamino
sustituido o no sustituido, ejemplos no limitantes de los
cuales se describen más adelante en el Cuadro VII.

10

CUADRO VII

15

20

25

Núm.	R	R ¹
145	Piran-4-ilamino	2-metilfenilo
146	Piperidin-4-ilamino	2-metilfenilo
147	Piridin-2-ilamino	2-metilfenilo
148	Piridin-3-ilamino	2-metilfenilo
149	Piridin-4-ilamino	2-metilfenilo
150	Pirimidin-2-ilamino	2-metilfenilo
151	Pirimidin-4-ilamino	2-metilfenilo
152	Pirimidin-5-ilamino	2-metilfenilo
153	Piran-4-ilamino	2-clorofenilo
154	Piperidin-4-ilamino	2-clorofenilo
155	Piridin-2-ilamino	2-clorofenilo
156	Piridin-3-ilamino	2-clorofenilo
157	Piridin-4-ilamino	2-clorofenilo
158	Pirimidin-2-ilamino	2-clorofenilo
159	Pirimidin-4-ilamino	2-clorofenilo
160	Pirimidin-5-ilamino	2-clorofenilo
161	Piran-4-ilamino	4-fluorofenilo
162	Piperidin-4-ilamino	4-fluorofenilo
163	Piridin-2-ilamino	4-fluorofenilo
164	Piridin-3-ilamino	4-fluorofenilo
165	Piridin-4-ilamino	4-fluorofenilo
166	Pirimidin-2-ilamino	4-fluorofenilo

167	Pirimidin-4-ilamino	4-fluorofenilo
168	Pirimidin-5-ilamino	4-fluorofenilo

El siguiente es un ejemplo de la preparación de
 5 un compuesto que comprende el tercer aspecto de la
 Categoría II.

Preparación de 2-(2-clorobencil)-3-[2-
 (tetrahidro-piran-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-
 5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona: a una solución de 2-(2-
 10 clorobencil)-3-(2-metanosulfonilo-pirimidin-4-il)-6,7-
 dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona, 8, (0,10,
 0,26 mmol) en NMP (2 ml) se añade amino tetrahidropirano
 (0,09 ml, 0,78 mmol). Después de agitar por 1,5 horas a
 90 °C, la mezcla de la reacción se diluye con metanol (a
 15 5 ml) y se purifica por cromatografía de fase líquida
 reversa (CH₃CN/agua/1 % TFA) para lograr 44 mg (40 %) del
 producto deseado. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (d, J =
 5,1 Hz, 1H), 7,39-7,12 (m, 4H), 6,57 (d, J = 5,1 Hz, 1H),
 4,10-3,94 (m, 9H), 3,60-3,48 (m, 2H), 2,80-2,68 (m, 2H),
 20 2,95-1,95 (m, 2H), 1,65-1,50 (m, 2H); ESI⁻ MS: m/z
 (intensidad relativa) 426,0 (100, M⁺-H).

El cuarto aspecto de la Categoría II se refiere
 a unidades R que son ariloxi o alquilenariloxi sustituido
 o no sustituido, ejemplos no limitantes de los cuales se
 25 describen más adelante en el Cuadro VIII.

CUADRO VIII

5

10

15

Núm.	R	R ¹
169	Fenoxi	2-metilfenilo
170	2-clorofenoxi	2-metilfenilo
171	3-clorofenoxi	2-metilfenilo
172	2,6-diclorofenoxi	2-metilfenilo
173	2-metilfenoxi	2-metilfenilo
174	2,6-dimetilfenoxi	2-metilfenilo
175	2-fluorofenoxi	2-metilfenilo
176	2,6-difluorofenoxi	2-metilfenilo
177	Fenoxi	2-clorofenilo
178	2-clorofenoxi	2-clorofenilo
179	3-clorofenoxi	2-clorofenilo
180	2,6-diclorofenoxi	2-clorofenilo
181	2-metilfenoxi	2-clorofenilo
182	2,6-dimetilfenoxi	2-clorofenilo
183	2-fluorofenoxi	2-clorofenilo
184	2,6-difluorofenoxi	2-clorofenilo
185	Fenoxi	4-fluorofenilo
186	2-clorofenoxi	4-fluorofenilo
187	3-clorofenoxi	4-fluorofenilo
188	2,6-diclorofenoxi	4-fluorofenilo
189	2-metilfenoxi	4-fluorofenilo
190	2,6-dimetilfenoxi	4-fluorofenilo
191	2-fluorofenoxi	4-fluorofenilo
192	2,6-difluorofenoxi	4-fluorofenilo

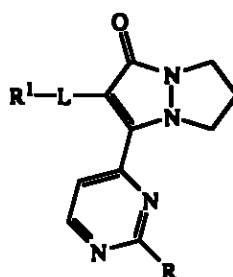
El siguiente es un ejemplo no limitante de la preparación de un compuesto que comprende el cuarto aspecto de la Categoría II; dicha preparación utiliza el intermedio 8 del Esquema II descrito anteriormente.

Preparación de 2-(2-clorobencil)-3-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona: a una solución de fenol (0,18 g, 1,00 mmol) en THF (4 ml) se añade hidruro de sodio (0,10 g de una dispersión al 60 % en aceite mineral, 1,60 mmol). Después de agitar durante 5 minutos a temperatura ambiente, una

solución de 2-(2-clorobencil)-3-(2-metanosulfonilo-
 pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-
 ona, 8, (0,21 g, 0,50 mmol) en THF (5 ml) se añade a la
 mezcla de reacción. Después de agitar 1,5 horas a
 5 temperatura ambiente, la mezcla se diluye con NaHCO₃
 acuoso saturado. La fase acuosa se extrae tres veces con
 CHCl₃ y las fases orgánicas combinadas se lavan con NaHCO₃
 acuoso saturado, se secan (MgSO₄), se filtran y se
 concentran en vacío. El residuo crudo se purifica sobre
 10 sílice (5 % MeOH/CHCl₃) para producir 100 mg del producto
 deseado como un sólido amarillo: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ
 8,63 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,40
 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,29-7,10 (m, 7H), 4,16 (t, J =
 6,9 Hz, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,91 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,61
 15 (dddd, J = 6,9, 6,9, 6,9, 6,9 Hz, 2H); ESI⁺ MS: m/z
 (intensidad relativa) 418,9 (100, M⁺+H).

Los compuestos que comprenden la Categoría III
 de la presente invención son 6,7-dihidro-5H-
 pirazolo[1,2a]pirazol-1-onas que tienen la fórmula:

20



25

cuyo primer aspecto se refiere a unidades R que se
 describieron anteriormente, las unidades R¹ que son arilo

sustituido y no sustituido, y las unidades L son -
[C(R¹²)₂]_nNR¹²[C(R¹²)₂]_n-, ejemplos no limitantes de los
cuales se describen más adelante en el Cuadro IX.

5 CUADRO IX

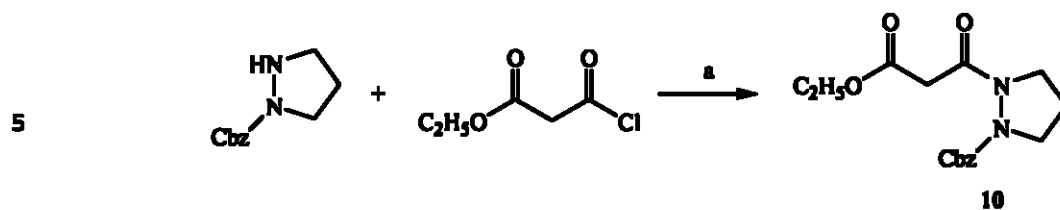
10

15

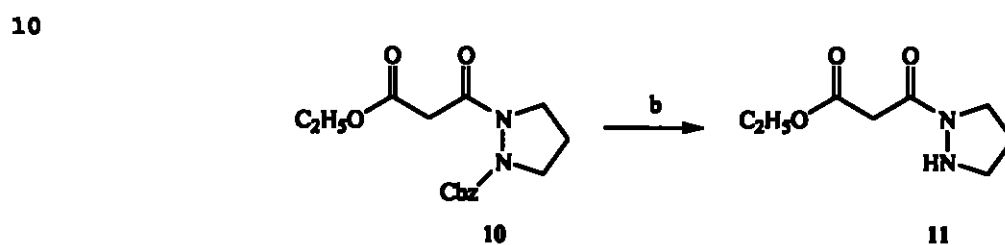
20

Núm.	L	R	R ¹
193	-CH ₂ NHC(O)-	Fenoxi	2-metilfenilo
194	-CH ₂ NHC(O)-	2-clorofenoxi	2-metilfenilo
195	-CH ₂ NHC(O)-	3-clorofenoxi	2-metilfenilo
196	-CH ₂ NHC(O)-	2,6-diclorofenoxi	2-metilfenilo
197	-CH ₂ NHC(O)-	2-metilfenoxi	2-metilfenilo
198	-CH ₂ NHC(O)-	2,6-dimetilfenoxi	2-metilfenilo
199	-CH ₂ NHC(O)-	2-fluorofenoxi	2-metilfenilo
200	-CH ₂ NHC(O)-	2,6-difluorofenoxi	2-metilfenilo
201	-CH ₂ NHC(O)-	Fenoxi	2-clorofenilo
202	-CH ₂ NHC(O)-	2-clorofenoxi	2-clorofenilo
203	-CH ₂ NHC(O)-	3-clorofenoxi	2-clorofenilo
204	-CH ₂ NHC(O)-	2,6-diclorofenoxi	2-clorofenilo
205	-CH ₂ NHC(O)-	2-metilfenoxi	2-clorofenilo
206	-CH ₂ NHC(O)-	2,6-dimetilfenoxi	2-clorofenilo
207	-CH ₂ NHC(O)-	2-fluorofenoxi	2-clorofenilo
208	-CH ₂ NHC(O)-	2,6-difluorofenoxi	2-clorofenilo
209	-CH ₂ NHC(O)-	Fenoxi	4-fluorofenilo
210	-CH ₂ NHC(O)-	2-clorofenoxi	4-fluorofenilo
211	-CH ₂ NHC(O)-	3-clorofenoxi	4-fluorofenilo
212	-CH ₂ NHC(O)-	2,6-diclorofenoxi	4-fluorofenilo
213	-CH ₂ NHC(O)-	2-metilfenoxi	4-fluorofenilo
214	-CH ₂ NHC(O)-	2,6-dimetilfenoxi	4-fluorofenilo
215	-CH ₂ NHC(O)-	2-fluorofenoxi	4-fluorofenilo
216	-CH ₂ NHC(O)-	2,6-difluorofenoxi	4-fluorofenilo

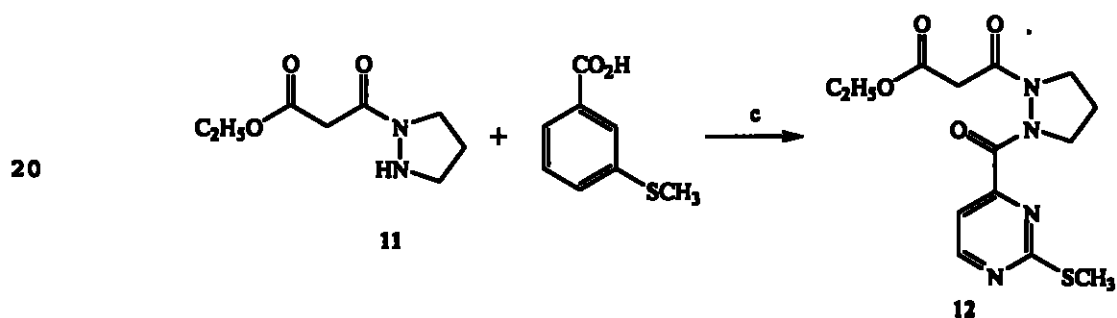
Los compuestos que comprenden el primer aspecto
25 de la Categoría III de la presente invención se pueden
preparar mediante el procedimiento que se detalla más
adelante en el Esquema III.

Esquema III

Reactivos y condiciones: (a) NaOH, H₂O, CH₂Cl₂;
temperatura relativa, 3 h.

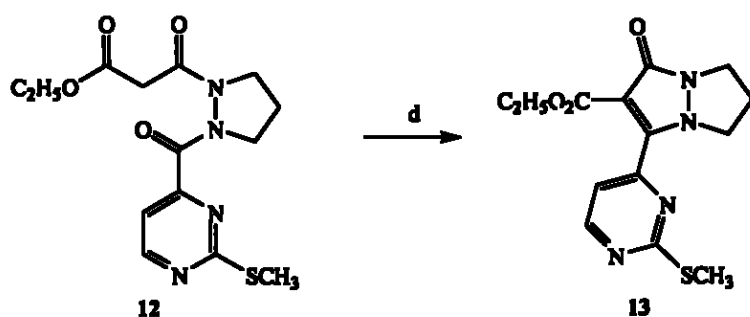


15 Reactivos y condiciones: (b) H₂, Pd/C, MeOH; temperatura
relativa, 16 h.



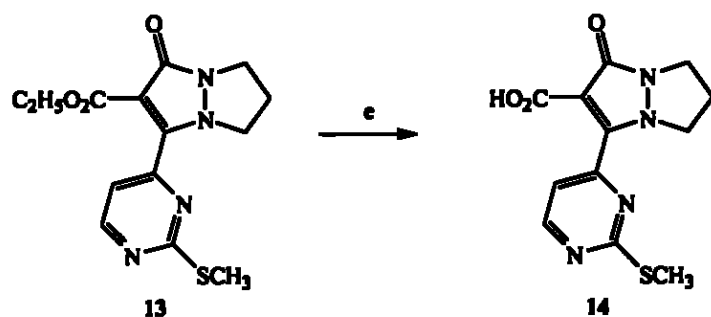
25 Reactivos y condiciones: (c) EDCI, HOBT, DMF; temperatura
relativa, 22 h.

5



Reactivos y condiciones: (d) DBU, DMF; temperatura relativa, 2 h.

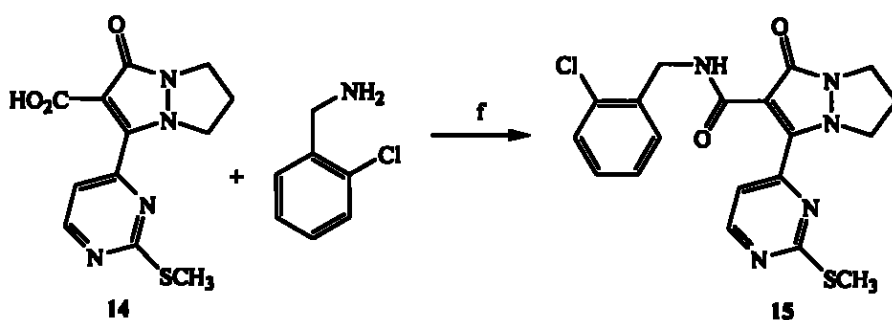
10



15

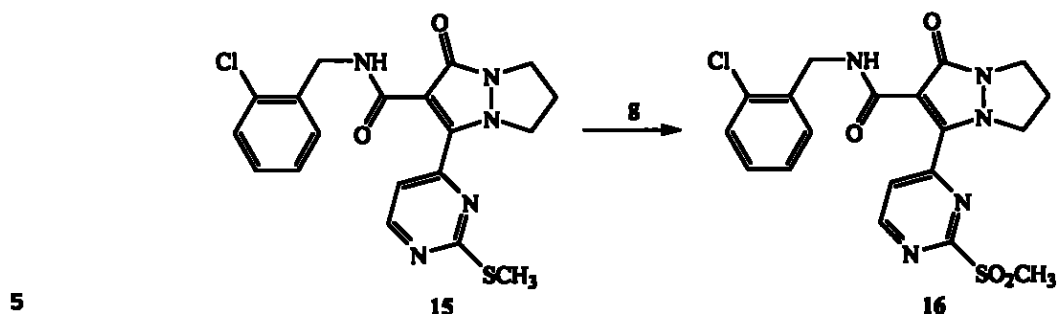
Reactivos y condiciones: (e) NaOH, THF/H₂O; temperatura relativa, 1,5 h.

20

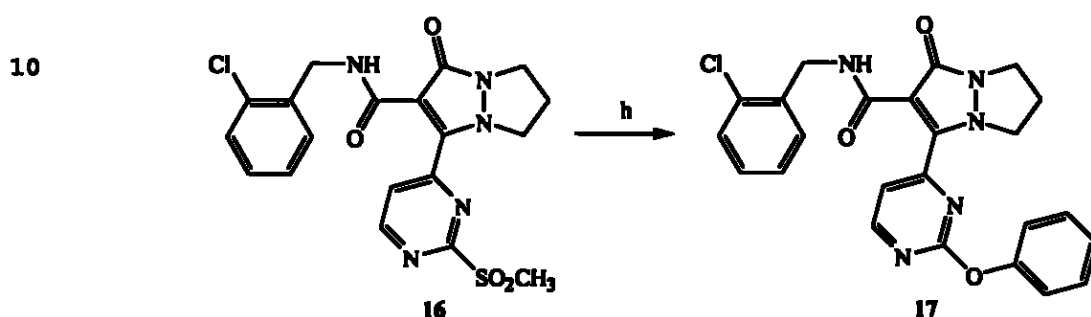


Reactivos y condiciones: (f) EDCI, HOBT, DMF; temperatura relativa, 6 días.

25



Reactivos y condiciones: (g) Oxone, THF/MeOH; temperatura relativa, 1,5 h.



15 Reactivos y condiciones: (h) NaH, fenol, THF; temperatura relativa, 1,5 h.

EJEMPLO 3

20 2-clorobencilamida del ácido 1-oxo-3-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-2-carboxílico (17)

Preparación de éster bencílico del ácido 2-(2-etoxycarbonilacetil)-pirazolidin-1-carboxílico (10): a una
 25 solución de hidróxido de sodio (93,0 ml de una solución de 1 N, 93,0 mmol) se añade CH₂Cl₂ (280 ml) seguido por éster bencílico del ácido pirazolidin-1-carboxílico (15,0 g,

61,8 mmol) y luego etil-3-cloro-3-oxopropionato (11,1 ml, 86,5 mmol). Después de agitar la mezcla bifásica durante 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla se apaga vertiendo en NH_4Cl acuoso saturado. La fase orgánica se
 5 seca (MgSO_4), se filtra y se concentra en vacío. El residuo crudo se purifica sobre sílice (10 %EtOAc/hexanos) para producir 15,5 g (78 % de rendimiento) del producto deseado. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,38 (s, 5H), 5,23 (dd, J = 11,8, 8,4 Hz, 2H), 4,19-4,07 (m, 4H), 3,65 (d, J =
 10 15,9 Hz, 1H), 3,31 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 3,20-3,15 (m, 2H), 2,20-2,04 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ESI⁺ MS: m/z (intensidad relativa) 321,0 (100, M^+H).

Preparación de éster etílico del ácido 3-oxo-3-pirazolidin-1-il propiónico (11): a una solución de éster
 15 bencílico del ácido una solución de 2-(2-etoxicarbonilacetil)-pirazolidin-1-carboxílico, 10, (15,5 g, 48,0 mmol) en MeOH (300 ml) se lava con gas nitrógeno. Se añade paladio (1,5 g, 10 % en peso sobre carbón activado) a la mezcla de reacción. Un balón de
 20 hidrógeno se fija al matraz y la solución se agita a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla se filtra a través de celite y se lava completamente con MeOH. El filtrado se concentra en vacío para producir 8,8 g del producto crudo que se usa sin más purificación.

25 **Preparación de éster etílico del ácido 3-[2-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-carbonil)-pirazolidin-1-il]-3-oxo-propiónico (12):** a una solución de éster etílico del

ácido 3-oxo-3-pirazolidin-1-il-propiónico, 11, (8,8 g, 47,7 mmol) en DMF (165 ml) se añade ácido 2-metilsulfanil-pirimidin-4-carboxílico (8,5 g, 50,1 mmol), seguido por 1-hidroxibenzotriazol (12,9 g, 95,5 mmol) y
 5 luego clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (11,0 g, 57,3 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 22 horas, luego se vierte en NaHCO₃ acuoso saturado. La fase acuosa se extrae tres veces con EtOAc y las fases
 10 orgánicas combinadas se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran en vacío para producir 10,5 g del compuesto deseado que se usa sin más purificación.

Preparación de éster etílico del ácido 3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-1-oxo-6,7-dihidro-1H,5H-
 15 pirazolo[1,2-a]pirazol-2-carboxílico (13): a una solución de éster etílico del ácido 3-[2-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-carbonil)-pirazolidin-1-il]-3-oxo-propiónico, 12, (9,6 g, 28,4 mmol) en DMF (280 ml) se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno (12,7 ml, 85,2 mmol). La
 20 solución de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se diluye con H₂O. La fase acuosa se extrae tres veces con CHCl₃. Las fases orgánicas combinadas se lavan con NH₄Cl acuoso saturado (x3), se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran en vacío. El
 25 residuo se purifica sobre sílice (5 %MeOH/CHCl₃) para producir 3,1 g del producto deseado. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,67 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 5,1 Hz,

1H), 4,33 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,31 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,74 (dddd, 7,2, 7,2, 7,2, 7,2 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ESI⁺ MS: m/z (intensidad relativa) 321,1 (100, M⁺+H).

5 **Preparación del ácido 3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-1-oxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-2-carboxílico (14):** a una solución de éster etílico del ácido 3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-1-oxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-2-
10 carboxílico, 13, (2,7 g, 8,4 mmol) en THF (85 ml) se añade NaOH acuoso (42 ml de solución 1N, 42,0 mmol). La solución se agita durante 18 horas a temperatura ambiente y luego se diluye con NaHCO₃ acuoso saturado y la fase acuosa se extrae dos veces con CHCl₃. La fase acuosa luego se
15 acidifica a pH 1 con 1N de HCl y se extrae dos veces con CHCl₃. Las capas orgánicas combinadas se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran en vacío para producir 2,3 g del producto deseado, el cual se usa sin más purificación.

Preparación de 2-clorobencilamida del ácido 3-
20 **(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-1-oxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-2-carboxílico (15):** a una solución de ácido 3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-1-oxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-2-carboxílico, 14, (0,23 g, 0,78 mmol) y 2-clorobencilamina (0,10 ml, 0,78 mmol) en DMF (3 ml) se añade 1-hidroxibenzotriazol
25 (0,21 g, 1,57 mmol) y luego clorhidrato de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (0,18 g,

0,94 mmol). La solución de reacción se agita a temperatura ambiente durante 6 días y luego se vierte en NaHCO_3 acuoso saturado. La fase acuosa se extrae tres veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavan
5 con NH_4Cl acuoso saturado, y H_2O , se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran en vacío para producir el producto deseado, el cual se usa sin más purificación: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,49 (bd s, NH), 8,69 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,44-7,37 (m, 2H),
10 7,25-7,19 (m, 2H), 4,70 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,41 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,14 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,78 (dd, J = 7,5, 7,5, 7,5 Hz, 2H), 2,06 (s, 3H); ESI⁺ MS: m/z (intensidad relativa) 415,9 (100, M^+H).

Preparación de 2-clorobencilamida del ácido 3-(2-metanosulfonilo-pirimidin-4-il)-1-oxo-6,7-dihidro-1H,5H-
15 **pirazolo[1,2-a]pirazol-2-carboxílico (16):** a una solución de 2-clorobencilamida del ácido 3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-1-oxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-2-carboxílico, 15, (0,20 g, 0,48 mmol) en
20 THF/MeOH (8 ml de una mezcla 1:1) fue añadido gota a gota a una solución de Oxone[®] (peroximonosulfato de potasio) (in H_2O (8 ml). Después de agitar la reacción durante 1,5 horas a temperatura ambiente, la solución fue vertida en NaHCO_3 acuoso saturado. La fase acuosa se extrae con CHCl_3 (x3).
25 Las fases orgánicas combinadas se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran en vacío para producir el producto deseado, el cual se usa sin más purificación.

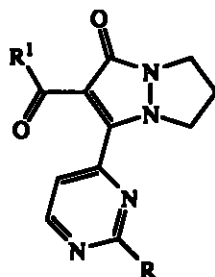
Preparación de 2-clorobencilamida del ácido 1-oxo-3-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-2-carboxílico (17): a una solución de fenol (0,09 g, 1,00 mmol) en THF (2 ml) se añade hidruro de sodio (0,05 g de una dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,80 mmol). Después de agitar durante 5 minutos a temperatura ambiente a una solución de 2-clorobencilamida del ácido 3-(2-metanosulfonilo-pirimidin-4-il)-1-oxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-2-carboxílico, 16, (0,18 g, 0,40 mmol) en THF (3 ml) se añade a la mezcla de reacción. Después de agitar por 1,5 horas a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase acuosa se extrae con CHCl₃ (x3). Las fases orgánicas combinadas se lavan con NaHCO₃ acuoso saturado, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran en vacío. El residuo crudo se purifica sobre sílice (5 % MeOH/CHCl₃) para producir 110 mg del producto deseado como un sólido blanco: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,59 (bd s, NH), 8,75 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,49-7,20 (m, 9H), 4,72 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,57 (dddd, J = 6,9, 6,9, 6,9, 6,9 Hz, 2H); ESI⁺ MS: m/z (intensidad relativa) 462,1 (100, M⁺+H); HRMS m/z calculado para C₂₄H₂₀ClN₅O₃ (M+H⁺) 462,1333, determinado como 462,1320.

Los siguientes son ejemplos no limitantes de compuestos según el primer aspecto de la Categoría III.

1-Oxo-3-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-
1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-2-carboxílico ácido (2-
clorofenil)-amida: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11,53 (s, NH),
8,79 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,50 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H),
5 8,41 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,41
(dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,34-7,21 (m, 5H), 7,03 (ddd, J
= 7,5, 7,5, 1,8 Hz, 1H), 6,94-6,85 (m, 1H), 4,09 (t, $J =$
7,2 Hz, 2H), 4,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,62 (dddd, $J =$
7,2, 7,2, 7,2, 7,2 Hz, 2H); ESI^+ MS: m/z (intensidad
10 relativa) 447,9./ (100, M^+H); HRMS m/z calculado para
 $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 462,1333, determinado como 462,1320.

Los compuestos que comprenden la Categoría IV de
la presente invención son 6,7-dihidro-5H-
pirazolo[1,2a]pirazol-1-onas que tienen la fórmula:

15



20

cuyo primer aspecto se refiere a las unidades R que se
describieron anteriormente, las unidades R^1 que son arilo
sustituido o no sustituido, y las unidades L son-
[$\text{C}(\text{R}^{12})_2$]- en donde dos unidades R^{12} se toman juntas para
25 formar una unidad de carbonilo, ejemplos no limitantes de
los cuales se describen más adelante en el Cuadro X.

CUADRO X

5

10

15

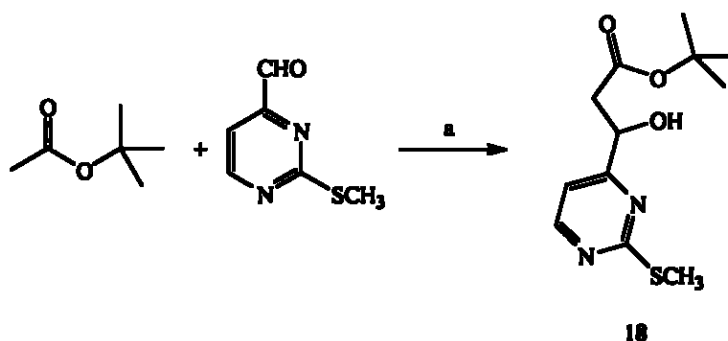
Núm.	R	R ¹
217	Fenoxi	2-metilfenilo
218	2-clorofenoxi	2-metilfenilo
219	3-clorofenoxi	2-metilfenilo
220	2,6-diclorofenoxi	2-metilfenilo
221	2-metilfenoxi	2-metilfenilo
222	2,6-dimetilfenoxi	2-metilfenilo
223	2-fluorofenoxi	2-metilfenilo
224	2,6-difluorofenoxi	2-metilfenilo
225	Fenoxi	2-clorofenilo
226	2-clorofenoxi	2-clorofenilo
227	3-clorofenoxi	2-clorofenilo
228	2,6-diclorofenoxi	2-clorofenilo
229	2-metilfenoxi	2-clorofenilo
230	2,6-dimetilfenoxi	2-clorofenilo
231	2-fluorofenoxi	2-clorofenilo
232	2,6-difluorofenoxi	2-clorofenilo
233	Fenoxi	4-fluorofenilo
234	2-clorofenoxi	4-fluorofenilo
235	3-clorofenoxi	4-fluorofenilo
236	2,6-diclorofenoxi	4-fluorofenilo
237	2-metilfenoxi	4-fluorofenilo
238	2,6-dimetilfenoxi	4-fluorofenilo
239	2-fluorofenoxi	4-fluorofenilo
240	2,6-difluorofenoxi	4-fluorofenilo

20

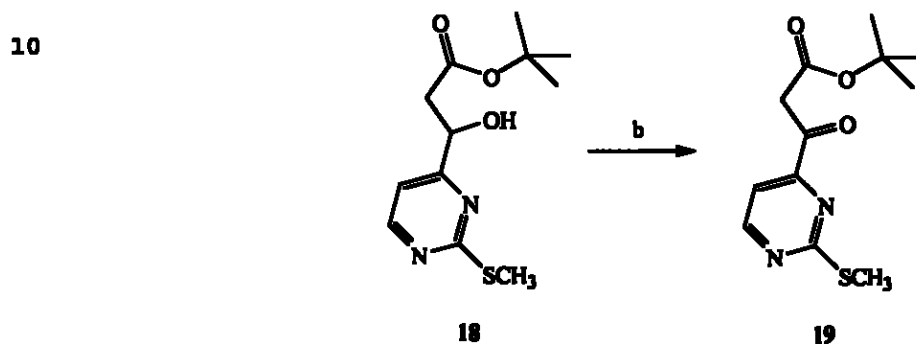
Los compuestos que comprenden el primer aspecto de la Categoría IV de la presente invención se pueden preparar mediante el procedimiento que se detalla más adelante en el Esquema IV.

25

Esquema IV

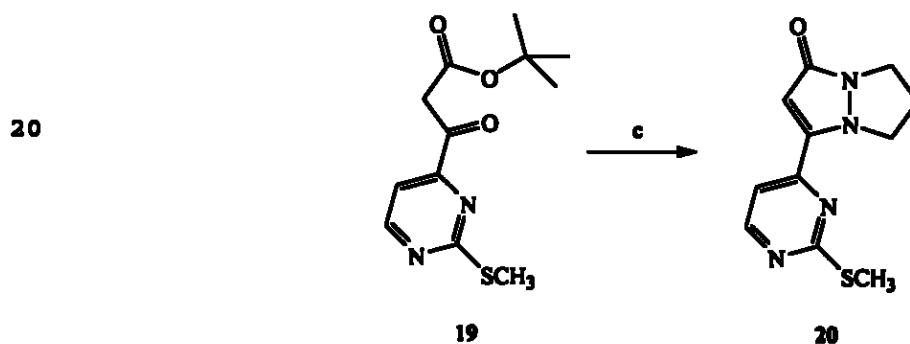


Reactivos y condiciones: (a) n-butillitio, DIPA, THF; -
78 °C, 30 min.



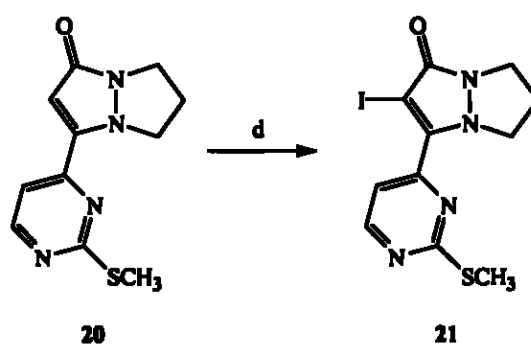
15

Reactivos y condiciones: (b) periodinano de Dess-Martin,
H₂O; temperatura relativa, 1 h.



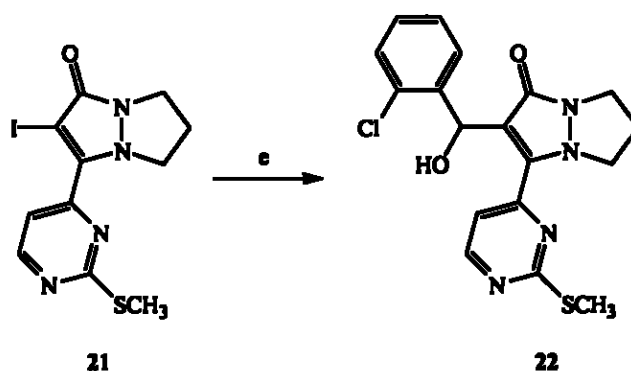
25 Reactivos y condiciones: (c) pirazolidina, TEA; reflujo,
4 h.

5



Reactivos y condiciones: (d) I_2 , CCl_4 /piridina; 0 °C, 30 min.

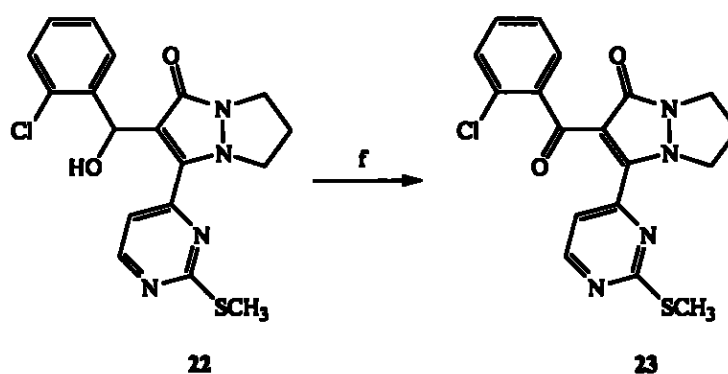
10



15

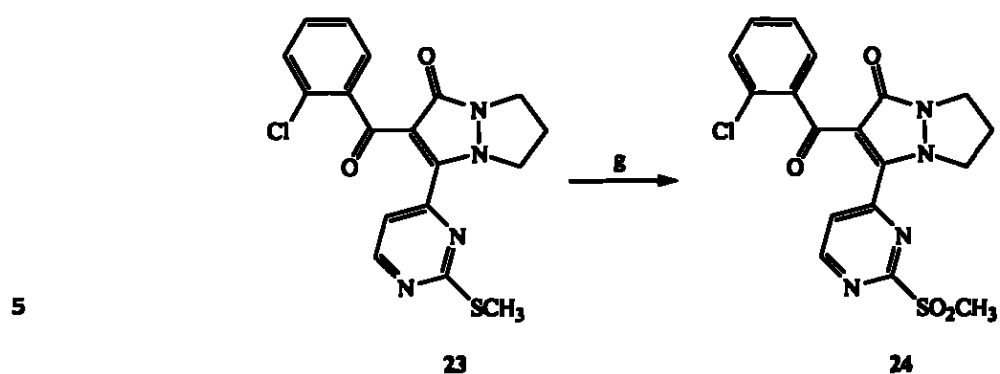
Reactivos y condiciones: (e) cloruro de isopropilmagnesio, 2-clorobenzaldehído, THF; -40 °C a 0 °C, 1 h.

20

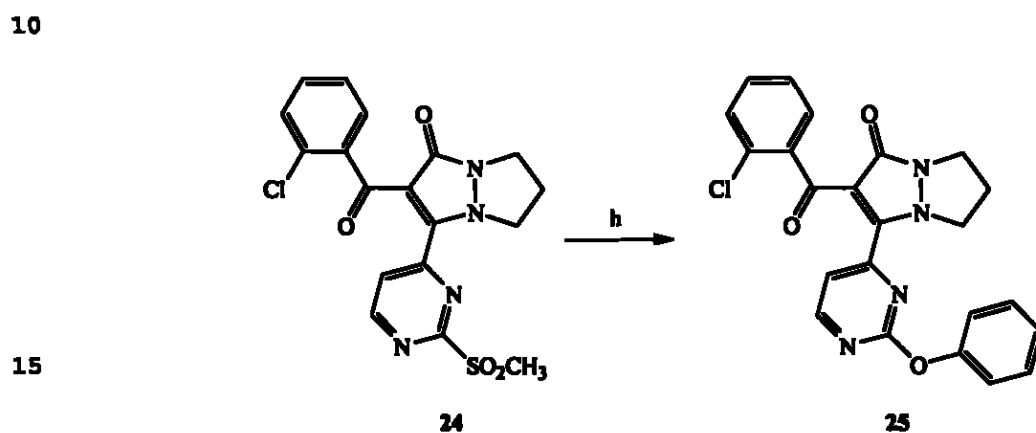


25

Reactivos y condiciones: (f) MnO_2 , CH_2Cl_2 ; temperatura relativa, 18 h.



Reactivos y condiciones: (d) Oxone THF/MeOH; temperatura
relativa, 1,5 h.



Reactivos y condiciones: (h) fenol, NaH, THF; temperatura relativa, 1,5 h.

EJEMPLO 4

2-(2-clorobenzoil)-3-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-6,7-
dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona (25)

25 El siguiente es un procedimiento para la
preparación de 2-metilsulfanil-pirimidin-4-carbaldehído
adaptado del procedimiento de H. Bredereck y col., *Chem.*

Ber., 97: 3407-3417 (1964), incluido en la presente descripción como referencia.

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 por 18 horas; durante este tiempo la temperatura baja de aproximadamente 109 °C a aproximadamente 80 °C. La solución se enfría y se agrega metanol (4 L) para disolver el residuo crudo. La solución luego se enfría a 20 °C y se añade tiourea (892 g, 11,7 mol). Después de que la mezcla se mantiene en agitación durante aproximadamente 15 minutos, se añade metóxido de sodio (741 g, 13,7 moles) en 4 porciones iguales por más de 1 hora, mientras que la temperatura de la solución se mantiene en el rango de 18 - 28 °C. La mezcla se agita durante 5 horas a temperatura ambiente, se enfría a 20 °C, luego se añade yoduro de metilo (2 k) durante 1,25 horas mientras 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 a 35 °C a 5 kPa (40 torr) y se obtienen aproximadamente 4,46 k de un residuo de color oscuro que se reparte 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 producen 522 g de 4-dimetoximetil-2-metilsulfanil-pirimidina.

El dimetil acetal así obtenido se hidroliza para obtener el aldehído libre al calentarlo a 60 °C durante 3 horas en HCl 1 M. La continuación del proceso para la neutralización utilizando acetato de etilo para extraer el producto, produce 347 g del producto crudo que se purifica sobre sílice para producir 401 g de 2-metilsulfanil-pirimidin-4-carbaldehído.

10 **Preparación de éster tert-butílico del ácido 3-hidroxi-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-propiónico**

(18): a una solución fría (0 °C) de diisopropilamina (5,7 ml, 40,5 mmol) en THF (130 ml) se añade gota a gota n-butil litio (16,2 ml de una solución de 2,5 M en 15 hexanos, 40,5 mmol). La mezcla se agita durante 45 minutos a 0 °C, luego la solución se enfría a -78 °C. Acetato de tert-butilo (5,5 ml, 40,5 mmol) se añade gota por gota a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 40 minutos a -78 °C, se añade gota a gota una solución de 20 2-metilsulfanil-pirimidin-4-carbaldehído (5,0 mg, 32,4 mmol). Después de 30 minutos a -78 °C, la solución se vierte en NH₄Cl acuoso saturado. La fase acuosa se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra en vacío. El residuo crudo se purifica sobre 25 sílice (5 % EtOAc/hexanos, seguido por 20 % EtOAc/hexanos) para producir 7,2 g (82 % de rendimiento) del producto deseado. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,52 (d, J = 5,1 Hz,

1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,00 (dd, J = 8,4, 3,6 Hz, 1H), 2,93 (dd, J = 16,5, 3,6 Hz, 1H), 2,70 (dd, J = 16,5, 7,8 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,46 (s, 9H); ESI⁺ MS: m/z (intensidad relativa) 271,1 (85, M⁺+H).

5 **Preparación de éster tert-butílico del ácido 3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-3-oxo-propiónico (19):** a una solución de éster tert-butílico del ácido 3-hidroxipropiónico, 18, (5,6 g, 20,9 mmol) en CH₂Cl₂, se añade periodinano de Dess-
 10 Martin (10,7 g, 25,1 mmol) seguido por H₂O (0,5 ml, 25,1 mmol). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la solución se vierte en Na₂S₂O₄ acuoso saturado. La fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂, luego con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secan
 15 (MgSO₄), se filtran y se concentran en vacío. El residuo crudo se purifica sobre sílice (10 % EtOAc/hexanos) para producir 5,6 g (95 % de rendimiento) del producto deseado. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) de tautómero enólico (observado 3:1 mezcla de tautomería ceto enólica): δ
 20 12,34 (s, OH), 8,67 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,57 (s, 9H); ESI⁺ MS: m/z (intensidad relativa) 269,1 (30, M⁺+H).

Preparación de 3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona (20): a
 25 una solución de éster tert-butílico del ácido 3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-3-oxo-propiónico, 19, (6,8 g, 25,4 mmol), diclorhidrato de pirazolidina (5,5 g,

38,1 mmol) y tamices moleculares de 4-angstrom (8,5 g) en tolueno se añade trietilamina (10,6 ml, 76,1 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 4 horas a reflujo. La solución se filtra a través de celite y se lava con éter.

5 El sólido amarillo resultante se purifica sobre sílice (10 % MeOH/cloroformo) para producir 5 g del producto deseado como un sólido amarillo: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,72 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,26 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,80 (t, $J = 7,8$ Hz, 10 2H), 2,62 (dddd, $J = 7,5, 7,5, 7,5, 7,5$ Hz, 2H), 2,60 (s, 3H); ESI $^+$ MS: m/z (intensidad relativa) 249,1 (70, $\text{M}^+ + \text{H}$).

Preparación de 2-yodo-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona (21): a una solución fría (0 °C) de 3-(2-15 metilsulfanil-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona, 20, (4,7 g, 19,1 mmol), en tetracloruro de carbono/piridina (140 ml de una mezcla 1:1) se añade gota a gota una solución de yodo en tetracloruro de carbono/piridina (80 ml de una mezcla 1:1). Después de 20 agitar a 0 °C durante 30 minutos, se retira el baño helado y la mezcla se agita a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se vierte en $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturado acuoso. La fase acuosa se extrae con EtOAc (x3). Las fases orgánicas 25 combinadas se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran en vacío. El sólido amarillo resultante se purifica por cromatografía en gel de sílice (5 % MeOH/cloroformo) para

producir 4,2 g del producto deseado. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,72 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,31 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,10 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,74 (dddd, $J = 6,9, 6,9, 6,9, 6,9$ Hz, 2H), 2,62 (s, 3H);
5 ESI $^+$ MS: m/z (intensidad relativa) 375,0 (100, $\text{M}^+ + \text{H}$).

Preparación de 2-[(2-clorofenilo)-hidroximetil]-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona (22): a una suspensión fría (-40 °C) de 2-yodo-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona, 21, (0,40 g, 1,07 mmol) en THF (3 ml) se añade gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (0,59 ml de una solución 2M en THF, 1,18 mmol). Después de agitar durante 30 minutos a -40 °C, se añade gota a gota una solución de 2-clorobenzaldehído
10 (0,16 ml, 1,40 mmol). La mezcla de reacción se deja calentar a 0 °C por más de 1 hora. La mezcla se apaga vertiendo en NH_4Cl acuoso saturado. La fase acuosa se extrae tres veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran en
15 vacío. El residuo crudo se purifica sobre sílice (10 % MeOH/cloroformo) para producir 240 mg (58 % de rendimiento) del producto deseado. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,56 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 7,2, 1,8$ Hz, 1H), 7,34-7,18 (m, 2H), 7,01 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,20-4,01 (m, 5H), 2,80-2,70 (m, 2H), 2,58 (s, 3H);
25 ESI $^+$ MS: m/z (intensidad relativa) 371,1 (100, $\text{M}^+ + \text{H}$).

Preparación de 2-(2-clorobenzoil)-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona (23): a una solución de 2-[(2-clorofenil)-hidroxi-metil]-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona, 22, (0,22 g, 0,56 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) se añade óxido de manganeso (IV) (0,30 g, 3,40 mmol). Después de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla se filtra a través de celite y se lava con CH_2Cl_2 . El filtrado se concentra en vacío. El residuo crudo se purifica sobre sílice (5 % MeOH/cloroformo) para producir 165 mg (69 % de rendimiento) del producto deseado. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,69 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 7,2, 1,8$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,46-7,33 (m, 4H), 4,44 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,03 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,76 (dddd, $J = 7,2, 7,2, 7,2, 7,2$ Hz, 2H), 2,63 (s, 3H); ESI⁺ MS: m/z (intensidad relativa) 387,1 (100, M^+H).

Preparación de 2-(2-clorobenzoil)-3-(2-metanosulfonilo-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona (24): a una solución de 2-(2-clorobenzoil)-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona, 23, (0,15 g, 0,39 mmol) en THF/MeOH (3 ml de una mezcla 1:1) se añade gota a gota una solución de Oxone[®] (peroximonosulfato de potasio) (0,72 g, 1,16 mmol) in H_2O (3 ml). Después de agitar la reacción durante 1,5 h a temperatura ambiente, la solución se vierte en NaHCO_3 acuoso saturado. La fase

acuosa se extrae tres veces con CHCl_3 y las fases orgánicas combinadas se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran en vacío. El producto crudo se usa sin más purificación.

Preparación de 2-(2-clorobenzoil)-3-(2-fenoxi-
5 pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona
(25): a una solución de fenol (0,04 g, 0,43 mmol) en THF
(1 ml) se añade hidruro de sodio (0,02 g de una dispersión
al 60 % en aceite mineral, 0,32 mmol). Después de agitar
durante 5 minutos a temperatura ambiente, una solución de
10 2-(2-clorobenzoil)-3-(2-metanosulfonilo-pirimidin-4-il)-
6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona, 24, (0,09 g,
0,21 mmol) en THF (2 ml) se añade a la mezcla de reacción.
Después de agitar 1,5 h a temperatura ambiente, la mezcla
se diluye con NaHCO_3 acuoso saturado. La fase acuosa se
15 extrae tres veces con CHCl_3 y las fases orgánicas combinadas
se lavan con NaHCO_3 acuoso saturado, se secan (MgSO_4), se
filtran y se concentran en vacío. El residuo crudo se
purifica sobre sílice (10 % $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$) para producir 30 mg
del producto deseado. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,77 (d, J =
20 5,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,8 Hz,
1H), 7,41-7,20 (m, 9H), 4,00 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,95 (t,
J = 7,2 Hz, 2H), 2,54 (dddd, J = 7,5, 7,5, 7,5, 7,5 Hz,
2H); ESI⁻ MS: m/z (intensidad relativa) 431,1 (100, M^+-H).

El siguiente es un ejemplo no exhaustivo de los
25 compuestos que comprenden el segundo aspecto de la
Categoría III.

2-(2-clorobencil)-3-[2-(2-metoxi-1-metil-
 etilamino)-pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-
 alpirazol-1-ona: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,14 (d, J =
 5,1 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,18-7,10 (m,
 5 3H), 6,61 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,40-4,23 (m, 5H), 4,07
 (s, 2H), 3,45 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,82
 (dddd, J = 6,9, 6,9, 6,9, 6,9 Hz, 2H); ESI⁻ MS: m/z
 (intensidad relativa) 413,9 (100, M^+H).

Se ha observado que en muchos casos los
 10 compuestos detallados y descritos anteriormente exhiben
 actividades (IC_{50} en la evaluación celular descrita más
 adelante o las que se citan en la presente) a un nivel
 por debajo de 1 micromol (μM).

Cada uno de los trastornos o condiciones que el
 15 formulador desea tratar pueden requerir diferentes
 niveles o cantidades de los compuestos descritos en el
 presente documento para obtener un nivel terapéutico. El
 formulador puede determinar esta cantidad mediante
 cualquiera de los procedimientos de prueba conocidos por
 20 el experimentado en la industria.

Enfermedades afectadas por la actividad de las citocinas

Las siguientes enfermedades son afectadas por la
 presencia de niveles indeseables de citocinas
 25 extracelulares.

A) Los análogos de la presente invención están
 dirigidos a la interrupción de la liberación

extracelular de la interleucina-1 (IL-1), la cual ha sido involucrada como la molécula responsable de un gran número de estados de enfermedad, entre ellos artritis reumatoide^{1,2,3}, osteoartritis^{4,5,6,7,8,9} así como otros estados de enfermedad que están relacionados con la degradación del tejido conectivo (la enfermedad periodontal, la degeneración muscular).¹⁰

10 B) Los análogos de la presente invención también están dirigidos a la interrupción de la liberación extracelular de la Ciclooxygenasa-2 (COX-2), lo cual se ha mostrado que aumentado debido a las citocinas.¹¹ Los estados de
15 enfermedad y condiciones que alegadamente son afectados por la COX-2 incluyen fiebre, malestar, mialgia, y dolor de cabeza.¹²

C) Los análogos de la presente invención están dirigidos además a la interrupción de la liberación extracelular del factor de
20 necrosis tumoral- α (TNF- α). Esta citocina proinflamatoria se sugiere como un mediador importante en muchos estados de enfermedad o síndromes, entre ellos artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedades inflamatorias
25 agudas y crónicas, las cuales son inducidas por la entodoxina, o la enfermedad del

intestino irritable (IBD, por sus siglas en inglés), la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa, shock séptico, disfunción cardiopulmonar, la enfermedad respiratoria aguada, y caquexia.

5

D) Los análogos de la presente invención, los cuales son antagonistas eficaces, son capaces de modular, controlar o de otro modo disminuir la liberación de citocinas no deseadas o las citocinas excesivas o se pueden usar para tratar otros estados de enfermedad relacionados a la actividad de las citocinas. Ejemplos no limitantes de enfermedades o estados de enfermedad vinculados a la actividad de las citocinas incluyen falla cardíaca congestiva; hipertensión;¹³ enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, por sus siglas en inglés) y síndrome de shock séptico;¹⁴ tuberculosis, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, asma;¹⁵ aterosclerosis;¹⁶ degeneración muscular y enfermedad periodontal;¹⁷ caquexia, síndrome de Reiter, gota, sinovitis aguda, desórdenes de la alimentación, entre ellos anorexia y bulimia nerviosa;¹⁸ fiebre, malestar, mialgia y dolores de cabeza.¹⁹

10

15

20

25

Además, otros estados de enfermedad han sido vinculados a la actividad de las citocinas. Ejemplos no limitantes de enfermedades, estados de enfermedad, síndromes (tanto crónicos como agudos), los cuales están
 5 relacionados con la liberación no deseada o excesiva de las citocinas inflamatorias incluyen diabetes²⁰ y VIH/SIDA.²¹

Los siguientes son ejemplos no limitantes de la conexión entre la expresión excesiva, y la liberación extracelular no deseadas de las citocinas y las
 10 enfermedades o estados de enfermedad.

Falla cardíaca congestiva

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), así como otras citocinas proinflamatorias, entre ellos
 15 interleucina-1 β (IL-1 β) y IL-6, se han encontrado en pacientes con falla cardíaca avanzada debido a cardiomiopatías isquémicas o idiopáticas.^{22,23,24,25} Por ejemplo Aukrust y col.²⁶ ha determinado que los pacientes con falla cardíaca congestiva tienen niveles plasmáticos
 20 elevados de citocinas inflamatorias, entre ellos TNF- α , IL-1 β .

Se ha determinado por Behr y col.²⁷ que la falla cardíaca congestiva por sobrecarga de volumen en ratas está asociada con alteraciones en la expresión y
 25 fijación a receptores de la citocina, la proteína-1 quimiotáctica de monocito (MCP-1). Por lo tanto, está bien establecido que la inhibición de las citocinas, por

ejemplo por 6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2a]pirazol-1-onas según la presente invención, las cuales inhiben la liberación extracelular de las citocinas inflamatorias, son eficaces como un método para controlar, mediar o de otro modo, modular la falla cardiaca congestiva u otras enfermedades cardiacas asociadas con la liberación no deseadas de las citocinas extracelulares.

Enfermedad de Crohn

10 Los compuestos que afectan la actividad del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), por ejemplo los análogos selectivos la presente invención, se ha determinado que median la enfermedad de Crohn.

Por ejemplo Stack y col.²⁸ expuso a pacientes a una prueba doble ciego a un anticuerpo humano desarrollado mediante ingeniería genética a TNF- α , CDP571. Una sola infusión de 5 mg/kg de este anticuerpo modulador de la actividad de TNF- α redujo la actividad de la enfermedad de Crohn en 2 semanas. Datos como éstos sugieren que la neutralización del TNF- α , por ejemplo por un anticuerpo u otro factor tal como un compuesto que inhibe la actividad de la citocina, es una estrategia eficaz en el manejo de la enfermedad de Crohn. Los compuestos de la presente invención capaces de inhibir el TNF- α son adecuados para uso en un método para tratar la enfermedad de Crohn.

Cada uno de los estados de enfermedad o condiciones que el formulador desea tratar puede requerir

niveles o cantidades diferentes de los compuestos descritos en la presente para obtener un nivel terapéutico. El formulador puede determinar esta cantidad mediante cualquiera de los procedimientos de prueba
5 conocidos por el experimentado en la industria.

Lo siguiente se refiere a la conexión entre la actividad de la citocina y las enfermedades o estados de enfermedad y se incluyen en la presente como referencia.

1. Dinarello, C.A. y col., *Rev Infect Disease*,
10 6:51, (1984).
2. Maini, R.E., *The Lancet*, 354: 1932, (1999).
3. Weinblatt, M.E., *New England Journal of Medicine (Diario de Medicina de Nueva Inglaterra)*, 340, 253, (1999).
- 15 4. Pelletier and Pelletier, *J Rheum*, 16:19, (1989).
5. Pelletier y col., *Am J Path*, 142:95, (1993).
6. Farahat y col., *Ann Rheum Dis*, 52:870, (1993).
- 20 7. Tiku y col., *Cell Immunol*, 140:1, (1992).
8. Webb y col., *O y C*, 5:427, (1997).
9. Westacott y col., *O y C*, 8:213, (2000).
10. Howells, *Oral Diseases (Enfermedades orales)*, 1:266, (1995).
- 25 11. M. K. O'Banion y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.*, 89, 4888 (1998).

12. Beisael, *American Journal of Clinical Nutrition* (Diario norteamericano de nutrición clínica), 62:813, (1995).
13. Singh, y col., *Journal of hipertensión* (Diario de hipertensión), 9:867 (1996);
14. Dinarello, C. A., *Nutrition* (Nutrición) 11:492 (1995);
15. Renzetti, y col. *Inflammation Res.* 46:S143;
16. Elhage, y col., *Circulation* (Circulación) 97:242 (1998);
17. Howells, *Oral Dis.* 1:266 (1995);
18. Holden, y col., *Medical Hypothesis* (Hipótesis médicas) 47:423 (1996);
19. Beisel, *American Journal of Clinical Nutrition* (Diario norteamericano de nutrición clínica), 62:813 (1995).
20. McDaniel y col., *Proc Soc, Exp, Biol Med*, 211:24, (1996).
21. Kreuzer y col., *Clinical Experiments Immunology* (Inmunología de experimentos químicos), 45:559, (1997).
22. Levine B, Kalman J, Mayer L, y col. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure (Los niveles circulantes elevados del factor de necrosis tumoral en la falla

cardiaca crónica severa). *New England Journal of Medicine (Diario de Medicina de Nueva Inglaterra)*, 323, 236-241 (1990).

5 23. Dutka DP, Elborn JS, Delamere F. y col.,
Tumor necrosis factor alpha in severe
congestive cardiac failure (El factor de
necrosis tumoral alfa en la falla cardiaca
congestiva severa). *British Heart Journal*
(*Diario británico del corazón*), 70 141-143
10 (1993).

24. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J. y col.
Tumor necrosis factor- α and tumor necrosis
factor receptors in the failing human heart
(El factor de necrosis tumoral alfa y los
15 receptores del factor de necrosis tumoral en
la falla del corazón humano). *Circulation*
(*Circulación*), 93, 704-711 (1996).

25. Packer M. Is tumor necrosis factor an
important neurohormonal mechanism in
chronic heart failure? (¿Es el factor de
necrosis tumoral es un importante mecanismo
neurohormonal en la falla cardiaca
crónica?) *Circulation (Circulación)*, 92,
1379-1382 (1995).

25 26. Pål Aukrust y col. Cytokine Network in
Congestive Heart Failure Secondary to
Ischemic or Idiopathic Dilated Cardiomyopathy

(La red de citocina en la falla cardiaca congestiva secundario a la cardiomiopatía dilatada isquémica o idiopática), *American Journal of Cardiology* (Diario norteamericano de cardiología), 83, 376-382 (1999).

27. Behr TM y col., Monocyte Chemoattractant Protein-1 is Upregulated in Rats with Volume-Overload Congestive Heart Failure (La proteína 1 quimiotáctica de monocito es regulada hacia arriba en ratas con falla cardiaca congestiva por sobrecarga del volumen), *Circulation* (Circulación), 102, 1315-1322 (2000).

28. Stack, W A; Mann, S D; Roy, A J; y col., *The Lancet*; Feb 22, 1977; 349, 9051.

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

Formas de profármacos

Se relacionan a este aspecto las distintas formas precursoras o "profármacos" de los análogos de la presente invención. Puede ser deseable formular los compuestos de la presente invención como una especie química que por sí misma no es un antagonista de la hormona concentradora de melamina como se describe en la presente, pero en cambio son formas de los presentes análogos los cuales cuando se suministran a un humano o animal inferior experimentarán una reacción química catalizada por la función normal del cuerpo, entre otras las enzimas presentes en el estómago, el suero sanguíneo; dicha reacción química libera el análogo original. El término "profármaco" se refiere a estas especies que se convierten en vivo al compuesto farmacéutico activo.

Los profármacos de la presente invención pueden tener cualquier forma adecuada para el formulador, por ejemplo los ésteres son formas comunes de profármacos. En el presente caso, sin embargo, el profármaco puede existir necesariamente en una forma donde un enlace covalente se divide por la acción de una enzima presente en el lugar del blanco. Por ejemplo un enlace covalente C-C se puede dividir selectivamente por una o más enzimas en dicho lugar del blanco, y por lo tanto, se puede utilizar un profármaco en una forma diferente a un precursor fácilmente hidrolizable, entre ellos ésteres, amidas, y lo similar.

Para los fines de la presente invención, el término "profármaco farmacéuticamente aceptable" se define aquí como un "antagonista de la hormona modificadora de melanina modificada a fin de ser transformada in vivo en la forma terapéuticamente activa, sea por medio de una sola o múltiples transformaciones biológicas cuando está en contacto con los tejidos de humanos o mamíferos a los que el profármaco ha sido administrado, y sin toxicidad, irritación o respuesta alérgica excesiva, y lograr el resultado deseado".

Una descripción detallada de los derivados de profármacos se pueden encontrar en las siguientes referencias que se incluyen en el presente documento:

- a) *Design of Prodrugs (Diseño de profármacos)*, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- b) *Methods in Enzymology (Métodos en Enzimología)*, 42: 309-396, editado por K. Widder y col. (Academic Press, 1985);
- c) *A Textbook of Drug Design y Development (Un manual de diseño y desarrollo de fármacos)*, editado por Krosggaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5, "Design y Application of Prodrugs" (Diseño y aplicación de profármacos). By H. Bundgaard, 113-191 (1991);
- d) *Advance Drug Delivery Reviews (Revisión de suministro de fármacos avanzados)*, H. Bundgaard, 8, 1-38 (1992);

e) *Chem Pharm Bull*, N. Kakeya y col., 32, 692
(1984).

FORMULACIONES

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

- a) Una cantidad eficaz de una o más 6,7-dihidro-
10 5H-pirazolo[1,2a]pirazol-1-onas y derivados
de éstas según la presente invención, que son
eficaces para inhibir la liberación de las
citocinas inflamatorias; y
- b) uno o más excipientes farmacéuticamente
15 aceptables.

Para los 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
20 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
25 también como medio para lograr la absorción eficaz en el
recipiente del ingrediente activo. Un excipiente puede
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 en el estómago. El
5 formulador también puede aprovechar el hecho de que los compuestos de la presente invención son mejores en cuanto a potencia celular, propiedades farmacocinéticas y también tienen una mejor biodisponibilidad por vía oral.

La presente invención también se refiere a
10 composiciones o formulaciones que contienen una forma precursora o "profármaco" de los compuestos inhibidores de liberación de citocinas inflamatorias según la presente invención. Para propósitos de la presente invención, como se refiere al tema de entidades químicas que son
15 convertidas in vivo a 6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2a]-pirazol-1-onas, los términos "profármaco", "derivado", y "precursor" se consideran que son intercambiables y representan el mismo concepto. En general, estas composiciones de la presente invención que contienen
20 precursores están constituidas por:

- a) Una cantidad eficaz de uno o más derivados o profármaco de 6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2a]pirazol-1-onas según la presente invención que actúa para liberar in
25 vivo el análogo correspondiente que es eficaz para inhibir la liberación de las citocinas inflamatorias; y

b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La presente invención se refiere además a composiciones o formulaciones que comprenden los compuestos
5 inhibidores de la liberación de las citocinas inflamatorias según la presente invención, las cuales son eficaces en proveer analgesia. En general, las composiciones de la presente invención están constituidas por:

- a) Una cantidad eficaz de una o más 6,7-dihidro-
10 5H-pirazolo[1,2a]pirazol-1-onas son derivados o profármacos de éstas según la presente invención, las cuales son eficaces para inhibir la liberación de las citocinas inflamatorias;
- b) una cantidad eficaz de uno o más compuestos
15 que tienen propiedades analgésicas; y
- c) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los siguientes son ejemplos no limitantes de
20 compuestos que tienen propiedades analgésicas o compuestos que son eficaces para proveer alivio del dolor y que pueden combinarse adecuadamente con los compuestos de la presente invención:

Acetaminofeno, aspirina, difunisal, dipirona,
25 ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, fenbufeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, indometacina, ketorolaco, diclofenaco, floctafenina, piroxicamo, celecoxib, y rofecoxib.

Los siguientes son ejemplos no limitantes de ingredientes agregados, los cuales pueden combinarse con los compuestos de la presente invención: cafeína, anfetaminas compatibles, antihistaminas compatibles, 5 antidepresivos compatibles.

Además, los analgésicos narcóticos opioides pueden combinarse para formar composiciones farmacéuticas para formar composiciones farmacéuticas, por ejemplo oxicodona (Percadan, Percacet, Oxycontin, Tylox), 10 petidina/meperidina (Demerol), metadona (Physeptone, Dolophine), levorfanol (Dromoran, Levodromoran), hidromorfona (Dilaudid), y buprenorfina (Temgesic).

El término "cantidad eficaz" se define en la presente como una cantidad que logra el resultado 15 farmacéutico deseado pero que también está dentro del campo de las prácticas médicas seguras. Por ejemplo desde hace mucho tiempo se conoce que el uso de algunos compuestos farmacéuticamente activos, entre ellos los opiáceos, puede conducir a dependencia física o 20 psicológica. La cantidad que contiene las composiciones de la presente invención puede ser de cantidades variantes dependiendo del ingrediente activo, en nivel de actividad del ingrediente activo, y los hábitos y prácticas como ha sido establecido por vía de pruebas o aquellas que han 25 sido aceptadas desde hace tiempo en la práctica médica.

El formulador comprenderá que los excipientes se usan principalmente para suministrar un producto

farmacéutico seguro, estable y funcional y que no sólo funcionan como una porción del portador total, sino también como medio para lograr la absorción eficaz en el recipiente del ingrediente activo. Un excipiente puede
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 en el estómago. El
10 formulador también puede aprovechar el hecho de que los compuestos de la presente invención son mejores en cuanto a potencia celular, propiedades farmacocinéticas y también tienen una mejor biodisponibilidad por vía oral.

15 MÉTODO DE USO

La presente invención también se refiere a un método para controlar el nivel de una o más citocinas inductoras de inflamación, entre ellos la interleucina-1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), la
20 interleucina-6 (IL-6) y la interleucina-8 (IL-8), y de ese modo controlar, mediar, o reducir los trastornos afectados por los niveles de citocinas inflamatorias extracelulares. El presente método incluye la etapa que comprende administrar a un humano o un mamífero superior
25 una cantidad eficaz de una composición que contiene uno o más inhibidores de citocinas inflamatorias según la presente invención.

Debido a que los inhibidores de citocinas inflamatorias de la presente invención se pueden suministrar de tal forma que lleguen a más de un sitio de control, más de un trastorno se pueden modular al mismo tiempo. Ejemplos no limitantes 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 osteoartritis, artritis reumatoide, diabetes e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Además, se ha determinado ahora sorprendentemente que los análogos (compuestos) de la presente invención son capaces de proveer analgesia en humanos y mamíferos superiores. De este modo, la presente invención se refiere a un método para proveer analgesia y/o alivio del dolor a humanos o mamíferos superiores, el cual comprende el paso de administrar a dicho humano o mamífero superior una cantidad eficaz de una 6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2a]pirazol-1-ona descrita anteriormente.

La presente invención comprende además un método para proveer analgesia y/o alivio del dolor a humanos o mamíferos superiores, el cual comprende el paso de administrar a dicho humano o mamífero superior una composición farmacéutica que comprende:

- a) Una cantidad eficaz de una o más 6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2a]pirazol-1-onas y derivados de éstas según la presente invención, las

cuales son eficaces para inhibir la liberación de las citocinas inflamatorias;

b) una cantidad eficaz de uno o más compuestos que tienen propiedades analgésicas; y

5 c) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

El tercer aspecto de los métodos de la presente invención se refiere a reducir la psoriasis en humanos y mamíferos superiores; dicho método comprende el paso de
10 administrar a un humano o mamífero superior una cantidad eficaz de una 6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2a]pirazol-1-ona según la presente invención. Ha sido bien establecido que el control de la actividad de la citocina está relacionada directamente a la formación de psoriasis y la
15 inhibición de esta actividad se puede utilizar como una terapia para controlar esta condición. Por ejemplo ver:

Lamotalos J., y col., "Novel Biological Immunotherapies for Psoriasis" (Nuevas Inmunoterapias biológicas para la psoriasis). *Expert Opinion*
20 *Investigative Drugs*; (2003); 12, 1111-1121.

La presente invención comprende un método para controlar la liberación extracelular de las citocinas de ciclooxigenasa-2 (COX-2) en humanos y mamíferos superiores; dicho método comprende el paso de administrar
25 a dichos humanos o mamíferos superiores una o más 6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2a]pirazol-1-onas y derivados de éstas según la presente invención.

La presente invención comprende un método para controlar la liberación extracelular del factor de necrosis tumoral alfa ($\text{TNF-}\alpha$), en humanos y mamíferos superiores; dicho método comprende el paso de administrar
5 a dichos humanos o mamíferos superiores una o más 6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2a]pirazol-1-onas y derivados de éstas según la presente invención.

La presente invención comprende un método para controlar una enfermedad o estado de enfermedad en
10 humanos o mamíferos superiores; dicha enfermedad o estado de enfermedad se escoge de falla cardiaca congestiva; hipertensión; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y síndrome de shock séptico; tuberculosis, insuficiencia respiratorio en adultos, y asma;
15 aterosclerosis; degeneración muscular y enfermedad periodontal; caquexia, síndrome de Reiter, gota, sinovitis aguda, anorexia, bulimia nerviosa; fiebre, malestar, mialgia y dolores de cabeza; dicho método comprende el paso de administrar a dichos humanos o
20 mamíferos superiores una o más 6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2a]pirazol-1-onas y derivados de éstas según la presente invención.

La presente invención comprende un método para la prevención de niveles plasmáticos de citocinas
25 inflamatorias en humanos o mamíferos superiores en donde dichas citocinas se seleccionan de $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, y IL-6 , controlando o tratando de ese modo la falla cardiaca

congestiva en humanos o mamíferos superiores; dicho método comprende el paso de administrar a dichos humanos o mamíferos superiores una o más 6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2a]pirazol-1-onas y derivados de éstas según la presente invención.

La presente invención comprende un método para tratar la enfermedad de Crohn o aliviar los síntomas de ésta en humanos controlando la liberación extracelular de citocinas; dicho método comprende el paso de administrar a dichos humanos una o más 6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2a]pirazol-1-onas y derivados de éstas según la presente invención.

La presente invención también comprende un método para tratar la psoriasis en humanos, el cual comprende el paso de administrar a dicho humano una composición farmacéutica que comprende:

- a) Una cantidad eficaz de una o más 6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2a]pirazol-1-onas y derivados de éstas según la presente invención, la cuales son eficaces para inhibir y/o controlar la liberación de citocinas inflamatorias y de ese modo, controlar la psoriasis; y
- b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Para propósitos de la presente invención, el término "una cantidad eficaz" en cuanto se refiere a la cantidad de una o más 6,7-dihidro-5H-

pirazolo[1,2a]pirazol-1-onas suministradas a un paciente que necesita tratamiento se define en la presente como "una cantidad de un compuesto farmacéuticamente activo que produce el alivio de los síntomas o la supresión de la actividad de la citocina como se mide directamente, por ejemplo mediante una prueba o procedimiento de laboratorio, o indirectamente, por ejemplo por la capacidad del paciente de no experimentar síntomas no deseados de enfermedad o estado de enfermedad". Dichos síntomas dependen necesariamente de uno o más factores, entre ellos el nivel de actividad de la citocina, la edad del paciente, el grado de avance de la enfermedad, otras enfermedades o estados de enfermedad presentes, el resultado esperado (la curación completa en una enfermedad crónica o el alivio temporal como en una condición aguda de la enfermedad). Se reconoce que las composiciones de la presente invención se pueden suministrar en varias dosificaciones, y por lo tanto, la cantidad eficaz se puede determinar en base a cada paciente, si es necesario.

20

PROCEDIMIENTOS

La eficacia de los compuestos de la presente invención se puede evaluar, por ejemplo, mediante una medición de las constantes de inhibición de citoquinas, K_1 , y los valores IC_{50} se pueden obtener por cualquier método seleccionado por el formulador.

Ejemplos no restrictivos de formas adecuadas de evaluación incluyen:

- i) UV-visible substrate enzyme assay (Análisis enzimático de sustratos por radiación UV-visible) según lo describe L. Al Reiter, *Int. J. Peptide Protein Res.*, 43: 87-96 (1994).
- ii) Fluorescent substrate enzyme assay (Análisis enzimático de sustratos fluorescentes) según lo describe Thornberry y col. en *Nature (Naturaleza)*, 356: 768-774 (1992).
- iii) Análisis de células mononucleares de sangre periférica según se describe en la patente de los EE.UU. núm. 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 como referencia.

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

- i) K. M. Mohler y col., "Protección Against a Lethal Dose of Endotoxin by an Inhibitor of Tumour Necrosis Factor Processing" (Protección contra una dosis letal de endotoxina por un inhibidor del proceso de

factor de necrosis tumoral), Nature (Naturaleza), 370: 218-220 (1994).

ii) Patente de los EE.UU. núm. 6.p297.381 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 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 sulfoxido de dimetilo y después se diluyen en medio de cultivo RPMI 1640 a una concentración 2 veces mayor que la concentración final de ensayo deseada. Se adicionan células THP.1 confluentes (2×10^6 células/ml, conc. final; American Type Culture Company, Rockville, Md.) a placas de cultivo de polipropileno de fondo redondo de 96 pozos (Costar 3790; estériles) que contienen 125 μ l del compuesto de prueba (doble concentrado) o vehículo DMSO

(controles, blancos). La concentración de disulfóxido de dimetilo no deberá exceder de 0,2 % final. La mezcla celular se deja preincubar durante 30 minutos a 37 °C, 5 % CO₂ antes de estimular con el lipopolisacárido (LPS, 1 µg/ml final; Sigma L-2630, de serotipo E. coli 0111.B4; almacenado como 1 mg/ml de materia prima en un vehículo de H₂O diluido cribado por endotoxina a -80 °C). Los blancos (no estimulados) reciben el vehículo de H₂O; el volumen final de incubación es 250 µl. La incubación (4 horas) se lleva a cabo en la forma que ya se describió anteriormente. El análisis se termina al centrifugar las placas 5 minutos a temperatura ambiente, 167,5 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.

Se ha determinado que los compuestos de la presente invención son sorprendentemente eficaces para proveer analgesia, o de otro modo aliviar el dolor en humanos o mamíferos superiores. Un medio conveniente para evaluar el dolor y para medir la cantidad eficaz de compuesto(s) necesarios para lograr analgesia y por lo tanto proveer un medio para determinar la cantidad de compuesto(s) que comprende una composición farmacéutica

de la presente invención y la cantidad de compuesto(s) necesario para uso en los métodos descritos en la presente, es el modelo de hiperalgesia térmica en ratas, tal como se describe más adelante.

5 El modelo de hiperalgesia térmica en ratas, es decir "Hargreaves Method" [Hargreaves, K., y col., Pain, (1988), 32:77-88], se usa para determinar el nivel en que la administración sistémica de compuestos de prueba atenúan la respuesta de hiperalgesia posterior a una
10 inyección intraplantar de carragenina.

Método de prueba de analgesia:

Se usan ratas macho Sprague-Dawley que pesan 100-150 g, alojadas dos por jaula de caja de zapatos en
15 recintos higiénicos ventilados para animales, con temperatura y humedad controlados y ciclos de luz regular. Comida para roedores y agua fueron administradas libremente. Los animales fueron aclimatados durante una semana antes de ser utilizados.
20 Todos los animales fueron utilizados en conformidad con las pautas del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos para el cuidado compasivo.

En el primer día del estudio, cada animal fue aclimatado al equipo de prueba y se registran los
25 valores iniciales de latencia de retiro de la pata (PWL) a una fuente de calor radiante. El siguiente día, los animales fueron dosificados por vía oral con el vehículo

o el compuesto de prueba. Treinta minutos después, cada animal recibió una inyección intraplantar de 0,01 ml de carragenina (solución al 1,2 %, peso/volumen) en la parte trasera izquierda. Cuatro horas después de la
5 inyección de carragenina, los animales fueron retornados al equipo de prueba para determinar el PWL de la pata inflamada. Los animales luego fueron sacrificados con una sobredosis de dióxido de carbono.

Análisis estadístico de los datos: se calcula
10 el cambio desde antes a después del PWL para cada animal. La comparación estadística entre los grupos de tratamiento en estos dos puntos de extremo se realizan por vía de un modelo ANCOVA con términos de tratamiento, así como mediciones antes del tratamiento como
15 covariante de los valores iniciales.

La parte relevante de todos los documentos citados en la sección "Descripción detallada de la invención" se incorporan, como referencia en la presente y no debe interpretarse que la cita de dichos documentos es
20 la admisión de que conforman la industria anterior con respecto de la presente invención.

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

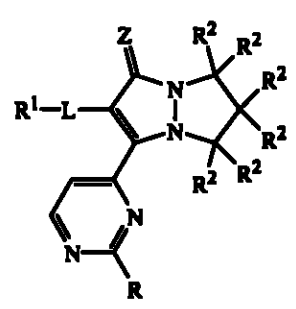
000179
179

reivindicaciones anexas todos los cambios y
modificaciones dentro del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

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

10



Caracterizado porque R es:

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

15

R^3 es alquilo de C_1-C_4 sustituido o no sustituido, carbocíclico sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido, arilo o alquilenarilo sustituido o no sustituido, heteroarilo o alquilenoheteroarilo sustituido o no sustituido; el índice k es de 0 a 5;

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

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

25

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

CON(R⁷)₂; alquilo sustituido o no sustituido C₁-C₄,
 heterociclo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o
 no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; R⁷
 es hidrógeno, un catión hidrosoluble, alquilo C₁-C₄ o arilo
 5 sustituido o no sustituido; el índice m es de 0 a 5;

R¹ es:

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

L es un grupo de enlace seleccionado de:

- 10 i) $-[C(R^{12})_2]_n-$;
- ii) $-[C(R^{12})_2]_nNR^{12}[C(R^{12})_2]_n-$; y
- iii) $-[C(R^{12})_2]_nO[C(R^{12})_2]_n-$;

R¹² es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, y mezclas de éstos; o dos
 unidades R¹² se pueden tomar juntas para formar una unidad
 15 carbonilo; el índice n es una unidad de 0 a 2;

cada unidad R² se escoge independientemente de:

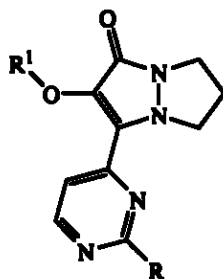
- a) Hidrógeno;
- b) $-(CH_2)_jO(CH_2)_jR^8$;
- c) $-(CH_2)_jNR^{9a}R^{9b}$;
- 20 d) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$;
- e) $-(CH_2)_jOCO_2R^{10}$
- f) $-(CH_2)_jCON(R^{10})_2$;
- g) $-(CH_2)_jOCON(R^{10})_2$;
- h) dos unidades R² se pueden unir entre sí para
 25 formar una unidad carbonilo;
- i) y mezclas de éstos;

cada R^a , R^{9a} , R^{9b} , y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , y mezclas de éstos; R^{9a} y R^{9b} se pueden tomar juntas para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprende de 3 a 7 átomos; dos
5 unidades de R^{10} se pueden tomar juntas para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprende de 3 a 7 átomos; j es un índice de 0 a 5;
Z es O, S, NR^{11} o NOR^{11} ; R^{11} es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 .

2. Un compuesto de conformidad con la
10 reivindicación 1, caracterizado además porque R se escoge de 2-metil-2-hidroxi-1-(S)-metilpropilamina, 1-(S)-metilbencilamina, 2-metoxi-1-(S)-metiletilamina, 2-metil-2-ciano-1-(S)-metilpropilamina, 2-metil-2-hidroxi-1-(R)-metilpropilamina, 1-(R)-metilbencilamina, 2-metoxi-1-(R)-
15 metiletilamina, 2-metil-2-ciano-1-(R)-metilpropilamina, piran-4-ilamino, piperidin-4-ilamino, piridin-2-ilamino, piridin-3-ilamino, piridin-4-ilamino, pirimidin-2-ilamino, pirimidin-4-ilamino, y pirimidin-5-ilamino.

3. Un compuesto de conformidad con la
20 reivindicación 1 ó 2, caracterizado además porque R^1 se escoge de 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2,6-dimetilfenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, y 2,6-difluorofenilo.

25 4. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



5

5. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque R es una unidad que tiene la fórmula $-OR^3$ y R^3 se arilo sustituido o no sustituido.

10

6. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 4 ó 5, caracterizado además porque R^3 se escoge defenoxi, 2-fluorofenoxi, 3-fluorofenoxi, 4-fluorofenoxi, 2,4-difluorofenoxi, 3-trifluorometilfenoxi, 4-trifluorometilfenoxi, 2,4-trifluorometil fenoxi, 2-

15

metilfenoxi, 3-metil-fenoxi, 4-metilfenoxi, 2,4-dimetilfenoxi, 2-cianofenoxi, 3-cianofenoxi, 4-cianofenoxi, 4-etilfenoxi, (2-metoxi)fenoxi, (3-metoxi)fenoxi, (4-metoxi)fenoxi, 3-[(N-acetil)amino]fenoxi, y 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo.

20

7. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4-6, caracterizado además porque R es una unidad que tiene la fórmula $-OR^3$ y R^3 se escoge de pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-aminopirimidin-4-ilo.

25

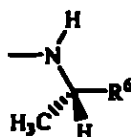
8. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4-7, caracterizado además porque R

es una unidad que tiene la fórmula $-OR^3$ y R^3 es alquilo C_1-C_4 lineal, ramificado, o cíclico, sustituido o no sustituido.

9. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4-8, caracterizado además porque R^3 se escoge de 2-metoxietilo, o (S)-1-metil-3-metoxipropilo.

10. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4-9, caracterizado además porque R es una unidad que tiene la fórmula:

10



caracterizado además porque R^6 is fenilo sustituido o no sustituido.

15 11. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4-10, caracterizado además porque R se escoge de (S)-1-metil-1-fenilmetilamino, (S)-1-metil-1-(4-fluorofenil)metilamino, (S)-1-metil-1-(4-metilfenil)metilamino, (S)-1-metil-1-(4-metoxifenil)metilamino, (S)-1-metil-1-(2-aminofenil)metilamino, y (S)-1-metil-1-(4-aminofenil)metilamino.

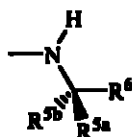
12. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4-11, caracterizado además porque R se escoge de (S)-1-metil-1-(piridin-2-il)metilamino, (S)-1-metil-1-(piridin-3-il)metilamino, (S)-1-metil-1-(piridin-4-

il)metilamino, (S)-1-metil-1-(furan-2-il)metilamino, y (S)-1-metil-1-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il)metilamino.

13. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4-12, caracterizado además porque R se escoge de (S)-1-metilpropilamino o (S)-1-metil-2-(metoxi)etilamino.

14. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque R tiene la fórmula:

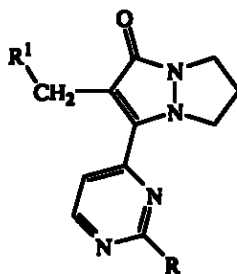
10



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

15 15. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado además porque R se escoge de 1,1-dimetiletilamina, 1,1-dimetilbencilamina, (S)-1-metil-2-hidroxi-2-metilpropilamina, (S)-1-metil-2-hidroxi-2-metilbutilamina, bencilamino, (2-aminofenil)metilamino; (4-fluorofenil)metilamino, (4-metoxifenil)metilamino; (4-propanosulfonilfenil)metilamino, (2-metilfenil)metilamino; (3-metilfenil)-metilamino; y (4-metilfenil)metilamino.

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



5

17. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque R es una unidad que tiene la fórmula $-OR^3$ y R^3 es arilo sustituido o no sustituido.

10 18. Un compuesto de conformidad con la reivindicaciones 16 ó 17, caracterizado además porque R^3 se escoge de fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2,4-trifluorometilfenilo, 2-
15 metilfenilo, 3-metil-fenilo, 4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 4-etilfenilo, (2-metoxi)fenilo, (3-metoxi)fenilo, (4-metoxi)fenilo, 3-[(N-acetil)amino]fenilo, y 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo.

20 19. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16-18, caracterizado además porque R es una unidad que tiene la fórmula $-OR^3$ y R^3 se escoge de pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-aminopirimidin-4-ilo.

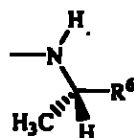
25 20. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16-19, caracterizado además porque R es una unidad que tiene la fórmula $-OR^3$ y R^3 es

alquilo C₁-C₄ lineal, ramificado, o cíclico, sustituido o no sustituido.

21. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16-20, caracterizado además porque R³ se escoge de 2-metoxietilo, o (S)-1-metil-3-metoxipropilo.

22. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16-21, caracterizado además porque R es una unidad que tiene la fórmula:

10



caracterizado además porque R⁶ is fenilo sustituido o no sustituido.

23. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16-22, caracterizado además porque R se escoge de (S)-1-metil-1-fenilmetilamino, (S)-1-metil-1-(4-fluorofenil)metilamino, (S)-1-metil-1-(4-metilfenil)metilamino, (S)-1-metil-1-(4-metoxifenil)metilamino, (S)-1-metil-1-(2-aminofenil)metilamino, y (S)-1-metil-1-(4-aminofenil)metilamino.

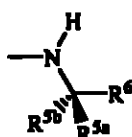
24. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16-23, caracterizado además porque R se escoge de (S)-1-metil-1-(piridin-2-il)metilamino, (S)-1-metil-1-(piridin-3-il)metilamino, (S)-1-metil-1-(piridin-

4-il)metilamino, (S)-1-metil-1-(furan-2-il)metilamino, y
(S)-1-metil-1-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il)metilamino.

25. Un compuesto de conformidad con cualquiera
de las reivindicaciones 16-24, caracterizado además
5 porque R se escoge de (S)-1-metilpropilamino o (S)-1-
metil-2-(metoxi)etilamino.

26. Un compuesto de conformidad con cualquiera
de las reivindicaciones 16-26, caracterizado además
porque R tiene la fórmula:

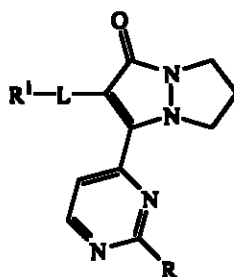
10



y la estereoquímica que se indica cuando R^{5a}, R^{5b} y R⁶ no
15 son iguales.

27. Un compuesto de conformidad con cualquiera
de las reivindicaciones 16-27, caracterizado además porque
R se escoge de 1,1-dimetiletetilamina, 1,1-
dimetilbencilamina, (S)-1-metil-2-hidroxi-2-
20 metilpropilamina, (S)-1-metil-2-hidroxi-2-metilbutilamina,
bencilamino, (2-aminofenil)metilamino; (4-
fluorofenil)metilamino, (4-metoxifenil)metilamino; (4-
propanosulfonilfenil)metilamino, (2-metilfenil)metilamino;
(3-metilfenil)-metilamino; y (4-metilfenil)metilamino.

25 28. Un compuesto de conformidad con la
reivindicación 1, que tiene la fórmula:



5

caracterizado además porque L se escoge de-CH₂NHC(O) -, -NHC(O) -, y -C(O) -.

29. Un compuesto seleccionado de:

(S) -3- [2- (2-metoxi-1-metil-etilamino) -pirimidin-
10 4-il] -2-o-toliloxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo [1,2-a]pirazol-1-ona;

(S) -3- [2- (2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino) -
pirimidin-4-il] -2-o-toliloxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo [1,2-a]pirazol-1-ona;

15 (S) -3- [2- (tetrahidro-piran-4-ilamino) -
pirimidin-4-il] -2-o-toliloxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo [1,2-a]pirazol-1-ona;

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

20 3- [2- (2,6-diclorofenilamino) -pirimidin-4-il] -2-o-toliloxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo [1,2-a]pirazol-1-ona;

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

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

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

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

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

10 (S)-2-(2-clorobencil)-3-[2-(2-hidroxi-1,2-
dimetilpropilamino)-pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-
pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona;

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

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

2-(2-clorobencil)-3-[2-(tetrahidro-piran-4-
20 ilamino)-pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-
a]pirazol-1-ona;

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

2-clorobencilamida del ácido 1-Oxo-3-(2-fenoxi-
25 pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-
2-carboxílico;

(2-clorofenil)-amida del ácido 1-Oxo-3-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-2-carboxílico;

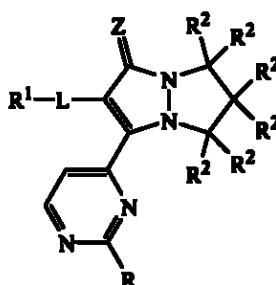
2-(2-clorobencil)-3-[2-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona;

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

2-(2-clorobencil)-3-[2-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona.

30. Una composición que comprende:

Una o más pirazolonas bicíclicas incluyendo todas las formas enantioméricas y diastereoméricas y las sales farmacéuticamente aceptables de éstas, dicho compuesto tiene la fórmula:



20

caracterizado además porque R es:

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

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

R^3 es alquilo de C_1 - C_4 sustituido o no sustituido, carbocíclico sustituido o no sustituido, heterocíclico

sustituido o no sustituido, arilo o alquilenarilo
sustituido o no sustituido, heteroarilo o
alquilenoheteroarilo sustituido o no sustituido; el
índice k es de 0 a 5;

5 cada R^{4a} y R^{4b} es independientemente:

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

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

R^1 es:

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

L es un grupo de enlace seleccionado de:

- 20
- i) $-[C(R^{12})_2]_n-$;
 - ii) $-[C(R^{12})_2]_nNR^{12}[C(R^{12})_2]_n-$; y
 - iii) $-[C(R^{12})_2]_nO[C(R^{12})_2]_n-$;

R^{12} es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , y mezclas de éstos; o dos
unidades R^{12} se pueden tomar juntas para formar una unidad
25 carbonilo; el índice n es una unidad de 0 a 2;

cada unidad R^2 se escoge independientemente de:

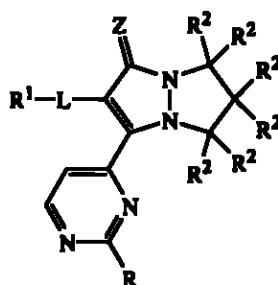
- a) Hidrógeno;

- b) $-(CH_2)_jO(CH_2)_jR^8$;
 c) $-(CH_2)_jNR^{9a}R^{9b}$;
 d) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$;
 e) $-(CH_2)_jOCO_2R^{10}$;
 5 f) $-(CH_2)_jCON(R^{10})_2$;
 g) $-(CH_2)_jOCON(R^{10})_2$;
 h) dos unidades R^2 se pueden unir entre sí para formar una unidad carbonilo;
 i) y mezclas de éstos;
- 10 cada R^8 , R^{9a} , R^{9b} , y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , y mezclas de éstos; R^{9a} y R^{9b} se pueden tomar juntas para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprende de 3 a 7 átomos; dos unidades de R^{10} se pueden tomar juntas para
- 15 formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprende de 3 a 7 átomos; j es un índice de 0 a 5;
 Z es O, S, NR^{11} o NOR^{11} ; R^{11} es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 .

31. Una composición farmacéutica que comprende:

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

25



5

caracterizado además porque R es:

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

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

R^3 es alquilo de C_1 - C_4 sustituido o no
 10 sustituido, carbocíclico sustituido o no
 sustituido, heterocíclico sustituido o no
 sustituido, arilo o alquilenarilo sustituido
 o no sustituido, heteroarilo o
 alquilenoheteroarilo sustituido o no
 15 sustituido; el índice k es de 0 a 5;

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

a) Hidrógeno; o

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

cada R^{5a} y R^{5b} es independientemente hidrógeno,
 20 $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; alquilo C_1 - C_4
 lineal, ramificado o cíclico y mezclas de
 éstos; R^6 es hidrógeno, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$,
 $-CON(R^7)_2$; alquilo sustituido o no sustituido
 C_1 - C_4 , heterociclo sustituido o no
 25 sustituido, arilo sustituido o no sustituido
 o heteroarilo sustituido o no sustituido; R^7
 es hidrógeno, un catión hidrosoluble, alquilo

C₁-C₄ o arilo sustituido o no sustituido; el índice m es de 0 a 5;

R¹ es:

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

L es un grupo de enlace seleccionado de:

- i) $-[C(R^{12})_2]_n-$;
- ii) $-[C(R^{12})_2]_nNR^{12}[C(R^{12})_2]_n-$; y
- iii) $-[C(R^{12})_2]_nO[C(R^{12})_2]_n-$;

R¹² es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, y mezclas de éstos; o dos unidades R¹² se pueden tomar juntas para formar una unidad carbonilo; el índice n es una unidad de 0 a 2;

cada unidad R² se escoge independientemente de:

- a) Hidrógeno;
- b) $-(CH_2)_jO(CH_2)_jR^8$;
- c) $-(CH_2)_jNR^{9a}R^{9b}$;
- d) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$;
- e) $-(CH_2)_jOCO_2R^{10}$;
- f) $-(CH_2)_jCON(R^{10})_2$;
- g) $-(CH_2)_jOCON(R^{10})_2$;
- h) dos unidades R² se pueden unir entre sí para formar una unidad carbonilo;
- i) y mezclas de éstos;

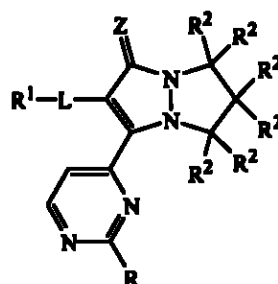
cada R⁸, R^{9a}, R^{9b}, y R¹⁰ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-

5 C_4 , y mezclas de éstos; R^{9a} y R^{9b} se pueden tomar juntas para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprende de 3 a 7 átomos; dos unidades de R^{10} se pueden tomar juntas para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprende de 3 a 7 átomos; j es un índice de 0 a 5; Z es O, S, NR^{11} o NOR^{11} ; R^{11} es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ; y

10 b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

32. Un método para controlar la liberación extracelular de las citocinas de cicloxigenasa-2 (COX-2) en humanos y mamíferos superiores; el método comprende el paso
15 de administrar a dichos humanos o mamíferos superiores una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos, incluyendo todas las formas enantioméricas y diastereoméricas y las sales farmacéuticamente aceptables de éstas, que tiene la fórmula:

20



25

caracterizado además porque R es:

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

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

R^3 es alquilo de C_1-C_4 sustituido o no sustituido, carbocíclico sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido, arilo o alquilenarilo
5 sustituido o no sustituido, heteroarilo o alquilenoheteroarilo sustituido o no sustituido; el índice k es de 0 a 5;

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

a) Hidrógeno; o

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

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

R^1 es:

20 a) Arilo sustituido o no sustituido; o

b) heteroarilo sustituido o no sustituido;

L es un grupo de enlace seleccionado de:

i) $-[C(R^{12})_2]_n-$;

ii) $-[C(R^{12})_2]_nNR^{12}[C(R^{12})_2]_n-$; y

25 iii) $-[C(R^{12})_2]_nO[C(R^{12})_2]_n-$;

R^{12} es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , y mezclas de éstos; o dos unidades R^{12} se pueden tomar juntas para formar una unidad carbonilo; el índice n es una unidad de 0 a 2; cada unidad R^2 se escoge independientemente de:

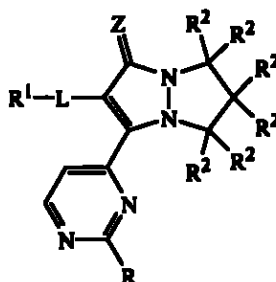
- 5 a) Hidrógeno;
- b) $-(CH_2)_jO(CH_2)_jR^8$;
- c) $-(CH_2)_jNR^{9a}R^{9b}$;
- d) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$;
- e) $-(CH_2)_jOCO_2R^{10}$
- 10 f) $-(CH_2)_jCON(R^{10})_2$;
- g) $-(CH_2)_jOCON(R^{10})_2$;
- h) dos unidades R^2 se pueden unir entre sí para formar una unidad carbonilo;
- i) y mezclas de éstos;
- 15 cada R^8 , R^{9a} , R^{9b} , y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , y mezclas de éstos; R^{9a} y R^{9b} se pueden tomar juntas para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprende de 3 a 7 átomos; dos unidades de R^{10} se pueden tomar juntas para formar un
- 20 anillo carbocíclico o heterocíclico que comprende de 3 a 7 átomos; j es un índice de 0 a 5;
- Z es O, S, NR^{11} o NOR^{11} ; R^{11} es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 .

33. Un método para controlar la liberación extracelular del factor de necrosis tumoral alfa ($TNF-\alpha$)

25 en humanos y mamíferos superiores; el método comprende el paso de administrar a los humanos o mamíferos superiores una composición farmacéutica que comprende uno o más de

los compuestos, incluyendo todas las formas enantioméricas y diastereoméricas y las sales farmacéuticamente aceptables de éstas, que tiene la fórmula:

5



10 caracterizado además porque R es:

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

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

R^3 es alquilo de C_1 - C_4 sustituido o no sustituido, carbocíclico sustituido o no sustituido, heterocíclico
15 sustituido o no sustituido, arilo o alquilenarilo sustituido o no sustituido, heteroarilo o alquilenoheteroarilo sustituido o no sustituido; el índice k es de 0 a 5;

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

20 a) Hidrógeno; o

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

cada R^{5a} y R^{5b} es independientemente hidrógeno, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; alquilo C_1 - C_4 lineal, ramificado o cíclico y mezclas de éstos; R^6 es hidrógeno, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$;
25 alquilo sustituido o no sustituido C_1 - C_4 , heterociclo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; R^7

es hidrógeno, un catión hidrosoluble, alquilo C₁-C₄ o arilo sustituido o no sustituido; el índice m es de 0 a 5;

R¹ es:

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

L es un grupo de enlace seleccionado de:

- i) $-[C(R^{12})_2]_n-$;
 - ii) $-[C(R^{12})_2]_nNR^{12}[C(R^{12})_2]_n-$; y
 - iii) $-[C(R^{12})_2]_nO[C(R^{12})_2]_n-$;
- 10 R¹² es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, y mezclas de éstos; o dos unidades R¹² se pueden tomar juntas para formar una unidad carbonilo; el índice n es una unidad de 0 a 2;
- cada unidad R² se escoge independientemente de:

- a) Hidrógeno;
- 15 b) $-(CH_2)_jO(CH_2)_jR^8$;
- c) $-(CH_2)_jNR^{9a}R^{9b}$;
- d) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$;
- e) $-(CH_2)_jOCO_2R^{10}$;
- f) $-(CH_2)_jCON(R^{10})_2$;
- 20 g) $-(CH_2)_jOCON(R^{10})_2$;
- h) dos unidades R² se pueden unir entre sí para formar una unidad carbonilo;
- i) y mezclas de éstos;

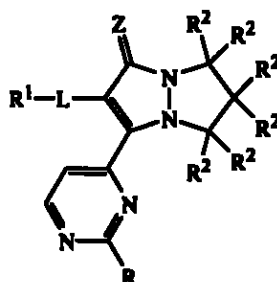
cada R⁸, R^{9a}, R^{9b}, y R¹⁰ se seleccionan independientemente

25 de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, y mezclas de éstos; R^{9a} y R^{9b} se pueden tomar juntas para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprende de 3 a 7 átomos; dos

unidades de R^{10} se pueden tomar juntas para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprende de 3 a 7 átomos; j es un índice de 0 a 5;

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

5 34. Un método para controlar una enfermedad o
estado de enfermedad en humanos o mamíferos superiores;
la enfermedad o estado de enfermedad se escoge de falla
cardiaca congestiva; hipertensión; enfermedad pulmonar
obstructiva crónica (COPD, por sus siglas en inglés) y
10 síndrome de shock séptico; tuberculosis, insuficiencia
respiratorio en adultos, y asma; aterosclerosis;
degeneración muscular y enfermedad periodontal;
caquexia, síndrome de Reiter, gota, sinovitis aguda,
anorexia, bulimia nerviosa; fiebre, malestar, mialgia y
15 dolores de cabeza; el método comprende el paso de
administrar a los humanos o mamíferos superiores una
composición farmacéutica que comprende uno o más de los
compuestos, incluyendo todas las formas enantioméricas y
diastereoméricas y las sales farmacéuticamente
20 aceptables de éstas, que tiene la fórmula:



caracterizado además porque R es:

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

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

R^3 es alquilo de C_1-C_4 sustituido o no sustituido, carbocíclico sustituido o no sustituido, heterocíclico
5 sustituido o no sustituido, arilo o alquilenarilo sustituido o no sustituido, heteroarilo o alquilenoheteroarilo sustituido o no sustituido; el índice k es de 0 a 5;

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

10 a) Hidrógeno; o

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

cada R^{5a} y R^{5b} es independientemente hidrógeno, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; alquilo C_1-C_4 lineal, ramificado o cíclico, y mezclas de éstos; R^6 es hidrógeno, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$,
15 $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; alquilo sustituido o no sustituido C_1-C_4 , heterociclo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; R^7 es hidrógeno, un catión hidrosoluble, alquilo C_1-C_4 o arilo sustituido o no sustituido; el índice m es de 0 a 5;

20 R^1 es:

a) Arilo sustituido o no sustituido; o

b) heteroarilo sustituido o no sustituido;

L es un grupo de enlace seleccionado de:

i) $-[C(R^{12})_2]_n-$;

25 ii) $-[C(R^{12})_2]_nNR^{12}[C(R^{12})_2]_n-$; y

iii) $-[C(R^{12})_2]_nO[C(R^{12})_2]_n-$;

R^{12} es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , y mezclas de éstos; o dos unidades R^{12} se pueden tomar juntas para formar una unidad carbonilo; el índice n es una unidad de 0 a 2; cada unidad R^2 se escoge independientemente de:

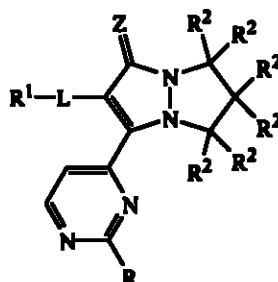
- 5 a) Hidrógeno;
- b) $-(CH_2)_jO(CH_2)_jR^8$;
- c) $-(CH_2)_jNR^{9a}R^{9b}$;
- d) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$;
- e) $-(CH_2)_jOCO_2R^{10}$
- 10 f) $-(CH_2)_jCON(R^{10})_2$;
- g) $-(CH_2)_jOCON(R^{10})_2$;
- h) dos unidades R^2 se pueden unir entre sí para formar una unidad carbonilo;
- i) y mezclas de éstos;
- 15 cada R^8 , R^{9a} , R^{9b} , y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , y mezclas de éstos; R^{9a} y R^{9b} se pueden tomar juntas para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprende de 3 a 7 átomos; dos unidades de R^{10} se pueden tomar juntas para formar un
- 20 anillo carbocíclico o heterocíclico que comprende de 3 a 7 átomos; j es un índice de 0 a 5;
- Z es O, S, NR^{11} o NOR^{11} ; R^{11} es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 .

35. Un método para la prevención de niveles plasmáticos de citocinas inflamatorias en humanos o

25 mamíferos superiores, caracterizado además porque las citocinas se seleccionan de $TNF-\alpha$, $IL-1\beta$, y $IL-6$, controlando o tratando de ese modo la falla cardiaca

congestiva en humanos o mamíferos superiores; el método comprende el paso de administrar a los humanos o mamíferos superiores una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos, incluyendo todas
 5 las formas enantioméricas y diastereoméricas y las sales farmacéuticamente aceptables de éstas, que tiene la fórmula:

10



caracterizado además porque R es:

15

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

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

R^3 es alquilo de C_1 - C_4 sustituido o no sustituido, carbocíclico sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido, arilo o alquilenarilo
 20 sustituido o no sustituido, heteroarilo o alquilenoheteroarilo sustituido o no sustituido; el índice k es de 0 a 5;

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

25

a) Hidrógeno; o

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

cada R^{5a} y R^{5b} es independientemente hidrógeno, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; alquilo C_1 - C_4 lineal, ramificado o cíclico

y mezclas de éstos; R^6 es hidrógeno, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; alquilo sustituido o no sustituido C_1-C_4 , heterociclo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; R^7 es hidrógeno, un catión hidrosoluble, alquilo C_1-C_4 o arilo sustituido o no sustituido; el índice m es de 0 a 5;

R^1 es:

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

10 L es un grupo de enlace seleccionado de:

- i) $-[C(R^{12})_2]_n-$;
- ii) $-[C(R^{12})_2]_nNR^{12}[C(R^{12})_2]_n-$; y
- iii) $-[C(R^{12})_2]_nO[C(R^{12})_2]_n-$;

R^{12} es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , y mezclas de éstos; o dos unidades R^{12} se pueden tomar juntas para formar una unidad carbonilo; el índice n es una unidad de 0 a 2;

cada unidad R^2 se escoge independientemente de:

- a) Hidrógeno;
- b) $-(CH_2)_jO(CH_2)_jR^8$;
- 20 c) $-(CH_2)_jNR^{9a}R^{9b}$;
- d) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$;
- e) $-(CH_2)_jOCO_2R^{10}$
- f) $-(CH_2)_jCON(R^{10})_2$;
- g) $-(CH_2)_jOCON(R^{10})_2$;

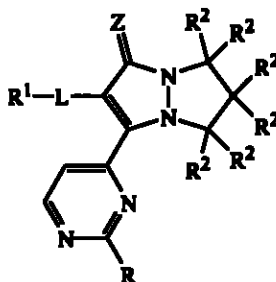
25 h) dos unidades R^2 se pueden unir entre sí para formar una unidad carbonilo;

i) y mezclas de éstos;

cada R^8 , R^{9a} , R^{9b} , y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , y mezclas de éstos; R^{9a} y R^{9b} se pueden tomar juntas para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprende de 3 a 7 átomos; dos unidades de R^{10} se pueden tomar juntas para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprende de 3 a 7 átomos; j es un índice de 0 a 5;

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

36. Un método para tratar la enfermedad de Crohn o aliviar los síntomas de ésta en humanos controlando la liberación extracelular de citocinas; el método comprende el paso de administrar a los humanos una composición farmacéutica que contiene uno o más de los compuestos, incluyendo todas las formas enantioméricas y diastereoméricas y las sales farmacéuticamente aceptables de éstas, que tiene la fórmula:



caracterizado además porque R es:

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

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

R^3 es alquilo de C_1-C_4 sustituido o no sustituido, carbocíclico sustituido o no sustituido, heterocíclico

sustituido o no sustituido, arilo o alquilenarilo
sustituido o no sustituido, heteroarilo o
alquilenoheteroarilo sustituido o no sustituido; el
índice k es de 0 a 5;

5 cada R^{4a} y R^{4b} es independientemente:

a) Hidrógeno; o

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

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

R^1 es:

a) Arilo sustituido o no sustituido; o

b) heteroarilo sustituido o no sustituido;

L es un grupo de enlace seleccionado de:

- 20 i) $-[C(R^{12})_2]_n-$;
ii) $-[C(R^{12})_2]_n NR^{12} [C(R^{12})_2]_n-$; and
iii) $-[C(R^{12})_2]_n O [C(R^{12})_2]_n-$;

R^{12} es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , y mezclas de éstos; o dos
unidades R^{12} se pueden tomar juntas para formar una unidad
25 carbonilo; el índice n es una unidad de 0 a 2;

cada unidad R^2 se escoge independientemente de:

a) Hidrógeno;

- b) $-(CH_2)_jO(CH_2)_jR^8$;
- c) $-(CH_2)_jNR^{9a}R^{9b}$;
- d) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$;
- e) $-(CH_2)_jOCO_2R^{10}$
- 5 f) $-(CH_2)_jCON(R^{10})_2$;
- g) $-(CH_2)_jOCON(R^{10})_2$;
- h) dos unidades R^2 se pueden unir entre sí para formar una unidad carbonilo;
- i) y mezclas de éstos;
- 10 cada R^8 , R^{9a} , R^{9b} , y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , y mezclas de éstos; R^{9a} y R^{9b} se pueden tomar juntas para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprende de 3 a 7 átomos; dos unidades de R^{10} se pueden tomar juntas para formar un
- 15 anillo carbocíclico o heterocíclico que comprende de 3 a 7 átomos; j es un índice de 0 a 5;
- Z es O, S, NR^{11} o NOR^{11} ; R^{11} es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 .

RESUMEN DE LA INVENCIONINHIBIDORES DE LAS CITOCINAS DE PIRAZOLONA
BICÍCLICA

5 La presente invención se refiere a 6,7-dihidro-
5H-pirazolo[1,2a]pirazol-1-onas, las cuales inhiben la
liberación extracelular de las citocinas inflamatorias
responsables de más de una enfermedad en el ser humano o
mamíferos superiores. La presente invención se refiere
10 además a composiciones que comprenden dichas 6,7-dihidro-
5H-pirazolo[1,2a]pirazol-1-onas y métodos para prevenir,
abatir, o de otro modo controlar las enzimas que se
entiende son los componentes activos responsables para
los estados de enfermedad descritos en la presente.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No
PCT/US2004/037264

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D487/04 A61K31/4162 A61P29/00

000210

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

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, EMBASE, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/024971 A (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 27 March 2003 (2003-03-27) claim 1	1-3, 30-36
X	WO 03/024970 A (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 27 March 2003 (2003-03-27) claim 1	1-3, 30-36
X	WO 03/080184 A (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 2 October 2003 (2003-10-02) page 22; example 2	1-3, 30-36
P, X	WO 2004/026878 A (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 1 April 2004 (2004-04-01) claim 1	1-3, 30-36
	-/-	-

☒ 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 claim or other special reason (see specification)

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

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

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

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

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

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 April 2005

Date of mailing of the international search report

19/05/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 16 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Steendijk, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/US2004/037264

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	CLARK MICHAEL P ET AL: "Development of orally bioavailable bicyclic pyrazolones as inhibitors of tumor necrosis factor- α production" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 47, no. 11, 20 May 2004 (2004-05-20), pages 2724-2727, XP002326778 ISSN: 0022-2623 tables 1,2	1-3, 30-36

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In
oral Application No
PCT/US2004/037264

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03024971 A	27-03-2003	AT 287887 T	15-02-2005
		BR 0212673 A	24-08-2004
		BR 0212716 A	03-08-2004
		BR 0212905 A	13-10-2004
		CA 2461071 A1	27-03-2003
		CA 2461072 A1	27-03-2003
		CA 2461073 A1	27-03-2003
		CN 1555375 A	15-12-2004
		CN 1555379 A	15-12-2004
		CN 1556811 A	22-12-2004
		CZ 20040345 A3	16-06-2004
		CZ 20040358 A3	14-07-2004
		CZ 20040361 A3	14-07-2004
		DE 60202782 D1	03-03-2005
		EP 1427727 A1	16-06-2004
		EP 1427728 A1	16-06-2004
		EP 1427732 A1	16-06-2004
		HU 0402378 A2	28-02-2005
		HU 0402500 A2	29-03-2005
		JP 2005504081 T	10-02-2005
		JP 2005504082 T	10-02-2005
		JP 2005504083 T	10-02-2005
		MX PAD4002569 A	31-05-2004
		MX PAD4002570 A	31-05-2004
		SK 1482004 A3	03-08-2004
		SK 1492004 A3	03-11-2004
		SK 1502004 A3	08-09-2004
		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
		US 2004038971 A1	26-02-2004
		US 2004058944 A1	25-03-2004
		US 2004087639 A1	06-05-2004
		ZA 200401260 A	30-08-2004
		ZA 200401402 A	27-08-2004
		ZA 200401403 A	30-08-2004
WO 03024970 A	27-03-2003	AT 287887 T	15-02-2005
		BR 0212673 A	24-08-2004
		BR 0212716 A	03-08-2004
		BR 0212905 A	13-10-2004
		CA 2461071 A1	27-03-2003
		CA 2461072 A1	27-03-2003
		CA 2461073 A1	27-03-2003
		CN 1555375 A	15-12-2004
		CN 1555379 A	15-12-2004
		CN 1556811 A	22-12-2004
		CZ 20040345 A3	16-06-2004
		CZ 20040358 A3	14-07-2004
		CZ 20040361 A3	14-07-2004
		DE 60202782 D1	03-03-2005
		EP 1427727 A1	16-06-2004
		EP 1427728 A1	16-06-2004
		EP 1427732 A1	16-06-2004
		HU 0402378 A2	28-02-2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

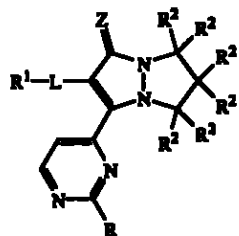
 Int. Application No.
 PCT/US2004/037264

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03024970 A		HU 0402500 A2	29-03-2005
		JP 2005504081 T	10-02-2005
		JP 2005504082 T	10-02-2005
		JP 2005504083 T	10-02-2005
		MX PA04002569 A	31-05-2004
		MX PA04002570 A	31-05-2004
		SK 1482004 A3	03-08-2004
		SK 1492004 A3	03-11-2004
		SK 1502004 A3	08-09-2004
		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
		US 2004038971 A1	26-02-2004
		US 2004058944 A1	25-03-2004
		US 2004087639 A1	06-05-2004
		ZA 200401260 A	30-08-2004
		ZA 200401402 A	27-08-2004
		ZA 200401403 A	30-08-2004
WO 03080184 A	02-10-2003	AU 2003220216 A1	08-10-2003
		BR 0308579 A	25-01-2005
		CA 2477091 A1	02-10-2003
		EP 1485167 A1	15-12-2004
		WO 03080184 A1	02-10-2003
		US 2003225082 A1	04-12-2003
WO 2004026878 A	01-04-2004	US 2003134867 A1	17-07-2003
		AU 2003218280 A1	08-04-2004
		WO 2004026878 A1	01-04-2004
		US 2004038971 A1	26-02-2004
		US 2004058944 A1	25-03-2004
		US 2004087639 A1	06-05-2004

Folios 220 y 221 tarjete

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT		000214	
(21) N° de solicitud:			(51) Int Cl: C07D 487/00		
22) Fecha de solicitud: 09/05/06			(71) Solicitante(s) THE PROCTER & GAMBLE COMPANY		
(30) Prioridad	(31) No. 60/518.886	32) Fecha 10/11/03	(33) País US	(72) Inventor(es) CLARK, Michael Philip LAUGHLIN, Steven Karl GOLEBIOWSKI, Adam BRUJEL, Todd Andrew SABAT, Mark	
				(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 10/06/06			(87) Publicación internacional		
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			Fecha: 26/05/05		
Fecha de presentación de la solicitud: 09/11/04			N° publicación: WO2005/047287 A2		
No. de solicitud PCT/US2004/037264					
(54) Título: INHIBIDORES DE LAS CITOCINAS DE PIRAZOLONA BICÍCLICA					

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



Caracterizado porque R es:

a) $-O(CH_2)_kR^3$; o

b) $-NR^4R^5$;

R³ es alquilo de C₁-C₈ sustituido o no sustituido, carbocíclico sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido, ario o alquienario sustituido o no sustituido, heteroarilo o alquienoheteroarilo sustituido o no sustituido; el índice k es de 0 a 5;

cada R⁴ y R⁵ es independientemente:

a) Hidrógeno; o

b) $-[C(R^{10}R^{11})_m]R^6$;

cada R⁶ y R⁷ es independientemente hidrógeno, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; alquilo C₁-C₄ lineal, ramificado o cíclico y mezclas de éstos; R⁸ es hidrógeno, $-OR^8$, $-N(R^8)_2$, $-CO_2R^8$, $-CON(R^8)_2$; alquilo sustituido o no sustituido C₁-C₄, heterociclo sustituido o no sustituido, ario sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; R⁹ es hidrógeno, un catión hidrosoluble, alquilo C₁-C₄ o ario sustituido o no sustituido; el índice m es de 0 a 5;

R¹ es:

a) Ario sustituido o no sustituido; o

b) heteroarilo sustituido o no sustituido;

L es un grupo de enlace seleccionado de:

i) $-[C(R^{12})_2]_n-$;

ii) $-[C(R^{12})_2]_nNR^{11}[C(R^{12})_2]_m-$; y

iii) $-[C(R^{12})_2]_nO[C(R^{12})_2]_m-$;

R¹² es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, y mezclas de éstos; o dos unidades R¹² se pueden tomar juntas para formar una unidad carbonilo; el índice n es una unidad de 0 a 2;

cada unidad R² se escoge independientemente de:

a) Hidrógeno;

b) $-(CH_2)_jO(CH_2)_jR^9$;

c) $-(CH_2)_jNR^9R^{10}$;

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

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

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

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

h) dos unidades R² se pueden unir entre sí para formar una unidad carbonilo;

i) y mezclas de éstos;

cada R⁶, R⁷, R⁸, y R¹⁰ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, y mezclas de éstos; R⁹ y R¹¹ se pueden tomar juntas para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprenda de 3 a 7 átomos; dos unidades de R¹⁰ se pueden tomar juntas para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprenda de 3 a 7 átomos; j es un índice de 0 a 5;

Z es O, S, NR¹¹ o NOR¹¹; R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

29. Un compuesto seleccionado de:

(S)-3-[2-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-o-toliloxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona;

(S)-3-[2-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino)-pirimidin-4-il]-2-o-toliloxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona;

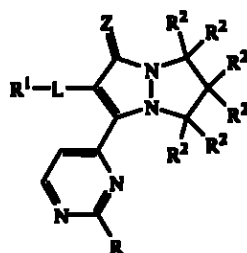
(S)-3-[2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-2-o-toliloxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona;

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

3-[2-(2,6-diclorofenilamino)-pirimidin-4-il]-2-o-toliloxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona;
 3-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-2-o-toliloxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona;
 (S)-2-(2-clorobencil)-3-[2-(1-feniletilamino)-pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona;
 (S)-2-(2-metilbencil)-3-[2-(1-feniletilamino)-pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona;
 (S)-2-(4-fluorobencil)-3-[2-(1-feniletilamino)-pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona;
 2-(2-clorobencil)-3-[2-(2,6-difluorofenilamino)-pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona;
 (S)-2-(2-clorobencil)-3-[2-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino)-pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona;
 (S)-3-[2-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino)-pirimidin-4-il]-2-(2-metilbencil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona;
 (S)-2-(4-fluorobencil)-3-[2-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino)-pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona;
 2-(2-clorobencil)-3-[2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona;
 2-(2-clorobencil)-3-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona;
 2-clorobencilamida del ácido 1-Oxo-3-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-2-carboxílico;
 (2-clorofenil)-amida del ácido 1-Oxo-3-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-2-carboxílico;
 2-(2-clorobencil)-3-[2-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona;
 2-(2-clorobencil)-3-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona; y
 2-(2-clorobencil)-3-[2-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona.

30. Una composición que comprende:

Una o más pirazolonas bicyclicas incluyendo todas las formas enantioméricas y diastereoméricas y las sales farmacéuticamente aceptables de éstas, dicho compuesto tiene la fórmula:



caracterizado además porque R es:

- $-\text{O}(\text{CH}_2)_k\text{R}^3$; o
- $-\text{NR}^4\text{R}^5$;

R^3 es alquilo de C_1 -C₈ sustituido o no sustituido, carbocíclico sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido, ario o alquilarario sustituido o no sustituido, heteroarilo o alquilarheteroarilo sustituido o no sustituido; el índice k es de 0 a 5;

cada R^4 y R^5 es independientemente:

- Hidrógeno; o
- $-\text{C}(\text{R}^6\text{R}^7)_m\text{R}^8$;

cada R^6 y R^7 es independientemente hidrógeno, $-\text{OR}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$; alquilo C_1 -C₄ lineal, ramificado o cíclico, y mezclas de éstos; R^8 es hidrógeno, $-\text{OR}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$; alquilo sustituido o no sustituido C_1 -C₄, heterocíclico sustituido o no sustituido, ario sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; R^7 es hidrógeno, un catión hidrosoluble, alquilo C_1 -C₄ o ario sustituido o no sustituido; el índice m es de 0 a 5;

R^1 es:

- Ario sustituido o no sustituido; o
- heteroarilo sustituido o no sustituido;

L es un grupo de enlace seleccionado de:

- $-\text{C}(\text{R}^{12})_n-$;
- $-\text{C}(\text{R}^{12})_n\text{NR}^{11}\text{C}(\text{R}^{12})_n-$; y
- $-\text{C}(\text{R}^{12})_n\text{O}\text{C}(\text{R}^{12})_n-$;

R^{12} es hidrógeno, alquilo C_1 -C₄, y mezclas de éstos; o dos unidades R^{12} se pueden tomar juntas para formar una unidad carbonilo; el índice n es una unidad de 0 a 2;

cada unidad R^2 es escoge independientemente de:

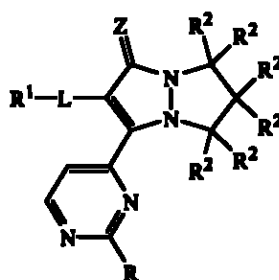
- Hidrógeno;
- $-(\text{CH}_2)_j\text{O}(\text{CH}_2)_k\text{R}^9$;
- $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$;
- $-(\text{CH}_2)_j\text{CO}_2\text{R}^{10}$;
- $-(\text{CH}_2)_j\text{OCO}_2\text{R}^{10}$;
- $-(\text{CH}_2)_j\text{CON}(\text{R}^{10})_2$;
- $-(\text{CH}_2)_j\text{OCON}(\text{R}^{10})_2$;
- dos unidades R^2 se pueden unir entre sí para formar una unidad carbonilo;
- y mezclas de éstos;

cada R^6 , R^7 , R^8 , y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1 -C₄, y mezclas de éstos; R^6 y R^7 se pueden tomar juntas para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprende de 3 a 7 átomos; dos unidades de R^{10} se pueden tomar juntas para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprende de 3 a 7 átomos; j es un índice de 0 a 5;

Z es O, S, NR^{11} o NOR^{11} ; R^{11} es hidrógeno o alquilo C_1 -C₄.

31. Una composición farmacéutica que comprende:

- Una cantidad eficaz de una o más pirazolonas bicyclicas incluyendo todas las formas enantioméricas y diastereoméricas y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas; el compuesto tiene la fórmula:



caracterizado además porque R es:

- a) $-O(CH_2)_kR^3$; o
- b) $-NR^4R^5$;

R^3 es alquilo de C₁-C₄ sustituido o no sustituido, carbocíclico sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido, arilo o alquilenoarilo sustituido o no sustituido, heteroarilo o alquilenoheteroarilo sustituido o no sustituido; el índice k es de 0 a 5;

cada R^4 y R^5 es independientemente:

- a) Hidrógeno; o
- b) $-[C(R^{12})_2]_mR^6$;

cada R^6 y R^8 es independientemente hidrógeno, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; alquilo C₁-C₄ lineal, ramificado o cíclico y mezclas de éstos; R^8 es hidrógeno, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; alquilo sustituido o no sustituido C₁-C₄, heterociclo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; R^7 es hidrógeno, un catión hidrosoluble, alquilo C₁-C₄ o arilo sustituido o no sustituido; el índice m es de 0 a 5;

R^1 es:

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

L es un grupo de enlace seleccionado de:

- i) $-[C(R^{12})_2]_n-$;
- ii) $-[C(R^{12})_2]_nNR^{12}[C(R^{12})_2]_n-$; y
- iii) $-[C(R^{12})_2]_nO[C(R^{12})_2]_n-$;

R^{12} es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, y mezclas de éstos; o dos unidades R^{12} se pueden tomar juntas para formar una unidad carbonilo; el índice n es una unidad de 0 a 2;

cada unidad R^2 se escoge independientemente de:

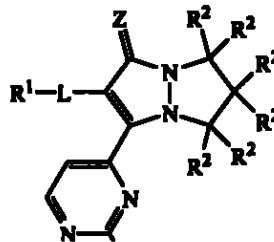
- a) Hidrógeno;
- b) $-(CH_2)_jO(CH_2)_jR^9$;
- c) $-(CH_2)_jNR^{10}R^{10}$;
- d) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$;
- e) $-(CH_2)_jOCO_2R^{10}$;
- f) $-(CH_2)_jCON(R^{10})_2$;
- g) $-(CH_2)_jOCON(R^{10})_2$;
- h) dos unidades R^2 se pueden unir entre sí para formar una unidad carbonilo;
- i) y mezclas de éstos;

cada R^9 , R^{10} , R^{10} , y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, y mezclas de éstos; R^9 y R^{10} se pueden tomar juntas para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprende de 3 a 7 átomos; dos unidades de R^{10} se pueden tomar juntas para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprende de 3 a 7 átomos; j es un índice de 0 a 5;

Z es O, S, NR^{11} o NOR^{11} ; R^{11} es hidrógeno o alquilo C₁-C₄; y

- b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

32. Un método para controlar la liberación extracelular de las citocinas de ciclooxigenasa-2 (COX-2) en humanos y mamíferos superiores; el método comprende el paso de administrar a dichos humanos o mamíferos superiores una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos, incluyendo todas las formas enantioméricas y diastereoméricas y las sales farmacéuticamente aceptables de éstas, que tiene la fórmula:



caracterizado además porque R es:

- a) $-O(CH_2)_kR^3$; o
- b) $-NR^4R^5$;

R^3 es alquilo de C₁-C₄ sustituido o no sustituido, carbocíclico sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido, arilo o alquilenoarilo sustituido o no sustituido, heteroarilo o alquilenoheteroarilo sustituido o no sustituido; el índice k es de 0 a 5;

cada R^4 y R^5 es independientemente:

- a) Hidrógeno; o
- b) $-[C(R^{12})_2]_mR^6$;

cada R^6 y R^8 es independientemente hidrógeno, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; alquilo C₁-C₄ lineal, ramificado o cíclico y mezclas de éstos; R^8 es hidrógeno, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; alquilo sustituido o no sustituido C₁-C₄, heterociclo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; R^7 es hidrógeno, un catión hidrosoluble, alquilo C₁-C₄ o arilo sustituido o no sustituido; el índice m es de 0 a 5;

R^1 es:

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

L es un grupo de enlace seleccionado de:

- i) $-[C(R^{12})_2]_n-$;
- ii) $-[C(R^{12})_2]_nNR^{12}[C(R^{12})_2]_n-$; y
- iii) $-[C(R^{12})_2]_nO[C(R^{12})_2]_n-$;

R^{12} es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, y mezclas de éstos; o dos unidades R^{12} se pueden tomar juntas para formar una unidad carbonilo; el índice n es una unidad de 0 a 2;

cada unidad R^2 se escoge independientemente de:

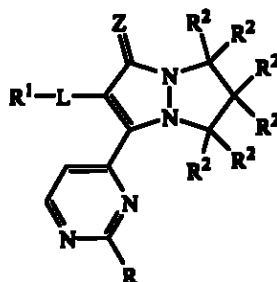
- a) Hidrógeno;
- b) $-(CH_2)_jO(CH_2)_jR^9$;
- c) $-(CH_2)_jNR^{10}R^{10}$;
- d) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$;
- e) $-(CH_2)_jOCO_2R^{10}$;
- f) $-(CH_2)_jCON(R^{10})_2$;
- g) $-(CH_2)_jOCON(R^{10})_2$;

- h) dos unidades R^2 se pueden unir entre sí para formar una unidad carbonilo;
i) y mezclas de éstos;

cada R^8 , R^9 , R^{10} , y R^{11} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, y mezclas de éstos; R^9 y R^{10} se pueden tomar juntas para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprende de 3 a 7 átomos; dos unidades de R^{10} se pueden tomar juntas para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprende de 3 a 7 átomos; j es un índice de 0 a 5;

Z es O, S, NR¹¹ o NOR¹¹; R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

33. Un método para controlar la liberación extracelular del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en humanos y mamíferos superiores; el método comprende el paso de administrar a los humanos o mamíferos superiores una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos, incluyendo todas las formas enantioméricas y diastereoméricas y las sales farmacéuticamente aceptables de éstas, que tiene la fórmula:



caracterizado además porque R es:

- a) $-O(CH_2)_kR^3$; o
b) $-NR^4R^5$;

R³ es alquilo de C₁-C₄ sustituido o no sustituido, carbocíclico sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido, aro o alquilaro sustituido o no sustituido, heteroarilo o alquilaroheteroarilo sustituido o no sustituido; el índice k es de 0 a 5;

cada R⁴ y R⁵ es independientemente:

- a) Hidrógeno; o
b) $-C(R^6R^7)_mR^8$;

cada R⁶ y R⁷ es independientemente hidrógeno, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; alquilo C₁-C₄ lineal, ramificado o cíclico y mezclas de éstos; R⁸ es hidrógeno, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; alquilo sustituido o no sustituido C₁-C₄, heterociclo sustituido o no sustituido, aro sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; R⁷ es hidrógeno, un catión hidrosoluble, alquilo C₁-C₄ o aro sustituido o no sustituido; el índice m es de 0 a 5;

R¹ es:

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

L es un grupo de enlace seleccionado de:

- i) $-C(R^{12})_2-$;
ii) $-C(R^{12})_2NR^{13}C(R^{12})_2-$; y
iii) $-C(R^{12})_2OC(R^{12})_2-$;

R¹² es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, y mezclas de éstos; o dos unidades R¹² se pueden tomar juntas para formar una unidad carbonilo; el índice n es una unidad de 0 a 2;

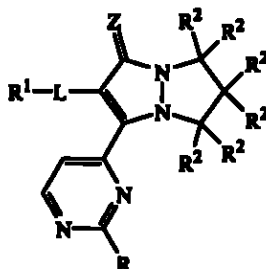
cada unidad R² se escoge independientemente de:

- a) Hidrógeno;
b) $-(CH_2)_jO(CH_2)_kR^9$;
c) $-(CH_2)_jNR^9R^{10}$;
d) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$;
e) $-(CH_2)_jOCO_2R^{10}$;
f) $-(CH_2)_jCON(R^{10})_2$;
g) $-(CH_2)_jOCON(R^{10})_2$;
h) dos unidades R² se pueden unir entre sí para formar una unidad carbonilo;
i) y mezclas de éstos;

cada R⁶, R⁹, R¹⁰, y R¹¹ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, y mezclas de éstos; R⁹ y R¹⁰ se pueden tomar juntas para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprende de 3 a 7 átomos; dos unidades de R¹⁰ se pueden tomar juntas para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprende de 3 a 7 átomos; j es un índice de 0 a 5;

Z es O, S, NR¹¹ o NOR¹¹; R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

34. Un método para controlar una enfermedad o estado de enfermedad en humanos o mamíferos superiores; la enfermedad o estado de enfermedad se escoge de falla cardíaca congestiva; hipertensión; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, por sus siglas en inglés) y síndrome de shock séptico; tuberculosis, insuficiencia respiratoria en adultos, y asma; osteoartritis; degeneración muscular y enfermedad periodontal; ceguera, síndrome de Reiter, gota, sinovitis aguda, anorexia, bulimia nerviosa; fiebre, malestar, migraña y dolores de cabeza; el método comprende el paso de administrar a los humanos o mamíferos superiores una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos, incluyendo todas las formas enantioméricas y diastereoméricas y las sales farmacéuticamente aceptables de éstas, que tiene la fórmula:



caracterizado además porque R es:

- a) $-O(CH_2)_kR^3$; o
- b) $-NR^4R^5$;

R^3 es alquilo de C₁-C₄ sustituido o no sustituido, carbocíclico sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido, arilo o alquienarilo sustituido o no sustituido, heteroarilo o alquienheteroarilo sustituido o no sustituido; el índice k es de 0 a 5;

cada R^4 y R^5 es independientemente:

- a) Hidrógeno; o
- b) $-[C(R^{12}R^{13})_n]R^6$;

cada R^6 y R^7 es independientemente hidrógeno, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; alquilo C₁-C₄ lineal, ramificado o cíclico, y mezclas de éstos; R^8 es hidrógeno, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; alquilo sustituido o no sustituido C₁-C₄, heterociclo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; R^7 es hidrógeno, un catión hidrosoluble, alquilo C₁-C₄ o arilo sustituido o no sustituido; el índice m es de 0 a 5;

R^1 es:

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

L es un grupo de enlace seleccionado de:

- i) $-[C(R^{12})_n]_m-$;
- ii) $-[C(R^{12})_n]_mNR^{12}[C(R^{12})_n]_m-$; y
- iii) $-[C(R^{12})_n]_mO[C(R^{12})_n]_m-$;

R^{12} es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, y mezclas de éstos; o dos unidades R^{12} se pueden tomar juntas para formar una unidad carbonilo; el índice n es una unidad de 0 a 2;

cada unidad R^2 se escoge independientemente de:

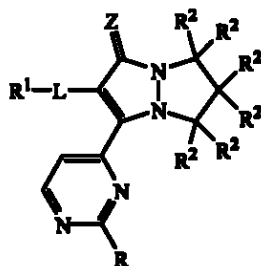
- a) Hidrógeno;
- b) $-(CH_2)_jO(CH_2)_jR^8$;
- c) $-(CH_2)_jNR^9R^{10}$;
- d) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$;
- e) $-(CH_2)_jOCO_2R^{10}$;
- f) $-(CH_2)_jCON(R^{10})_2$;
- g) $-(CH_2)_jOCON(R^{10})_2$;
- h) dos unidades R^2 se pueden unir entre sí para formar una unidad carbonilo;
- i) y mezclas de éstos;

cada R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, y mezclas de éstos; R^{10} y R^{11} se pueden tomar juntas para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprende de 3 a 7 átomos; dos unidades de R^{10} se pueden tomar juntas para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprende de 3 a 7 átomos; j es un índice de 0 a 5;

Z es O, S, NR^{11} o NOR^{11} ; R^{11} es hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

35.

Un método para la prevención de niveles plasmáticos de citocinas inflamatorias en humanos o mamíferos superiores, caracterizado además porque las citocinas se seleccionan de TNF- α , IL-1 β , y IL-6, controlando o tratando de ese modo la falla cardíaca congestiva en humanos o mamíferos superiores; el método comprende el paso de administrar a los humanos o mamíferos superiores una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos, incluyendo todas las formas enantioméricas y diastereoméricas y las sales farmacéuticamente aceptables de éstas, que tiene la fórmula:



caracterizado además porque R es:

- a) $-O(CH_2)_kR^3$; o
- b) $-NR^4R^5$;

R^3 es alquilo de C₁-C₄ sustituido o no sustituido, carbocíclico sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido, arilo o alquienarilo sustituido o no sustituido, heteroarilo o alquienheteroarilo sustituido o no sustituido; el índice k es de 0 a 5;

cada R^4 y R^5 es independientemente:

- a) Hidrógeno; o
- b) $-[C(R^{12}R^{13})_n]R^6$;

cada R^6 y R^7 es independientemente hidrógeno, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; alquilo C₁-C₄ lineal, ramificado o cíclico y mezclas de éstos; R^8 es hidrógeno, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; alquilo sustituido o no sustituido C₁-C₄, heterociclo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; R^7 es hidrógeno, un catión hidrosoluble, alquilo C₁-C₄ o arilo sustituido o no sustituido; el índice m es de 0 a 5;

R^1 es:

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

L es un grupo de enlace seleccionado de:

- i) $-[C(R^{12})_n]_m-$;
- ii) $-[C(R^{12})_n]_mNR^{12}[C(R^{12})_n]_m-$; y
- iii) $-[C(R^{12})_n]_mO[C(R^{12})_n]_m-$;

R^{12} es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, y mezclas de éstos; o dos unidades R^{12} se pueden tomar juntas para formar una unidad carbonilo; el índice n es una unidad de 0 a 2;

cada unidad R^2 se escoge independientemente de:

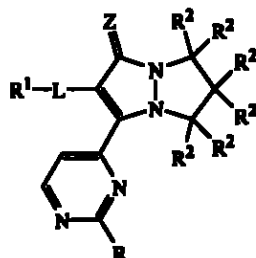
- a) Hidrógeno;
- b) $-(CH_2)_jO(CH_2)_jR^8$;
- c) $-(CH_2)_jNR^9R^{10}$;
- d) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$;
- e) $-(CH_2)_jOCO_2R^{10}$;
- f) $-(CH_2)_jCON(R^{10})_2$;
- g) $-(CH_2)_jOCON(R^{10})_2$;

- h) dos unidades R^2 se pueden unir entre sí para formar una unidad carbonilo;
i) y mezclas de éstos;

cada R^8 , R^9 , R^{10} , y R^{11} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , y mezclas de éstos; R^9 y R^{10} se pueden tomar juntas para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprende de 3 a 7 átomos; dos unidades de R^{11} se pueden tomar juntas para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprende de 3 a 7 átomos; j es un índice de 0 a 5;

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

36. Un método para tratar la enfermedad de Crohn o aliviar los síntomas de ésta en humanos controlando la liberación extracelular de citocinas; el método comprende el paso de administrar a los humanos una composición farmacéutica que contiene uno o más de los compuestos, incluyendo todas las formas enantioméricas y diastereoméricas y las sales farmacéuticamente aceptables de éstas, que tiene la fórmula:



caracterizado además porque R es:

- a) $-O(CH_2)_kR^3$; o
b) $-NR^4R^5$;

R^3 es alquilo de C_1-C_4 sustituido o no sustituido, carbocíclico sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido, aro o alquilaro sustituido o no sustituido, heteroarilo o alquilaroheteroarilo sustituido o no sustituido; el índice k es de 0 a 5;

cada R^4 y R^5 es independientemente:

- a) Hidrógeno; o
b) $-(C(R^6R^7))_mR^8$;

cada R^6 y R^7 es independientemente hidrógeno, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; alquilo C_1-C_4 lineal, ramificado o cíclico y mezclas de éstos; R^8 es hidrógeno, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; alquilo sustituido o no sustituido C_1-C_4 , heterociclo sustituido o no sustituido, aro sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; R^7 es hidrógeno, un catión hidrosoluble, alquilo C_1-C_4 o aro sustituido o no sustituido; el índice m es de 0 a 5;

R^1 es:

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

L es un grupo de enlace seleccionado de:

- i) $-(C(R^{12}))_n-$;
ii) $-(C(R^{12}))_nNR^{12}(C(R^{12}))_n-$; and
iii) $-(C(R^{12}))_nO(C(R^{12}))_n-$;

R^{12} es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , y mezclas de éstos; o dos unidades R^{12} se pueden tomar juntas para formar una unidad carbonilo; el índice n es una unidad de 0 a 2;

cada unidad R^2 se escoge independientemente de:

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

cada R^8 , R^9 , R^{10} , y R^{11} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , y mezclas de éstos; R^9 y R^{10} se pueden tomar juntas para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprende de 3 a 7 átomos; dos unidades de R^{11} se pueden tomar juntas para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprende de 3 a 7 átomos; j es un índice de 0 a 5;

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



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 08-043735-00000-0000 Fec: 2008-05-09 15:57:08
Dep 2020 NUEVOCREACIONES
Tit: 11 PATENTEEY Evó 378 FASENACIONAL
Art 411 REPRESENTACION Folia 1

21
22

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL
TRAMITE

PCT

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

DISEÑO INDUSTRIAL ()

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

ESQUEMA DE TRAZADO ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:

23222

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO

REFERENCIA	Radicación No.	6 43735
	Solicitud internacional	US2004/037264,
	Fecha inicio fase nacional	10/06/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	8823

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:

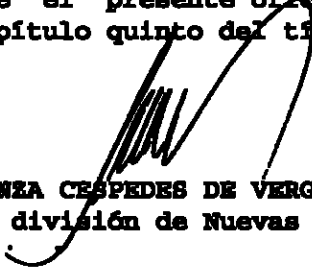
1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los 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 ésta fuere persona jurídica.

3. Si desea que se publique la totalidad del extracto presentado, debe anexar el pago por excedente de palabras para publicación en la gaceta de propiedad industrial.

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 No.10 de 2001.


ALIX CARMONA CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 11 AGO. 2006
adpal

Handwritten signature or mark, possibly reading "L" or "K".