



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) Número de Publicação: **PT 1465921 E**

(51) Classificação Internacional:
C07K 14/575 (2006.01) **C07K 14/435** (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2003.01.16**

(30) Prioridade(s): **2002.01.16 US 349117**
2002.04.29 US 376337
2002.06.14 US 388895
2002.09.19 US 411988

(43) Data de publicação do pedido: **2004.10.13**

(45) Data e BPI da concessão: **2006.07.26**
012/2006

(73) Titular(es):

PROCTER & GAMBLE COMPANY, THE
ONE PROCTER & GAMBLE PLAZA CINCINNATI,
OHIO, 45202 **US**

(72) Inventor(es):

ROBERT JOSEPH ISFORT **US**
WIESLAW ADAM MAZUR **US**

(74) Mandatário:

MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA
RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA **PT**

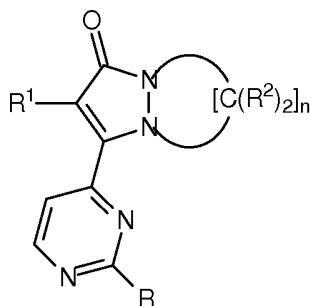
(54) Epígrafe: **ESPIROCÍCLICO-6, 7-DI-IDRO-5H-PIRAZOLO[1,2-A] PIRAZOL-1-ONAS QUE CONTROLAM CITOCINAS INFLAMATÓRIAS**

(57) Resumo:

RESUMO

“ESPIROCÍCLICO-6,7-DI-IDRO-5H-PIRAZOLO[1,2-A]PIRAZOL-1-ONAS QUE CONTROLAM CITOCINAS INFLAMATÓRIAS”

A presente invenção refere-se a compostos capazes de impedir a libertação extracelular de citocinas inflamatórias, os referidos compostos, incluindo todas as suas formas enantioméricas e diastereoméricas, bem como os seus sais farmacologicamente aceitáveis, apresentando a fórmula:



em que R compreende éteres ou aminas; R¹ é: a) arilo substituído ou não substituído; ou b) heteroarilo substituído ou não substituído; duas unidades de R² sobre o mesmo átomo de carbono são tomadas em conjunto para formar um anel espirocíclico tendo de 4 a 7 átomos, as restantes unidades R² independentemente seleccionadas do grupo consistindo em: a) hidrogénio; b) -O(CH₂)_jR⁸; c) -(CH₂)_jNR^{9a}R^{9b}; d) -(CH₂)_jCO₂R¹⁰; e) -(CH₂)_jOCO₂R¹⁰; f) -(CH₂)_jCON(R¹⁰)₂; e g) duas unidades R² podem ser tomadas em conjunto para formar uma unidade carbonilo; R⁸, R^{9a}, R^{9b} e R¹⁰ são, independentemente, hidrogénio, C₁-C₄ alquilo e misturas das mesmas; R^{9a} e R^{9b} podem ser tomados em conjunto para formar um anel carbocíclico ou heterocíclico compreendendo 3 a 7 átomos; duas unidades R¹⁰ podem ser tomadas em conjunto para formar um anel carbocíclico ou heterocíclico compreendendo 3 a 7 átomos; j é um índice de 0 a 5; o índice n é de 3 a 5.

DESCRIÇÃO

“ESPIROCÍCLICO-6,7-DI-IDRO-5H-PIRAZOLO[1,2-A]PIRAZOL-1-ONAS QUE CONTROLAM CITOCINAS INFLAMATÓRIAS”

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a espiro[6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2a]pirazol-1-onas] que inibem a libertação extracelular de citocinas inflamatórias; as referidas citocinas são responsáveis por um ou mais estados de doença em seres humanos ou mamíferos superiores. A presente invenção refere-se ainda a composições compreendendo as referidas 6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2a]pirazol-1-onas e ao método para prevenir, minorar ou, de outro modo, controlar as enzimas que, conforme se entende, são os componentes activos responsáveis pelos estados de doença descritos neste documento.

A US 3,449,359 e a CH 529 153, referindo-se ambas a agentes anti-inflamatórios, descrevem diazabicyclo[3,3,0]octano-dionas e pirazolo-[1,2-b]ftalazina-dionas.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A interleucina -1 (IL-1) e o Factor de Necrose Tumoral- α (TNF- α) encontram-se entre as importantes substâncias biológicas colectivamente conhecidas como “citocinas”. Entende-se que estas moléculas mediam a resposta inflamatória associada ao reconhecimento imunológico de agentes infecciosos.

É sugerido que estas citocinas pro-inflamatórias são importantes mediadores em muitos estados de doença ou síndromes, como artrite reumatóide, osteoartrite, doença inflamatória intestinal (DII), choque séptico, disfunção cardiopulmonar, doença respiratória aguda e caquexia, entre outros e são, portanto, responsáveis pelo progresso e pela manifestação de

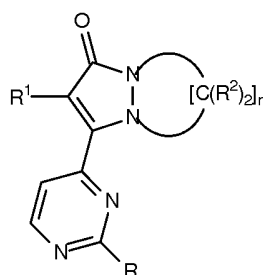
estados de doença em seres humanos.

Existe, portanto, uma necessidade há muito detectada, por compostos e composições farmacêuticas compreendendo compostos que possam bloquear, minorar, controlar, mitigar ou prevenir a libertação de citocinas a partir das células que as produzem.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção atende às necessidades anteriormente mencionadas, uma vez que foi descoberto, surpreendentemente, que certas pirazolonas espiro-bicíclicas e derivados dessas substâncias são eficazes para inibir a libertação de citocinas inflamatórias, como interleucina-1 (IL-1) e Factor de Necrose Tumoral (TNF), entre outras, a partir das células, evitando desse modo, minorando ou controlando a libertação das enzimas que são supostamente componentes activos responsáveis pelos estados de doença descritos neste documento.

O primeiro aspecto da presente invenção refere-se a compostos, incluindo todas as suas formas enantioméricas e diastereoméricas, bem como aos sais farmacêuticamente aceitáveis dessas substâncias, sendo que os referidos compostos possuem a seguinte fórmula:



em que R é:

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

R^3 é C_1 - C_4 alquilo substituído ou não substituído, hidrocarbilo substituído ou não substituído, heterociclilo substituído ou não substituído, arilo ou alquileno arilo substituído ou não substituído, heteroarilo ou alquileno heteroarilo substituído ou não substituído; o índice k é de 0 a 5.

cada R^{4a} e cada R^{4b} são, independentemente:

- a) hidrogénio; ou
- b) $-[C(R^{5a}R^{5b})_2]_mR^6$;

cada R^{5a} e cada R^{5b} é, independentemente, hidrogénio, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$ ou alquilo C_1 - C_4 linear, ramificado ou cíclico e misturas dos mesmos; R^6 é hidrogénio, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$, alquilo C_1 - C_4 substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído ou heteroarilo substituído ou não substituído; R^7 é hidrogénio, um catião solúvel em água ou alquilo C_1 - C_4 ; o índice m é de 0 a 5;

R^1 é:

- a) arilo substituído ou não substituído; ou
- b) heteroarilo substituído ou não substituído;

pelo menos duas unidades R^2 de uma unidade de anel $-[C(R^2)_2]-$ são tomadas em conjunto para formar um anel espirocíclico tendo de 4 a 7 átomos, sendo as unidades R^2 restantes independentemente seleccionadas do grupo consistindo em:

- a) hidrogénio;
- b) $-(CH_2)_kO(CH_2)_jR^8$;
- c) $-(CH_2)_jNR^{9a}R^{9b}$;
- d) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$;

- e) $-(\text{CH}_2)_j\text{OCO}_2\text{R}^{10}$
- f) $-(\text{CH}_2)_j\text{CON}(\text{R}^{10})_2$; e
- g) duas unidades R^2 podem ser tomadas em conjunto para formar uma unidade carbonilo;

R^8 , R^{9a} , R^{9b} e R^{10} são, independentemente, hidrogénio, C_1 - C_4 alquilo e misturas dessas substâncias, R^{9a} e R^{9b} podem ser tomados em conjunto para formar um anel carbocíclico ou heterocíclico que contém de 3 a 7 átomos, duas unidades R^{10} podem ser tomadas em conjunto para formar um anel carbocíclico ou heterocíclico que contém de 3 a 7 átomos, j é um índice de 0 a 5, o índice k é de 0 a 5 e o índice n é de 3 a 5.

Outro aspecto da presente invenção refere-se a composições farmacêuticas que podem ser utilizadas para administrar os compostos da presente invenção a um ser humano ou a um mamífero superior, sendo que as referidas composições contêm:

- a) uma quantia efectiva de um ou mais dos compostos de acordo com a presente invenção; e
- b) um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

Um outro aspecto da presente invenção refere-se ao uso de uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo um ou mais dos compostos de acordo com a presente invenção, no fabrico de um medicamento para controlar uma ou mais doenças ou problemas de saúde em mamíferos que são mediados ou modulados por citocina inflamatória.

Estes e outros objectivos, bem como as suas características e vantagens, ficarão aparentes aos versados na técnica a partir da leitura da descrição detalhada abaixo e das reivindicações

em anexo. Todas as percentagens, razões e proporções estão em peso, excepto onde especificado em contrário. Todas as temperaturas estão em graus Celsius (°C), excepto onde indicado em contrário.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a compostos que são capazes de mediar, controlar ou, de outro modo, inibir a libertação extracelular de determinadas citocinas, especialmente citocinas inflamatórias, sendo que as referidas citocinas desempenham um papel na estimulação, causa ou manifestação de uma ampla variedade de doenças, estados de doença ou síndromes.

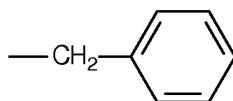
Para os propósitos da presente invenção, o termo "hidrocarbilo" é aqui definido como qualquer unidade ou porção orgânica que é composta por átomos de carbono e de hidrogénio. Incluídos no termo hidrocarbilo estão os heterociclos que são descritos mais adiante neste documento. Exemplos de diversas unidades hidrocarbilo não substituídas e não-heterocíclicas incluem pentilo, 3-etiloctanilo, 1,3-dimetilfenil, ciclohexilo, cis-3-hexilo, 7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]-heptan-1-ilo e naft-2-ilo.

Incluídos na definição de "hidrocarbilo" estão os anéis carbocíclicos aromáticos (arilo) e não-aromáticos, sendo que alguns exemplos destes incluem ciclopropilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexano, ciclohexenilo, cicloheptanilo, biciclo-[0.1.1]-butanilo, biciclo-[0.1.2]-pentanilo, biciclo-[0.1.3]-hexanilo (tujanilo), biciclo-[0.2.2]-hexanilo, biciclo-[0.1.4]-heptanilo (caranilo), biciclo-[2.2.1]-heptanilo (norboranilo), biciclo-[0.2.4]-octanilo (cariofilenilo), espiropentanilo, diciclopentano espiranilo, decalinilo, fenil, benzilo, naftilo, indenilo, 2H-indenilo, azulenilo, fenantrilo, antrilo, fluorenilo, acenaftilenilo,

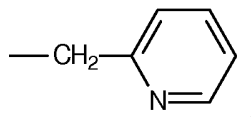
1,2,3,4-tetrahidro naftalenilo e similares.

O termo "heterociclo" abrange anéis heterocíclicos aromáticos (heteroarilo) e não-aromáticos, sendo que alguns exemplos não-limitadores destes incluem: pirrolilo, 2H-pirrolilo, 3H-pirrolilo, pirazolilo, 2H-imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, Isoxazolilo, oxazóilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 2H-piraniilo, 4H-piraniilo, 2H-piran-2-ona-ilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, s-triazinilo, 4H-1,2-oxazinilo, 2H-1,3-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, 4H-1,2-diazepinilo, indenil 2H-indenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, indolilo, 3H-indolilo, 1H-indolilo, benzoxazolilo, 2H-1-benzopiraniilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, 2H-1,4-benzoxazinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, quinoxalinilo, furaniilo, tiofenil, benzimidazolilo, e similares, cada um dos quais pode ser substituído ou não-substituído.

Um exemplo de unidade definida pelo termo "alquileno arilo" é uma unidade benzilo que tem a seguinte fórmula:



em que um exemplo de unidade definida pelo termo "alquileno heteroarilo" é uma unidade 2-picolilo que tem a seguinte fórmula:



Para os propósitos da presente invenção, os termos "espirocíclico" e "espiroanular" são usados de maneira intercambiáveis ao longo do presente relatório descritivo, e

têm a intenção de indicar dois anéis que estão unidos num único átomo de carbono, por exemplo:



O termo "substituído" é utilizado ao longo de todo o relatório descritivo. O termo "substituído" é definido, neste documento, como "abrangendo porções ou unidades que podem substituir um, dois ou três átomos de hidrogénio de uma porção hidrocarbíl". Além disso, o termo "substituído" pode incluir a "substituição de átomos de hidrogénio em dois carbonos adjacentes, para formar uma nova porção ou unidade". Por exemplo, uma unidade substituída que necessita da substituição de um único átomo de hidrogénio inclui halogéneo, hidroxilo e similares. A substituição de dois átomos de hidrogénio abrange carbonilo, oximino e similares. A substituição de dois átomos de hidrogénio em átomos de carbono adjacentes abrange epoxi e similares. A substituição de três átomos de hidrogénio abrange ciano e similares. Uma unidade de epóxido é um exemplo de uma unidade substituída que requer substituição de um átomo de hidrogénio em carbonos adjacentes. O termo "substituído" é utilizado em todo o presente relatório descritivo para indicar que uma porção hidrocarbíl, entre outras, um anel aromático ou uma cadeia de alquilo, pode ter um ou mais de seus átomos de hidrogénio substituídos por um substituinte. Quando uma porção é descrita como "substituída", qualquer número de átomos de hidrogénio pode ser substituído. Por exemplo, 4-hidroxifenil é um "anel carbocíclico aromático substituído", (N,N-dimetil-5-amino)octanilo é uma "unidade alquilo C₈ substituída, 3-guanidinopropilo é uma "unidade alquilo C₃ substituída", e 2-carboxipiridinilo é uma "unidade heteroarilo substituída". Os exemplos não-limitadores a seguir mostram unidades que podem servir como substitutas para átomos de

hidrogénio quando uma unidade hidrocarbíl é descrita como "substituída."

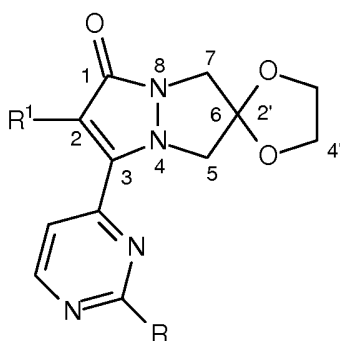
- i) $-[C(R^{12})_2]_p(CH=CH)_qR^{12}$, sendo que p é de 0 a 12; q é de 0 a 12;
- ii) $-C(Z)R^{12}$;
- iii) $-C(Z)_2R^{12}$;
- iv) $-C(Z)CH=CH_2$;
- v) $-C(Z)N(R^{12})_2$;
- vi) $-C(Z)NR^{12}N(R^{12})_2$;
- vii) $-CN$;
- viii) $-CNO$;
- ix) $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$;
- Z) $-N(R^{12})_2$;
- xi) $-NR^{12}CN$;
- xii) $-NR^{12}C(Z)R^{12}$;
- xiii) $-NR^{12}C(Z)N(R^{12})_2$;
- xiv) $-NHN(R^{12})_2$;
- xv) $-NHOR^{12}$;
- xvi) $-NCS$;
- xvii) $-NO_2$;
- xviii) $-OR^{12}$;
- xix) $-OCN$;

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

sendo que R^{12} é hidrogénio, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ linear, ramificado ou cíclico substituído ou não substituído, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ e $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ alquilenos arilos, bem como misturas dessas substâncias, M é hidrogénio ou um catião formador de sais, Z é O, S, NR^{11} , e misturas dessas substâncias. Catiões formadores de sais adequados incluem sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio, amónio e similares.

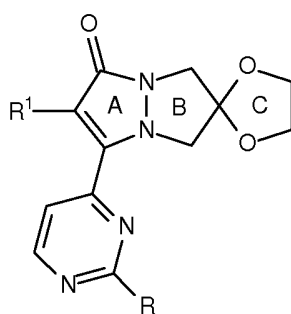
Os compostos da presente invenção compreendem estruturas de anel espirocíclico em duas partes; a primeira das quais é um anel fundido tendo de 8 a 10 átomos, por exemplo, um sistema de anel fundido de 6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona. A segunda parte é um anel compreendendo de 4 a 7 átomos, estando o referido anel ligado ao anel fundido para formar um sistema de anel espirocíclico final.

Para os propósitos de definição dos sistemas de anéis da presente invenção, é de seguida apresentado um exemplo do sistema de numeração de anéis usado ao longo da presente descrição para descrever os compostos e as variações dos mesmos, as quais são abrangidas pela presente invenção.

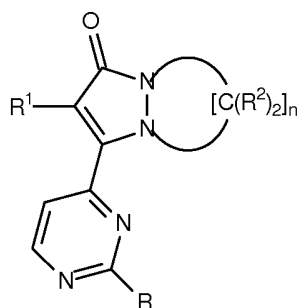


A estrutura acima é um espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-R¹-substituído-3-[2-R-substituído-pirimidin-4-ilo]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona].

A seguir é apresentado um exemplo da maneira pela qual os sistemas de anéis da presente invenção são mencionados neste documento.

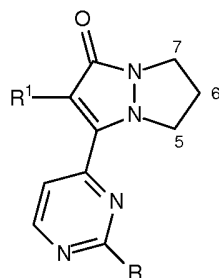


A definição geral dos compostos da presente invenção têm a seguinte fórmula:



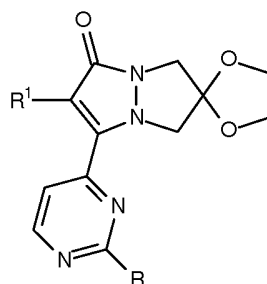
em que o índice n indica o número de $-[C(R^2)_2]$ - unidades de anel presentes e, portanto, o número de átomos compreendendo o anel B de cada análogo. O "anel C", que é formado a partir de duas unidades R^2 no mesmo átomo de carbono, pode ser formado a partir de quaisquer duas unidades R^2 de qualquer átomo de carbono do anel B.

O primeiro aspecto da presente invenção no que se refere a estruturas de anel, compreende um sistema de anel fundido de 6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona tendo a seguinte fórmula:

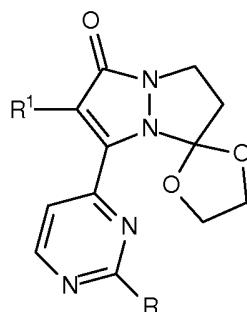


em que o anel C pode ser ligado a qualquer das posições 5, 6 ou 7 do anel, conforme indicado.

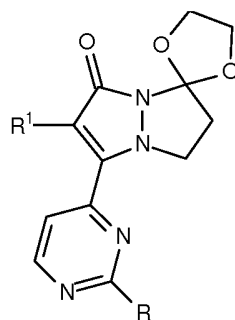
A primeira forma de realização do aspecto de anel fundido de 6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona abrange sistemas de anéis de espiro[1,3-dioxolano] tendo, por exemplo, a seguinte fórmula:



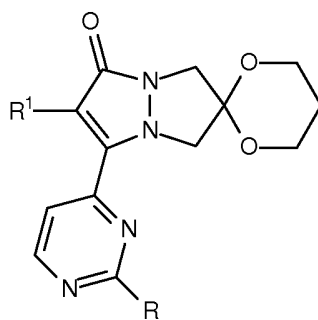
em que o anel de 1,3-dioxolano está ligado ao átomo de carbono na posição 6 do anel de pirazolo. Outras iterações desta forma de realização incluem um anel de 1,3-dioxolano ligado à posição 5, por exemplo:



bem como um anel de 1,3-dioxolano ligado à posição 7, como na seguinte fórmula:

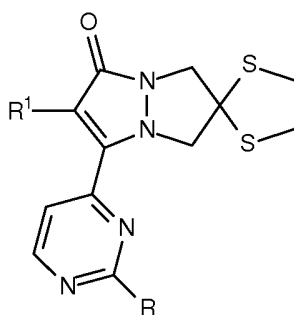


A segunda forma de realização do aspecto de anel fundido de 6,7-di-idro-5*H*-pirazolo[1,2-*a*]pirazol-1-ona abrange sistemas de anéis de espiro[1,3-dioxano] tendo, por exemplo, a seguinte fórmula:



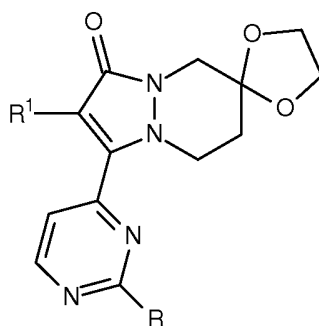
Esta forma de realização inclui, também, iterações em que o anel de espiro[1,3-dioxano] está ligado às posições 5 e 7 do anel.

A terceira forma de realização do aspecto de anel fundido de 6,7-di-idro-5*H*-pirazolo[1,2-*a*]pirazol-1-ona abrange sistemas de anéis de espiro[1,3-ditiolano] tendo, por exemplo, a seguinte fórmula:



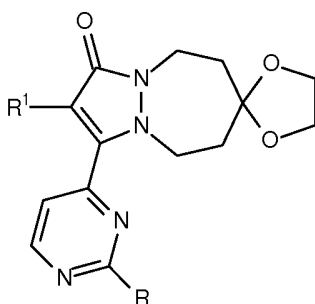
Esta forma de realização inclui, também, iterações em que o anel de espiro[1,3-ditiolano] está ligado às posições 5 e 7 do anel.

No entanto, outros aspectos dos sistemas de anéis da presente invenção referem-se a estruturas com anéis B compreendendo 6 átomos ($n = 4$) ou 7 átomos ($n = 5$), que são exemplificados abaixo pelas seguintes fórmulas:



que são sistemas de anéis espiro[5,6,7,8-tetraidro-pirazolo[1,2-a]piridazin-1-ona] em que o anel C pode estar ligado a qualquer das posições 5, 6, 7 ou 8 do anel de átomos de carbono. Dentro dos limites estritos do segundo aspecto, no que este se refere a estruturas de anel, o anel B compreende 6 átomos e o anel C é um anel de [1,3]dioxolano, [1,3]dioxano ou [1,3]ditiolano, conforme ilustrado anteriormente neste documento. O carbono ao qual o referido anel C está ligado, por exemplo, qualquer dos átomos de carbono numerados 5, 6, 7 ou 8, refere-se às formas de realização deste segundo aspecto.

O terceiro aspecto da presente invenção refere-se a inibidores da libertação de citocinas inflamatórias em que o índice n é igual a 5, sendo que as referidas estruturas têm, por exemplo, a seguinte fórmula:



que são sistemas de anéis espiro[6,7,8,9-tetraidro-5H-pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-1-ona] em que o anel C pode estar ligado a qualquer das posições 5, 6, 7, 8 ou 9 do anel de átomos de carbono. Dentro dos limites estritos do segundo aspecto, no que este se refere a estruturas de anel, o anel B compreende 7 átomos e o anel C é um anel de [1,3]dioxolano,

[1,3]dioxano ou [1.3]ditiolano, conforme ilustrado anteriormente neste documento. O carbono ao qual o referido anel C está ligado, por exemplo qualquer dos átomos de carbono numerados 5, 6, 7, 8 ou 9, refere-se às formas de realização deste terceiro aspecto.

Os compostos da presente invenção compreendem um anel de pirimidina anexado à posição 3 do anel A. As unidades R são substituintes na posição 2 da porção pirimidin-4-ilo da estrutura geral, sendo que as referidas unidades R são:

a) um éter de fórmula $-O[CH_2]_kR^3$; ou

b) uma unidade amino de fórmula $-NR^{4a}R^{4b}$;

sendo que R^3 é alquilo C_1 - C_4 substituído ou não substituído, hidrocarbilo cíclico substituído ou não substituído, heterociclilo substituído ou não substituído, arilo ou alquilenarilo substituído ou não substituído, heteroarilo ou alquilenarilo heteroarilo substituído ou não substituído, e o índice k é 0 a 5.

A seguir estão os diversos aspectos das unidades R, de acordo com a presente invenção, sendo que R é um éter de fórmula $-O[CH_2]_kR^3$.

A) Unidades R abrangendo éteres de fórmula $-OR^3$ (o índice k é igual a 0) e R^3 é arilo substituído ou não substituído.

i) Uma iteração deste aspecto de R inclui éteres de fórmula $-OR^3$ e R^3 é arilo substituído ou não substituído. Esta iteração inclui o seguinte exemplo não-limitador de R: fenoxi, 2-fluorofenoxi, 3-fluorofenoxi, 4-fluorofenoxi, 2,4-difluorofenoxi, 3-trifluorometilfenoxi, 4-trifluorometilfenoxi, 2,4-trifluorometil-

fenoxi e similares.

- ii) Outra iteração deste aspecto de R inclui éteres de fórmula $-OR^3$ e R^3 é arilo substituído ou não substituído. Esta iteração inclui os seguintes exemplos não-limitadores: 2-metilfenoxi, 3-metilfenoxi, 4-metilfenoxi, 2,4-dimetilfenoxi, 2-cianofenoxi, 3-cianofenoxi, 4-cianofenoxi, 4-etilfenoxi e similares.
- iii) Uma outra iteração deste aspecto de R inclui éteres de fórmula $-OR^3$ e R^3 é arilo substituído ou não substituído. Esta iteração inclui os seguintes exemplos não-limitadores: (2-metioxi)fenoxi, (3-metoxi)fenoxi, (4-metoxi)fenoxi, 3-[(N-acetil)amino]fenoxi, 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo e similares.

B) Unidades R abrangendo éteres de fórmula $-OR^3$ (o índice k é igual a 0) e R^3 é heteroarilo substituído ou não substituído.

- i) Uma primeira iteração deste aspecto de R inclui éteres de fórmula $-OR^3$ e R^3 é heteroarilo não substituído. Esta iteração inclui os seguintes exemplos não-limitadores: pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo e similares.
- ii) Uma segunda iteração deste aspecto de R inclui éteres de fórmula $-OR^3$ e R^3 é heteroarilo substituído. Esta iteração inclui os seguintes exemplos não-limitadores: 2-aminopirimidin-4-ilo e similares.

C) Unidades R abrangendo éteres de fórmula $-OCH_2R^3$ (o índice

k é igual a 1) e R^3 é arilo substituído ou não substituído.

- i) Uma primeira iteração deste aspecto de R inclui éteres de fórmula $-OCH_2R^3$ e R^3 é heteroarilo substituído ou não substituído. Esta iteração inclui os seguintes exemplos não-limitadores: pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, 2-aminopirimidin-4-ilo, 4-aminopirimidin-6-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo e similares.
 - ii) Uma segunda iteração deste aspecto de R, em que R é um éter de fórmula $-OCH_2R^3$, e R^3 é alquilenos heteroarilo substituído ou não substituído. Esta iteração inclui os seguintes exemplos não-limitadores: piridin-3-iletilo, (2-metil-2-piridin-3-il)etilo e similares.
- D) Unidades R abrangendo éteres de fórmula $-OR^3$ (o índice k é igual a 1) e R^3 é alquilo C_1-C_4 substituído ou não substituído.
- i) Uma primeira iteração deste aspecto de R é um éter de fórmula $-OR^3$ e R^3 é alquilo C_1-C_4 linear, ramificado ou cíclico não substituído. Esta iteração inclui os seguintes exemplos não-limitadores: metilo, etilo, isopropilo, (S)-1-metipropilo e similares.
 - ii) Uma segunda iteração deste aspecto de R é um éter de fórmula $-OR^3$ e R^3 é uma alquilo C_1-C_4 linear, ramificado ou cíclico substituído. Esta iteração inclui os seguintes exemplos não-limitadores: 2-metoxietilo, (S)-1-meti-3-metioxipropilo e similares.

No entanto, o formulador não está limitado às iterações e exemplos apresentados neste documento.

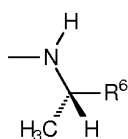
A seguir estão expostos os diversos aspectos de unidades R de acordo com a presente invenção, sendo que R é uma amina de fórmula $-NR^{4a}R^{4b}$, e sendo que cada R^{4a} e cada R^{4b} são, independentemente:

a) hidrogénio; ou

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

cada R^5 e cada R^{5b} é, independentemente, hidrogénio, alquilo C_1-C_4 linear, ramificado ou cíclico e misturas dos mesmos; R^6 é hidrogénio, alquilo C_1-C_4 substituído ou não substituído, alquenilo C_2-C_4 , $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$, arilo substituído ou não substituído, ou heteroarilo substituído ou não substituído; R^7 é hidrogénio, um catião solúvel em água, ou alquilo C_1-C_4 ; o índice m é de 0 a 5.

A) Unidades R abrangendo grupos amina quirais em que R^{4a} é hidrogénio, R^{5a} é hidrogénio e R^{5b} é metilo, e sendo que as referidas unidades têm a seguinte fórmula:



e a estereoquímica indicada.

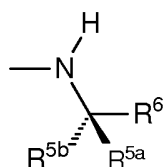
i) Uma primeira iteração deste aspecto de R é uma amina que contém um R^6 que é fenil substituído ou não substituído. Esta iteração inclui os seguintes exemplos não-limitadores: (S)-1-metil-1-fenil-metilamino, (S)-1-metil-1-(4-fluorofenil)metilamino, (S)-1-metil-1-(4-metilfenil)metilo-

mino, (S)-1-metil-1-(4-metoxi fenil)metilamino, (S)-1-metil-1-(2-aminofenil)metilamino, (S)-1-metil-1-(4-aminofenil)metilamino e similares.

ii) Uma segunda iteração deste aspecto de R é uma amina que contém um R⁶ que é heteroarilo substituído ou não substituído. Esta iteração inclui os seguintes exemplos não-limitadores: (S)-1-metil-1-(piridin-2-il) metilamino, (S)-1-metil-1-(piridin-3-il)metilamino, (S)-1-metil-1-(piridin-4-il)metilamino, (S)-1-metil-1-(furan-2-il)metilamino, (S)-1-metil-1-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il)metilamino e similares.

iii) Uma terceira iteração deste aspecto de R é uma amina que contém um R⁶ que é alquilo C₁-C₄ substituído ou não substituído. Esta iteração inclui os seguintes exemplos não-limitadores: (S)-1-metilpropilamino, (S)-1-metil-2-(metoxi)etilamino.

B) Unidades R abrangendo grupos amino quirais em que R^{4a} é hidrogénio, R^{5a} e R^{5b} são alquilo C₁-C₄, e sendo que as referidas unidades têm a seguinte fórmula:



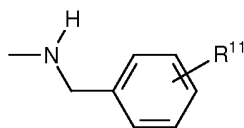
e a estereoquímica indicada quando R^{5a}, R^{5b} e R⁶ não são iguais.

i) Uma primeira iteração deste aspecto de R é uma amina que não tem um centro quiral, sendo que

alguns exemplos não-limitadores desta incluem 1,1-dimetiletilomina, 1,1-dimetilbenzilomina e similares.

- ii) Uma segunda iteração deste aspecto de R é uma amina que contém um R⁶ que é alquilo C₁-C₄ substituído ou não substituído. Esta iteração inclui os seguintes exemplos não-limitadores: (S)-1-metil-2-hidroxi-2-metilpropilomina, (S)-1-metil-2-hidroxi-2-metilbutilomina e similares.

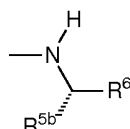
- C) Unidades R abrangendo aminas alquilenos arílicos em que R^{4a} é hidrogénio, R^{5a} e R^{5b} de R^{4b} são, ambos, hidrogénio, R⁶ é arilo substituído ou não substituído, e sendo que a referida unidade tem a seguinte fórmula:



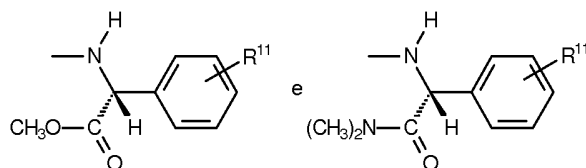
sendo que R¹¹ é hidrogénio ou uma "unidade substituída" conforme definido anteriormente neste documento.

- i) Uma primeira iteração deste aspecto inclui os seguintes exemplos não-limitadores de unidades R: benzilamino, (2-aminofenil)metilamino, (4-fluoro-fenil)metilamino, (4-metoxifenil)metilamino, (4-propanossulfonil fenil)metilamino e similares.
- ii) Uma segunda iteração deste aspecto inclui os seguintes exemplos não-limitadores de unidades R: (2-metilfenil)metilamino, (3-metilfenil)metilamino, (4-metilfenil)metilamino e similares.

- D) Unidades R abrangendo aminas em que R^{4a} é hidrogénio, R^{4b} inclui R^{5a} igual a hidrogénio e R^{5b} igual a $-\text{CO}_2R^7$ ou $-\text{CON}(R^7)_2$, sendo que a referida unidade tem a seguinte fórmula:

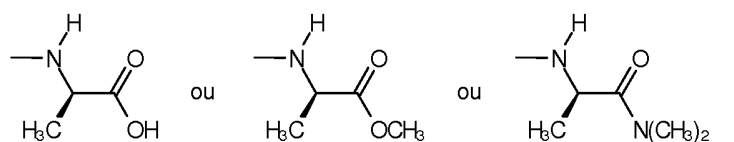


- i) Uma primeira iteração deste aspecto de R é uma amina que contém um R^6 que é fenil substituído ou não substituído. Esta iteração inclui os seguintes exemplos não-limitadores:



sendo que R^{11} é hidrogénio ou um "substituto", conforme definido anteriormente neste documento.

- ii) Uma segunda iteração deste aspecto de R é uma amina que contém um R^6 que é alquilo substituído ou não substituído. Esta iteração inclui os seguintes exemplos não-limitadores:



No entanto, o formulador não está limitado às iterações e exemplos apresentados neste documento. As unidades R^1 são seleccionadas a partir de:

- a) arilo substituído ou não substituído; ou
- b) heteroarilo substituído ou não substituído.

O primeiro aspecto de unidades R^1 abrange unidades fenil substituídas por halogéneo, sendo que alguns exemplos destes incluem 4-fluorofenil, 2,4-difluorofenil, 4-clorofenil e similares.

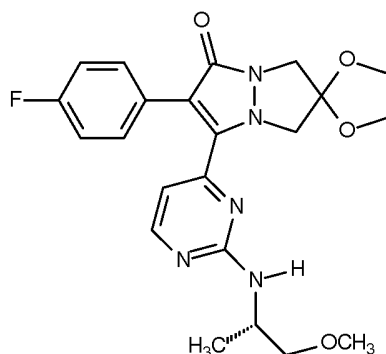
As unidades R^2 compreendem o anel espiroanular da estrutura da presente invenção. Além do mais, as unidades R^2 compreendem as unidades metileno substituídas ou não substituídas tendo a fórmula $-[C(R^2)_2]-$. Quando as unidades R^2 não fazem parte da porção dos átomos 5 a 7 do anel espirocíclico da estrutura, cada unidade R^2 é independentemente seleccionada do grupo consistindo em:

- a) hidrogénio;
- b) $-(CH_2)_kO(CH_2)_jR^8$;
- 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) duas unidades R^2 podem ser tomadas em conjunto para formar uma unidade carbonilo;
- h) e misturas desses itens;

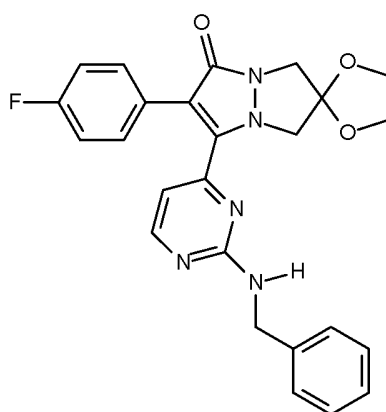
R^8 , R^{9a} , R^{9b} e R^{10} são, independentemente, hidrogénio, C_1 - C_4 alquilo e misturas dessas substâncias, R^{9a} e R^{9b} podem ser tomados em conjunto para formar um anel carbocíclico ou

heterocíclico que contém de 3 a 7 átomos, duas unidades R^{10} podem ser tomadas em conjunto para formar um anel carbocíclico ou heterocíclico que contém de 3 a 7 átomos; j é um índice de 0 a 5, n é um índice de 3 a 5.

Conforme anteriormente descrito neste documento, o valor do índice n indica o tamanho do "anel B". O primeiro aspecto das estruturas da presente invenção refere-se a anéis B em que n é igual a 3 como, por exemplo, compostos compreendendo o sistema de anel de 6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona, sendo que alguns exemplos não-limitadores destes incluem:

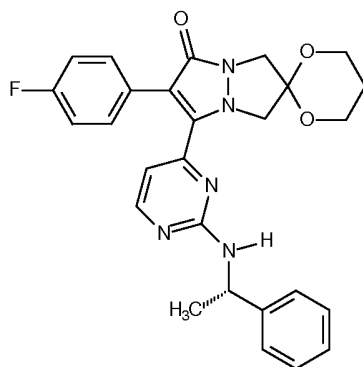


espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-{2-(S)-[(2-metoxi-1-metil)etilamino]-pirimidin-4-il}-6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona]; e

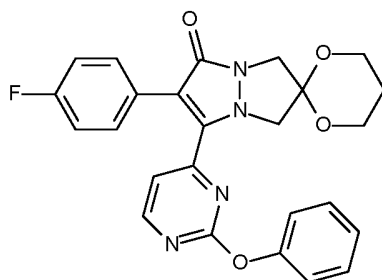


espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(benzilamino)pirimidin-4-il]-6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona].

Uma segunda forma de realização do primeiro aspecto refere-se a sistemas de anéis de pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona compreendendo um espiro[1,3-dioxano], sendo que alguns exemplos não-limitadores destes incluem:



espiro[1,3-dioxano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-{2-(S)-[(α -metilo)benzilamino]-pirimidin-4-il}-6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona]; e

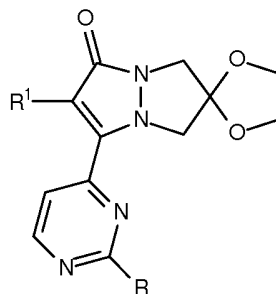


espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(fenoxi)pirimidin-4-il]-6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona].

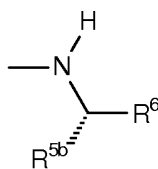
Os compostos, que compreendem os análogos inibidores da libertação de citocinas inflamatórias da presente invenção, são divididos em diversas categorias não-limitadoras. Algumas das categorias de análogos são demonstradas conforme exposto a seguir.

O primeiro aspecto dos compostos inibidores da libertação de citocinas inflamatórias da Categoria I, de acordo com a

presente invenção, apresenta uma estrutura geral que tem a seguinte fórmula:



que são derivados 2',6-espiro[1,3-dioxolano] de 6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-onas, em que as unidades R têm a fórmula:

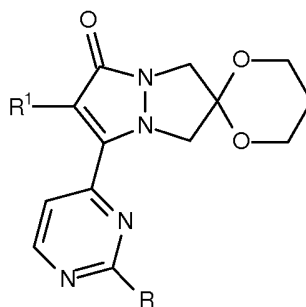


A Tabela I, abaixo, apresenta alguns exemplos não-limitadores de R¹, R^{5b} e R⁶.

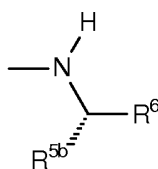
Tabela I

Nº	R ¹	R ^{5b}	R ⁶
1	4-fluorofenil	metilo	metilo
2	4-fluorofenil	metilo	etilo
3	4-fluorofenil	metilo	propilo
4	4-fluorofenil	metilo	vinilo
5	4-fluorofenil	metilo	ciclopropilo
6	4-fluorofenil	metilo	cicloexilo
7	4-fluorofenil	metilo	metoximetilo
8	4-fluorofenil	metilo	metoxietilo
9	4-fluorofenil	metilo	1-hidroxi-1-metiletilo
10	4-fluorofenil	metilo	-CO ₂ H
11	4-fluorofenil	metilo	fenil
12	4-fluorofenil	metilo	4-fluorofenil
13	4-fluorofenil	metilo	2-aminofenil
14	4-fluorofenil	metilo	2-metilfenil
15	4-fluorofenil	metilo	4-metilfenil
16	4-fluorofenil	metilo	4-metoxifenil
17	4-fluorofenil	metilo	4-(propano sulfonyl)fenil
18	4-fluorofenil	metilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo
19	4-fluorofenil	metilo	piridin-2-ilo
20	4-fluorofenil	metilo	piridin-3-ilo

O segundo aspecto dos compostos inibidores da libertação de citocinas inflamatórias da Categoria I, de acordo com a presente invenção, compreende uma estrutura geral que tem a seguinte fórmula:



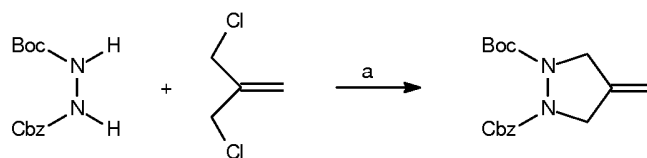
que são derivados 2',6-espiro[1,3-dioxano] de 6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-onas. O primeiro aspecto da Categoria I refere-se a compostos em que as unidades R têm a seguinte fórmula:



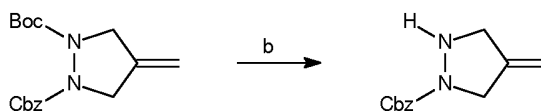
A Tabela II, abaixo, apresenta alguns exemplos não-limitadores de R¹, R^{5b} e R⁶.

Tabela II

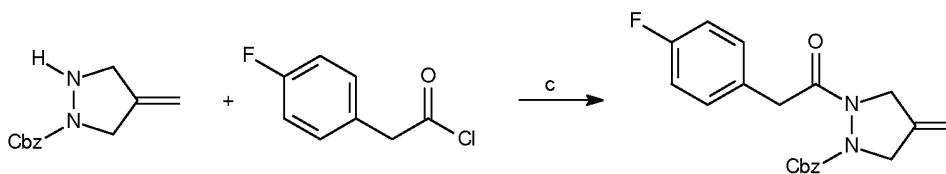
Nº	R ¹	R ^{5b}	R ⁶
21	4-fluorofenil	metilo	metilo
22	4-fluorofenil	metilo	etilo
23	4-fluorofenil	metilo	propilo
24	4-fluorofenil	metilo	vinilo
25	4-fluorofenil	metilo	ciclopropilo
26	4-fluorofenil	metilo	cicloexilo
27	4-fluorofenil	metilo	metoximetilo
28	4-fluorofenil	metilo	metoxietilo
29	4-fluorofenil	metilo	1-hidroxi-1-metiletilo
30	4-fluorofenil	metilo	-CO ₂ H
31	4-fluorofenil	metilo	fenil
32	4-fluorofenil	metilo	4-fluorofenil
33	4-fluorofenil	metilo	2-aminofenil
34	4-fluorofenil	metilo	2-metilfenil
35	4-fluorofenil	metilo	4-metilfenil
36	4-fluorofenil	metilo	4-metoxifenil
37	4-fluorofenil	metilo	4- (propano sulfonil) fenil
38	4-fluorofenil	metilo	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo
39	4-fluorofenil	metilo	piridin-2-ilo
40	4-fluorofenil	metilo	piridin-3-ilo



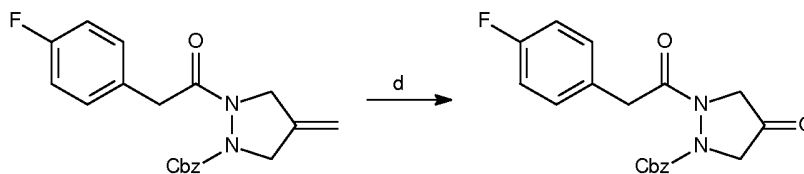
1
Reagentes e condições: (a) NaH



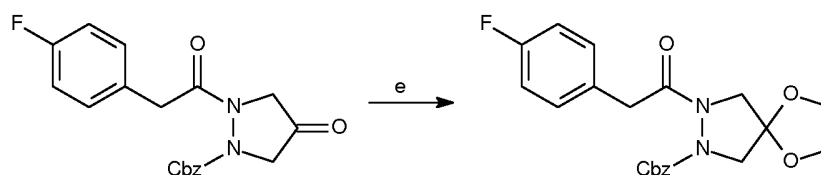
1 **2**
Reagentes e condições: (b) SOCl₂, MeOH



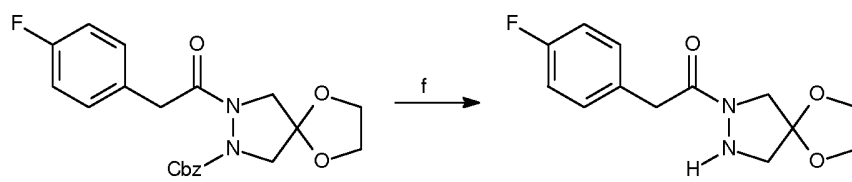
2 **3**
Reagentes e condições: (c) NaOH, CH₂Cl₂/água, TA, 18 h.



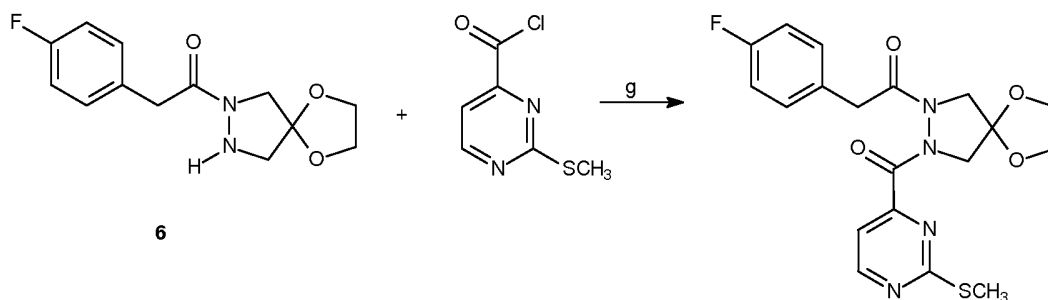
3 **4**
Reagentes e condições: (d) O₃, CH₂Cl₂, DMS, -78 °C até TA, 18 h.



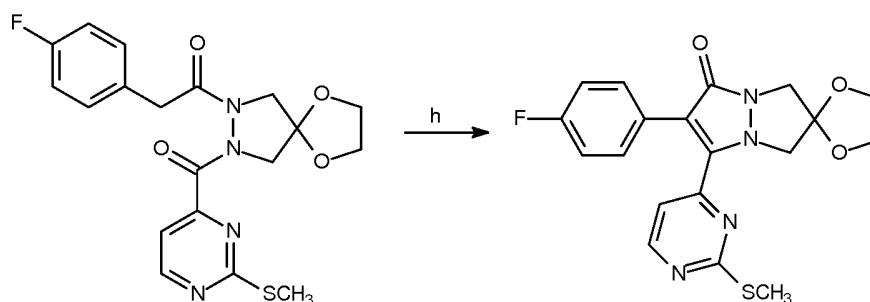
4 **5**
Reagentes e condições: (e) etileno glicol, TsOH, tolueno, refluxo, 18 h.

**5****6**

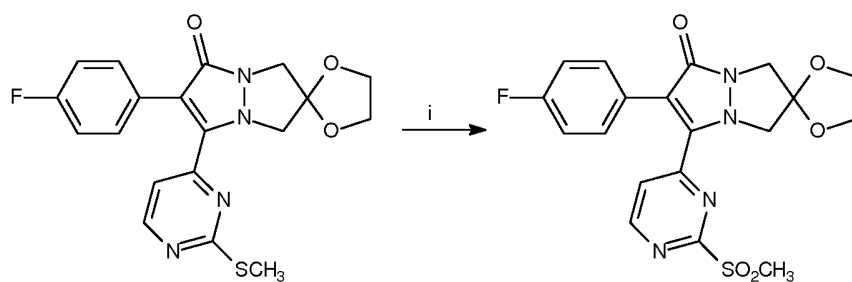
Reagentes e condições: (f) H₂: Pd/C, MeOH, TA 4 h.

**6****7**

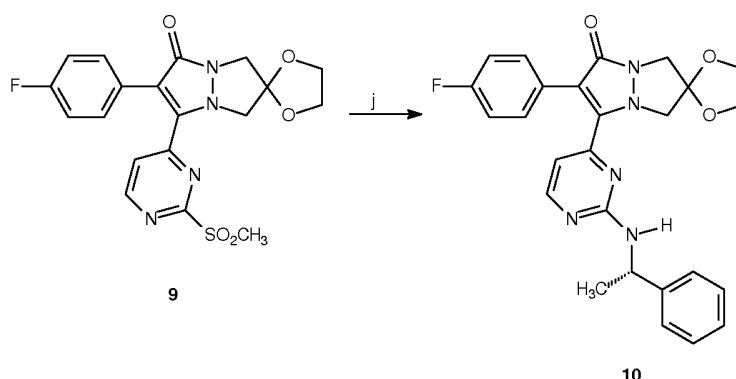
Reagentes e condições: (g) NaOH: CH₂Cl₂/água, TA, 12 h.

**7****8**

Reagentes e condições: (h) NaH, DMF, de 0 °C até TA, 3 h.

**8****9**

Reagentes e condições: (i) Oxone®, MeOH/THF/H₂O, TA 2 h.



Reagentes e condições: (j) (α)-(-)-metilbenzilomina, 100 °C, 3 h.

EXEMPLO 1

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

Preparação de 1-benzil éster 2-ter-butil éster de ácido 4-metileno pirazolidin-1,2-dicarboxílico (1): A uma suspensão de NaH (3,81 g, 95,4 mmol) em DMF (80 ml) é adicionada, por gotejamento, uma solução de N-Cbz-N'-Boc-hidrazina (12,1 g, 45,4 mmol) em DMF (20 ml). A mistura de reacção é agitada por cerca de 20 minutos e, então, 3-cloro-2-clorometil-propeno (5,8 ml, 50 mmol) é acrescentado por gotejamento e a reacção é deixada em agitação à temperatura ambiente até que a reacção esteja completa por TLC. A solução de reacção é particionada entre acetato de etilo e água, sendo a camada de água extraída mais algumas vezes com solvente. As camadas orgânicas combinadas são secas e concentradas para obter o produto desejado, sob a forma de um óleo transparente que é utilizado sem purificação adicional.

Preparação de 1-benzil éster de ácido 4-metileno-pirazolidin-1-carboxílico (2): A uma solução de 1-benzil éster 2-ter-butil éster de ácido 4-metileno pirazolidin-1,2-dicarboxílico bruto, 1, (30 g) em metanol (300

ml) é adicionado cloreto de tionilo, por gotejamento, a 0 °C. A reacção é aquecida até a temperatura ambiente e agitada por mais 18 horas. A concentração a vácuo da reacção produz um óleo amarelo que se cristaliza em repouso, fornecendo 23 g (97 % de rendimento) do produto desejado, sob a forma de sal HCl.

Preparação de éster benzílico de ácido 2-[2-(4-fluorofenil)acetil]-4-metileno-pirazolidin-1-

carboxílico (3): Hidróxido de sódio (0,12 g, 3 mmol) é dissolvido numa solução de 1:2 água/cloreto de metileno (30 ml) sob agitação rápida, seguida da adição de 1-benzil éster de ácido 4-metileno pirazolidin-1-carboxílico, **2**, (0,62 g, 2,8 mmol) à temperatura ambiente. É acrescentado cloreto de (4-fluorofenil)acetilo (0,39 ml, 4,2 mmol) e a reacção é deixada em agitação durante 18 horas, período após o qual a mistura de reacção é diluída com água (10 ml), deixando-se que as camadas se separem. A camada aquosa é extraída com cloreto de metileno, e as camadas orgânicas são combinadas, secas e filtradas. A concentração a vácuo resulta no produto bruto, que é purificado sobre sílica (1:3 acetato de etilo/hexano) para se obter 0,54 g (62 % de rendimento) do produto desejado.

Preparação de éster benzílico de ácido 2-[2-(4-fluorofenil)acetil]-4-oxo-pirazolidin-1-carboxílico

(4): O ozono é borbuhlado numa solução de éster benzílico de ácido 2-[2-(4-fluorofenil)acetil]-4-metileno-pirazolidin-1-carboxílico, **3**, (0,28 g, 0,8 mmol) em cloreto de metileno (15 ml) e -78 °C, até que a solução adquira uma cor azul. A fonte de ozono é removida, é acrescentado sulfóxido de dimetilo (0,23 ml) e a solução de reacção é deixada aquecer até a temperatura ambiente e é agitada durante 18 horas. O solvente é removido a vácuo e o óleo resultante é purificado sobre sílica (1:3 acetato de etilo/hexano) para se obter 0,15 g (53 % de rendimento) do produto desejado, sob a forma de um óleo

transparente.

Preparação de éster benzílico de ácido espiro[1,3-dioxolano[2',4]-2-[2-(4-fluorofenil)acetil]-pirazolidin-1-carboxílico] (5): Um frasco equipado com uma armadilha de Dean Stark é carregado com éster benzílico de ácido 2-[2-(4-fluorofenil)acetil]-4-oxo-pirazolidin-1-carboxílico, 4, (4,0 g, 11,2 mmol), etileno glicol (6,26 mL, 112 mmol), ácido toluenossulfônico (400 mg) e tolueno (40 mL). A mistura é aquecida até o refluxo durante 3 dias, e então concentrada a vácuo até se obter um óleo castanho que é absorvido em CH₂Cl₂, lavado com NaHCO₃, seco e concentrado até se obter um óleo castanho. O produto bruto obtido é purificado sobre sílica (acetato de etilo/hexano 1:3) para se obter 2,68 g (59,7 % de rendimento) do produto desejado.

Preparação de espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-1-pirazolidin-1-il-etanona (6): Éster benzílico de ácido espiro[1,3-dioxolano[2',4]-2-[2-(4-fluorofenil)acetil]-pirazolidina-1-carboxílico], 5, (400 mg, 1 mmol) é dissolvido em metanol e, então, é adicionado Pd/C (40 mg). A solução é então hidrogenada num aparelho de hidrogenação Parr® durante 4 horas, período após o qual o catalisador é removido por filtragem e o filtrado é concentrado a vácuo para se obter 265 mg (99 % de rendimento) do produto desejado, sob a forma de um sólido castanho-amarelado pálido.

Preparação de espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-1-[2-(2-metilsulfanil pirimidin-4-carbonil)-pirazolidin-1-il]-etanona] (7): A uma solução de espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-1-pirazolidin-1-il-etanona, 6, (265 mg, 1 mmol) em diclorometano (2 mL) é adicionado cloreto de 2-metilsulfonil-pirimidina-4-carbonilo (375 mg, 2 mmol) seguido da adição por gotejamento de uma solução aquosa a 1,0 N de hidróxido de sódio (3,5 mL). A mistura

é agitada vigorosamente à temperatura ambiente durante 3 dias. A reacção é diluída com diclorometano (10 mL) e lavada com água (10 mL). A camada aquosa é novamente extraída com diclorometano (10 mL). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (10 ml) e salmoura (10 ml), secas, filtradas e concentradas a vácuo. O material bruto resultante é purificado sobre sílica (1:1 hexano/acetato de etilo para 100 % de acetato de etilo) para obter 314 mg (96,6 % de rendimento) do produto desejado, sob a forma de um óleo transparente.

Preparação de espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-(2-metilsulfanil pirimidin-4-il)-6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona] (8): Espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-1-[2-(2-metilsulfanil pirimidin-4-carbonil)-pirazolidin-1-il]-etanona], 7, (314 mg, 0,75 mmol) é dissolvido em THF (5 mL). Esta solução é, então, adicionada por gotejamento via cânula a uma suspensão de NaH (45 mg de uma dispersão a 60 % em óleo mineral, 1,1 mmol) a 0 °C. A reacção é deixada aquecer gradualmente até à temperatura ambiente e, então, o THF é removido a vácuo. O resíduo resultante é dissolvido em diclorometano e lavado com água. A camada aquosa é novamente extraída com mais solvente, e as camadas orgânicas são combinadas, secas e concentradas a vácuo para se obter o produto bruto que é purificado sobre sílica (100 % acetato de etilo a 5 %, 10 % e 20 % de álcool metílico/acetato de etilo) para se obter 44 mg (19,6 % de rendimento) do produto desejado, sob a forma de um sólido amarelo.

Preparação de espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-(2-metanossulfonil-pirimidin-4-il)-6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona] (9): A uma solução de espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-(2-metilsulfanil pirimidin-4-il)-6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]

pirazol-1-ona], 8, (44 mg, 0,1 mmol) em THF: metanol/água (5 mL de uma mistura a 2:1:2) é adicionada, por gotejamento, uma solução de Oxone® (peroximonossulfato de potássio) (270 mg, 0,4 mmol) em água. A reacção é deixada aquecer até à temperatura ambiente, particionada entre CH₂Cl₂ e água, e a camada aquosa é novamente extraída com solvente, após o que as camadas orgânicas são combinadas, secas e concentradas a vácuo para se obter 45 mg (95 % de rendimento) do produto desejado bruto, o qual é uma mistura de sulfóxido e sulfona, e que é utilizado sem purificação adicional.

Preparação de espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[(2-(S)-(α)-metil-benzilamino)pirimidin-4-il]-6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona] (10): Uma solução de espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-(2-metanosulfonil-pirimidin-4-il)-6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona] bruta, 9, preparada conforme descrito acima neste documento (100 mg, 0,23 mmol), e (S)-(-)-α-metil-benzil-amina (2 mL), são dissolvidos em tolueno (2 mL). A mistura resultante é aquecida a 100 °C durante 3 horas, arrefecida até à temperatura ambiente e o solvente é removido a vácuo. O resíduo resultante é purificado sobre sílica (1:1 EtOAc/hexanos) para se obter 77 mg (70 % de rendimento) do produto desejado, sob a forma de um sólido amarelo. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,60 (d, 3 H, *J* = 6,9 Hz), 3,92-4,09 (m, 8 H), 5,15 (q, 1 H, *J* = 5,1, 6,9 Hz), 5,67 (d, 1 H, *J* = 5,1 Hz), 6,41 (d, 1 H, *J* = 5,1 Hz), 7,01-7,07 (m, 2 H), 7,26-7,43 (m, 7 H), 8,18 (d, 1 H, *J* = 5,1 Hz). ESI⁻ EM: m/z (intensidade relativa) 474,27 (100, M⁺+H). Análise calculada para C₂₆H₂₄FN₅O₃ 0,25H₂O: C 65,33; H 5,17; N 14,65. Encontrado: C 65,22; H 4,58; N 14,19.

Espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(1-(S)-metil-2-metoxi etilamino)pirimidin-4-il]-6,7-di-idro-5H-pirazolo [1,2-a]pirazol-1-ona]: ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,31

(d, 3 H, $J = 6,6$ Hz), 3,42 (s, 3 H), 3,48 (d, 3 H, $J = 4,8$ Hz), 4,07-4,11 (m, 6 H), 4,16 (d, 2H, $J = 3,6$ Hz), 4,20-4,30 (m, 1 H), 6,44 (d, 1 H, $J = 5,1$ Hz), 7,04-7,10 (m, 2 H), 7,41-7,46 (m, 2H), 8,15 (d, 1 H, $J = 5,1$ Hz). ESI⁻ EM: m/z (intensidade relativa) 442,25 (100, M⁺+H). Análise calculada para C₂₂H₂₄FN₅O₄ 0,25H₂O: C 59,25; H 5,54; N 15,70. Encontrado: C 59,37; H 5,17; N 15,52.

Espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(benzil-amino)pirimidin-4-il]-6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona]: ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,61-3,86 (m, 8 H), 4,51 (d, 2 H, $J = 5,89$ Hz), 6,29 (d, 1 H, $J = 5,2$ Hz), 6,87-7,09 (m, 2 H), 7,11-7,25 (m, 7 H), 7,99 (d, 1 H, $J = 5,2$ Hz). EMAR: m/z (intensidade relativa) C₂₅H₂₂FN₅O₃. Calculado: 460,1785 (M⁺+H). Encontrado: 460,1775.

Espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(1-(S)-metil-2-hidroxi-2-metilpropil-amino)pirimidin-4-il]-6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona]: ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,25-1,31 (m, 9 H), 4,05-4,11 (m, 9 H), 5,48 (d, 1 H, $J = 8,7$ Hz), 6,43 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz), 7,03-7,09 (m, 2 H), 7,41-7,46 (m, 2 H), 8,17 (d, 1 H, $J = 5,1$ Hz); EMAR: calculado para C₂₃H₂₆FN₅O₄ 456,2047 (M⁺+H); encontrado 456,2059.

Espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(ciclo-propilamino)pirimidin-4-il]-6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona]: ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,59-0,64 (m, 2 H), 0,87 (q, 2H, $J = 12,3, 6$ Hz), 2,78-2,82 (m, 1 H), 4,06-4,11 (m, 6 H), 4,23 (s, 2 H), 5,50 (s, 1 H), 6,50 (d, 1 H, $J = 5,1$ Hz), 7,04-7,10 (m, 2 H), 7,42-7,47 (m, 2 H), 8,23 (d, 1 H, $J = 5,1$ Hz). ESI⁻ EM: m/z (intensidade relativa) 410,24 (100, M⁺+H). Espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(2-fluorobenzilamino)pirimidin-4-il]-6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona]: ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,96-4,10 (m, 8 H),

4,74 (d, 2 H, $J = 6,3$ Hz), 5,73 (s, 1 H), 6,47 (d, 1 H, $J = 5,1$ Hz), 7,03-7,16 (m, 4 H), 7,26-7,45 (m, 4 H), 8,22 (d, 1 H, $J = 5,1$ Hz). ESI⁺ EM: m/z (intensidade relativa) 478,1 (100, M⁺+H). Análise calculada para C₂₅H₂₁F₂N₅O₃ 0,75H₂O: C 61,16; H 4,62; N 14,26. Encontrado: C 61,26; H 4,39; N 14,13.

Espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(3-fluoro-benzilamino)pirimidin-4-il]-6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona]: ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,96-4,05 (m, 8 H), 4,69 (d, 2 H, $J = 6,3$ Hz), 5,79 (s, 1 H), 6,49 (d, 1 H, $J = 5,1$ Hz), 6,98-7,16 (m, 4 H), 7,28-7,45 (m, 4 H), 8,23 (d, 1 H, $J = 5,1$ Hz). ESI⁺ EM: m/z (intensidade relativa) 478,1 (100, M⁺+H). Análise calculada para C₂₅H₂₁F₂N₅O₃ 0,5H₂O: C 61,72; H 4,56; N 14,40. Encontrado: C 61,84; H 4,21; N 14,28.

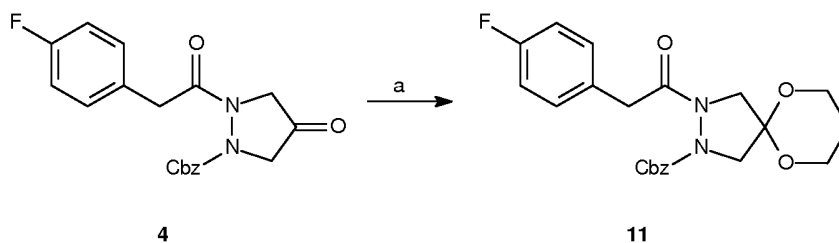
Espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(2-tri-fluorometil-benzilamino)pirimidin-4-il]-6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona]: ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,95-4,08 (m, 8 H), 4,91 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz), 5,79 (s, 1 H), 6,50 (d, 1 H, $J = 5,1$ Hz), 7,06 (t, 2 H, $J = 8,7$ Hz), 7,39-7,44 (m, 3 H), 7,52-7,57 (m, 2 H), 7,72 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 8,23 (d, 1 H, $J = 5,1$ Hz). ESI⁺ EM: m/z (intensidade relativa) 528,2 (100, M⁺+H).

Espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(3-tri-fluorometil-benzilamino)pirimidin-4-il]-6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona]: ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,94-4,04 (m, 8 H), 4,75 (d, 2 H, $J = 6,3$ Hz), 5,79 (s, 1 H), 6,50 (d, 1 H, $J = 5,1$ Hz), 7,03-7,08 (m, 2 H), 7,39-7,62 (m, 6 H), 8,24 (d, 1 H, $J = 5,1$ Hz). ESI⁺ EM: m/z (intensidade relativa) 528,24 (100, M⁺+H).

Espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(2-fluoro-benzilamino)pirimidin-4-il]-6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]

pirazol-1-ona]: $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3,90-4,03 (m, 8 H), 4,75 (d, 2 H, $J = 6,0$ Hz), 5,86 (s, 1 H), 6,49 (d, 1 H, $J = 5,1$ Hz), 7,02-7,08 (m, 2 H), 7,39-7,50 (m, 4 H), 7,63 (d, 2 H, $J = 8,4$ Hz), 8,23 (d, 1 H, $J = 5,1$ Hz). ESI^+ EM: m/z (intensidade relativa) 528,24 (40, M^+H).

Os análogos abrangidos pelos compostos do segundo aspecto da Categoria I podem ser preparados mediante a substituição de 1,3-propileno glicol por etileno glicol na preparação do intermediário **5**, conforme descrito na presente invenção, para se obter o intermediário **11**.



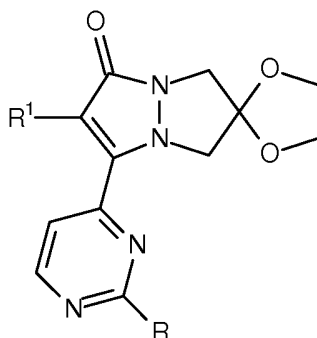
Reagentes e condições: (a) propileno glicol, TsOH, tolueno, refluxo, 18 h.

Espiro[5',5'-dimetil-1,3-dioxano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(1-(S)-metilbenzilamino)-pirimidin-4-il]-6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona]; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,92 (s, 3 H), 1,13 (s, 3 H), 1,61 (d, 3 H, $J = 6,9$ Hz), 3,45-3,58 (m, 5 H), 3,84 (br s, 1 H), 4,07-4,11 (m, 1 H), 4,31 (d, 1 H, $J = 11,4$ Hz), 5,18 (quint, 1 H, $J = 6,6$ Hz), 5,64 (d, 1 H, $J = 6,9$ Hz), 6,41 (d, 1 H, $J = 4,8$ Hz), 7,04 (t, 2 H, $J = 8,7$ Hz), 7,28-7,42 (m, 7 H), 8,18 (d, 1 H, $J = 4,8$ Hz). ESI^- EM: m/z (intensidade relativa) 516,2 (100, M^+H) Análise calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{FN}_5\text{O}_3$: C 67,56; H 5,86; N 13,58. Encontrado: C 67,46; H 5,44; N 13,42.

Espiro[5',5'-dimetil-1,3-dioxano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(1-(S)-metil-2-metoxi-etilamino)pirimidin-4-il]-6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona]: $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz)

δ . 0,95 (s, 3 H), 1,14 (s, 3 H), 1,32 (d, 3 H, $J = 6,6$ Hz), 3,43 (s, 3 H), 3,48 (d, 2 H, $J = 4,5$ Hz), 3,61 (dd, 4H, $J = 16,5, 11,4$ Hz), 4,25 (d, 4 H, $J = 10,2$ Hz), 5,43 (d, 1 H, $J = 7,5$ Hz), 6,42 (d, 1 H, $J = 5,1$ Hz), 7,03-7,09 (m, 2 H), 7,41-7,46 (m, 2 H), 8,19 (d, 1 H, $J = 5,1$ Hz). ESI⁻ EM: m/z (intensidade relativa) 484,1 (100, M⁺+H).

O primeiro aspecto dos compostos inibidores da libertação de citocinas inflamatórias da Categoria II, de acordo com a presente invenção, são éteres com uma estrutura geral que tem a seguinte fórmula:

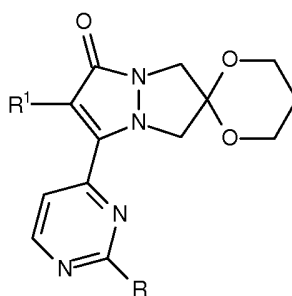


que são derivados 2',6-epi-2,6-dioxolano] de 6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-onas, em que as unidades R têm a fórmula -OR³. A Tabela III, abaixo, apresenta alguns exemplos não-limitadores de R¹ e R³.

TABELA III

N°	R ¹	R ³
41	4-fluorofenil	fenil
42	4-fluorofenil	2-fluorofenil
43	4-fluorofenil	3-fluorofenil
44	4-fluorofenil	4-fluorofenil
45	4-fluorofenil	2,6-difluorofenil
46	4-fluorofenil	2-cianofenil
47	4-fluorofenil	3-cianofenil
48	4-fluorofenil	2-trifluorometilfenil
49	4-fluorofenil	4-trifluorometilfenil
50	4-fluorofenil	2-metilfenil
51	4-fluorofenil	4-metilfenil
52	4-fluorofenil	2,4-dimetilfenil
53	4-fluorofenil	3-N-acetilamino fenil
54	4-fluorofenil	2-metoxi fenil
55	4-fluorofenil	4-metoxi fenil
56	4-fluorofenil	2-(metanossulfonil)fenil
57	4-fluorofenil	4-(metanossulfonil)fenil
58	4-fluorofenil	2-(propanossulfonil)fenil
59	4-fluorofenil	4-(propano sulfonil)fenil
60	4-fluorofenil	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo

O segundo aspecto dos compostos inibidores da libertação de citocinas inflamatórias da Categoria II, de acordo com a presente invenção, compreende uma estrutura geral que tem a seguinte fórmula:



que são derivados 2',6-espiro[1,3-dioxano] de 6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-onas, em que as unidades R têm a fórmula -OR³.

A Tabela IV, abaixo, apresenta alguns exemplos não-limitadores de R¹ e R³.

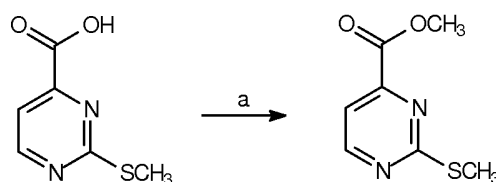
TABELA IV

Nº	R ¹	R ³
61	4-fluorofenil	fenil
62	4-fluorofenil	2-fluorofenil
63	4-fluorofenil	3-fluorofenil
64	4-fluorofenil	4-fluorofenil
65	4-fluorofenil	2,6-difluorofenil
66	4-fluorofenil	2-cianofenil
67	4-fluorofenil	3-cianofenil
68	4-fluorofenil	2-trifluorometilfenil
69	4-fluorofenil	4-trifluorometilfenil
70	4-fluorofenil	2-metilfenil
71	4-fluorofenil	4-metilfenil
72	4-fluorofenil	2,4-dimetil fenil
73	4-fluorofenil	3-N-acetilamino fenil
74	4-fluorofenil	2-metoxifenil
75	4-fluorofenil	4-metoxifenil
76	4-fluorofenil	2-(metanossulfonil) fenil
77	4-fluorofenil	4-(metanossulfonil) fenil
78	4-fluorofenil	2-(propanossulfonil) fenil
79	4-fluorofenil	4-(propano sulfonil) fenil
80	4-fluorofenil	3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo

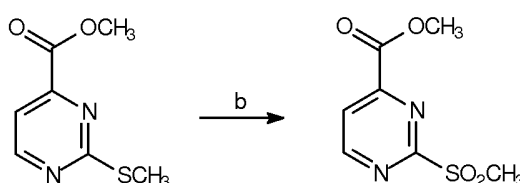
Os compostos que compreendem a Categoria II análogos da presente invenção são preparados mediante uma síntese convergente em que a unidade R está situada no anel de pirimidina antes da formação da estrutura final de 6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona. O esquema

apresentado a seguir descreve a síntese do composto 16, e um exemplo de um intermediário na preparação de compostos da Categoria II.

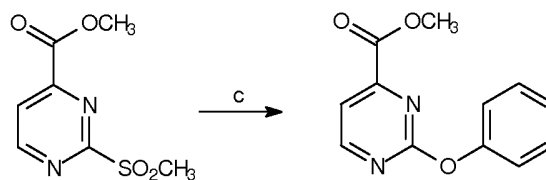
Esquema geral para preparação de intermediários de pirimidina éter



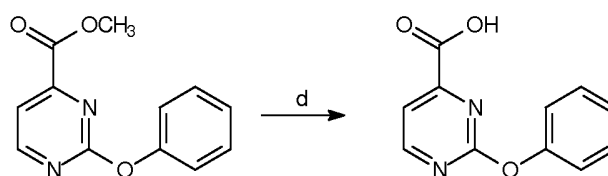
Reagentes e condições: (a) SOCl₂, MeOH, TA 12 h.



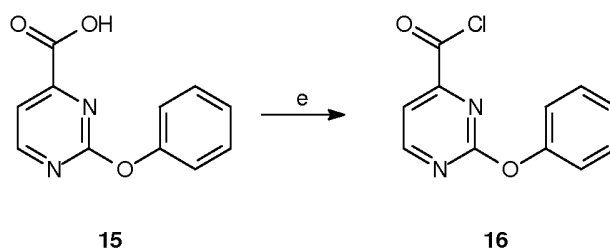
Reagentes e condições: (b) Oxone®, MeOH/THF/H₂O, TA, 12 h.



Reagentes e condições: (c) fenol, NaH, THF, TA, 12 h.



Reagentes e condições: (d) NaOH MeOH/H₂O, TA 1,5 h.



Reagentes e condições: (e) cloreto de oxalilo, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$, TA, 2 h.

EXEMPLO 2

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

Preparação de éster metílico de ácido

2-metilsulfanil-pirimidin-4-carboxílico (12): A uma suspensão de ácido 2-metilsulfanil-pirimidin-4-carboxílico (15 g, 88 mmol) em metanol (200 ml), é adicionado, por gotejamento, cloreto de tionila (25 ml). A solução é deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante 12 horas. A solução é então concentrada a vácuo, e o sólido amarelo resultante pode ser colocado em cloreto de metileno e reconcentrado para se obter 19 g (97 % de rendimento) de sal HCl do produto desejado, sob a forma de um sólido branco.

Preparação de éster metílico de ácido

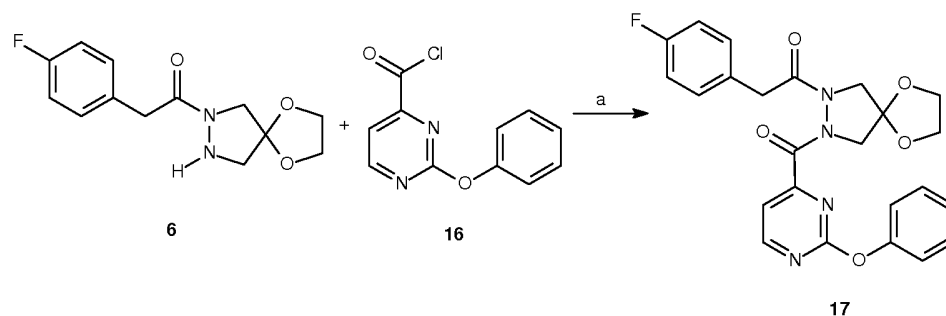
2-metanossulfonil-pirimidin-4-carboxílico (13): Uma solução aquosa (1 l) de Oxone® (211,7 g, 344 mmol) é adicionada por gotejamento, a 0 °C, a uma solução de éster metílico de ácido 2-metil-sulfanil-pirimidin-4-carboxílico, **12**, (19 g, 86,1 mmol) em 1:1 metanol/THF (1 l). A solução de reacção é deixada aquecer até à temperatura ambiente, e agitada durante 1,5 horas. A suspensão resultante é particionada entre cloreto de metileno e água. A fase aquosa é tornada alcalina pela adição de NaOH, e novamente extraída com solvente. As camadas orgânicas combinadas são secas, filtradas e concentradas a vácuo para se obter 18,4 g do produto desejado, sob a forma de um óleo amarelo.

Preparação de éster metílico de ácido 2-fenoxi-pirimidin-4-carboxílico (14): NaH (3,5 g de uma suspensão a 60 %, 87,4 mmol) é adicionado a uma solução de fenol (8,23 g, 87,4 mmol) em THF (100 ml), à temperatura ambiente. O éster metílico de ácido 2-metanossulfonil-pirimidin-4-carboxílico, **13**, (6,3 g, 29,1 mmol) é dissolvido em THF (60 ml) e adicionado por gotejamento à solução de fenol. A reação é deixada em agitação durante 12 horas e, então, arrefecida através da adição de NH₄Cl aquoso saturado. A fase aquosa é extraída com cloreto de metileno e as camadas orgânicas combinadas são secas, filtradas e concentradas a vácuo para se obter um óleo bruto, que é purificado sobre sílica (acetato de etilo/hexano a 2:3) para se obter 1,72 g (25 % de rendimento) do produto desejado, sob a forma de um sólido branco.

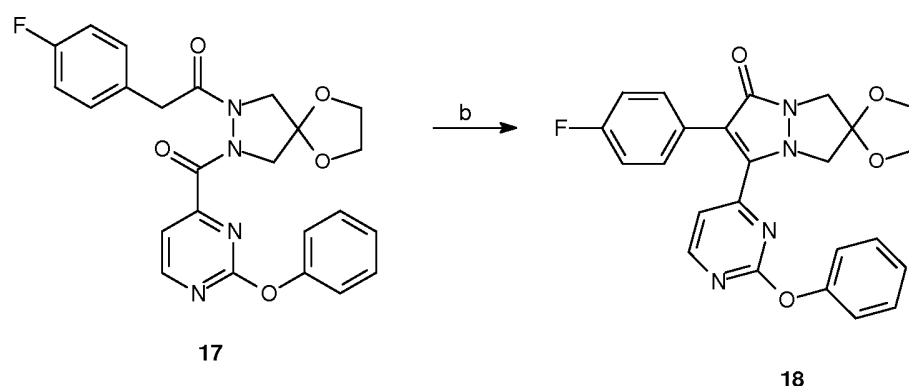
Preparação de ácido 2-fenoxi-pirimidin-4-carboxílico (15): A uma solução de éster metílico de ácido 2-fenoxi-pirimidin-4-carboxílico, **14**, (1,72 g, 74,8 mmol) em metanol (50 ml), é adicionada uma solução de NaOH a 50 % (10 ml), à temperatura ambiente. Após agitação durante 1,5 horas, o solvente é removido a vácuo e a fase aquosa restante é extraída com acetato de etilo. A fase aquosa pode, então, ser cuidadosamente acidificada com HCl concentrado e o sólido branco que então se forma é extraído duas vezes com acetato de etilo. As camadas orgânicas são combinadas, secas e concentradas a vácuo para se obter 0,95 g (60 % de rendimento) do produto desejado, sob a forma de um sólido branco.

Preparação de 2-fenoxi-pirimidin-4-carbonil cloreto (16): A uma solução de ácido 2-fenoxi-pirimidin-4-carboxílico, **15**, (0,19 g, 0,89 mmol) em cloreto de metileno (10 mL), contendo algumas gotas de DMF é adicionado cloreto de oxalilo (0,1 mL). A solução é agitada durante 2 horas à temperatura ambiente e

concentrada a vácuo para obter o produto desejado, que é utilizado sem purificação adicional.



Reagentes e condições: (a) NaOH: CH₂Cl₂/água, TA, 12 h.



Reagentes e condições: (b) NaH, DMF, 0 °C, 2 h.

EXEMPLO 3

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

Preparação de espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-1-[2-(2-fenoxi-pirimidina-4-carbonil)pirazolidina-1-il]etanona (17): cloreto de 2-fenoxi-pirimidina-4-carbonilo, 16, (0,066 g, 0,28 mmol) em cloreto de metileno (1,5 mL) é adicionado por gotejamento a uma suspensão de espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-1-pirazolidin-1-il-etanona, 6, (0,05 g, 0,18 mmol) numa solução a 2:5 de água/CH₂Cl₂ (7 mL) contendo NaOH (0,0112 g, 0,28 mmol), à temperatura ambiente. A solução é agitada durante 18 horas e diluída numa solução adicional a 2:5 de água/CH₂Cl₂. As camadas são deixadas separar e a fase aquosa é extraída com mais cloreto

de metileno. As camadas orgânicas são combinadas, secas, filtradas e concentradas a vácuo para se obter o produto desejado.

Preparação de espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona (18): A uma solução de espiro[1,3-dioxolano-[2',6]-2-(4-fluorofenil)-1-[2-(2-fenoxi-pirimidina-4-carbonil)pirazolidin-1-il]etanona, 17, (0,19 g, 0,4 mmol) em DMF (10 mL) a 0 °C, é adicionado NaH (0,024 g, 0,6 mmol) e a solução resultante é agitada durante 2 horas. O solvente é removido a vácuo, o resíduo é dissolvido em cloreto de metileno e extraído com água, seco, e reconcentrado para se obter o produto desejado.

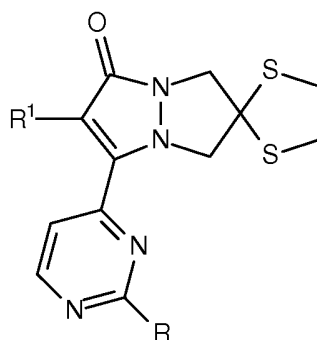
Espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[(2-fluorofenoxi)pirimidin-4-il]-6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona]: $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3,87 (s, 2 H), 3,98-4,12 (m, 6 H), 6,96 (d, 1 H, $J = 5,4$ Hz), 7,09-7,15 (m, 2 H), 7,25-7,43 (m, 6 H), 8,50 (d, 1 H, $J = 5,4$ Hz). $\text{ESI}^- \text{EM}$: m/z (intensidade relativa) 465,2 (100, M^+H). Análise calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C 60,89; H 4,05; N 11,83. Encontrado: C 61,26; H 3,72; N 11,63.

Os compostos que compreendem o segundo aspecto da Categoria II podem ser preparados mediante a substituição do intermediário 11 pelo intermediário 6 na síntese convergente descrita anteriormente neste documento.

Espiro[1,3-dioxano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona]: $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,75-1,94 (m, 2 H), 3,82-3,98 (m, 6 H), 4,24 (s, 2 H), 6,91 (d, 1 H, $J = 5,4$ Hz), 7,08-7,14 (m, 2 H), 7,24-7,42 (m, 5 H), 7,48-7,54 (m, 2 H), 8,49 (d, 1 H, $J =$

5,4 Hz). ESI⁻ EM: m/z (intensidade relativa) 460,9 (100, M⁺+H).
 Análise calculada para C₂₅H₂₁FN₄O₄ H₂O: C 62,76; H 4,85; N 11,71.
 Encontrado: C 62,57; H 4,22; N 11,57.

O primeiro aspecto dos compostos inibidores da libertação de citocinas inflamatórias da Categoria III, de acordo com a presente invenção, são éteres com uma estrutura geral que tem a seguinte fórmula:



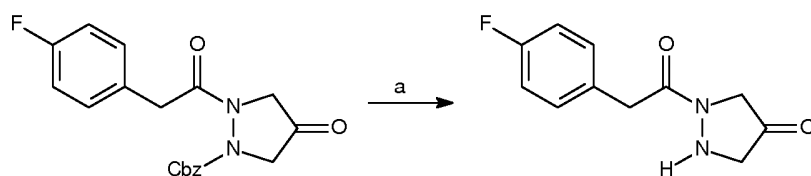
que são derivados 2',6-espiro[1,3-ditioxolano] de 6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-onas, em que as unidades R têm a fórmula -OR³. A Tabela V, abaixo, apresenta alguns exemplos não-limitadores de R e R¹.

Tabela V

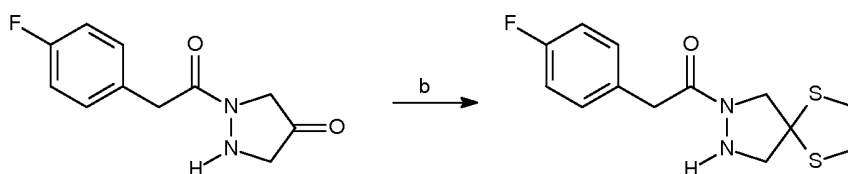
Nº	R	R ¹
81	fenoxi	4-fluorofenil
82	2-fluorofenoxi	4-fluorofenil
83	3-fluorofenoxi	4-fluorofenil
84	4-fluorofenoxi	4-fluorofenil
85	2,6-difluorofenoxi	4-fluorofenil
86	2-cianofenoxi	4-fluorofenil
87	3-cianofenoxi	4-fluorofenil
88	2-trifluorometilfenoxi	4-fluorofenil
89	4-trifluorometilfenoxi	4-fluorofenil
90	2-metilfenoxi	4-fluorofenil
91	4-metilfenoxi	4-fluorofenil
92	2,4-dimetilfenoxi	4-fluorofenil

93	3-N-acetilamino fenoksi	4-fluorofenil
94	2-metoxifenoksi	4-fluorofenil
95	4-metoxifenoksi	4-fluorofenil
96 %	3-benzo[1,3]dioxol-5-ila	4-fluorofenil
97	fenoksi	3-(trifluorometil) fenil
98	2-fluorofenoksi	3-(trifluorometil) fenil
99	3-fluorofenoksi	3-(trifluorometil) fenil
100	4-fluorofenoksi	3-(trifluorometil) fenil
101	2,6-difluorofenoksi	3-(trifluorometil) fenil
102	2-cianofenoksi	3-(trifluorometil) fenil
103	3-cianofenoksi	3-(trifluorometil) fenil
104	2-trifluorometilfenoksi	3-(trifluorometil) fenil
105	4-trifluorometilfenoksi	3-(trifluorometil) fenil
106	2-metilfenoksi	3-(trifluorometil) fenil
107	4-metilfenoksi	3-(trifluorometil) fenil
108	2,4-dimetilfenoksi	3-(trifluorometil) fenil
109	3-N-acetilamino fenoksi	3-(trifluorometil) fenil
110	2-metoxifenoksi	3-(trifluorometil) fenil
111	4-metoxifenoksi	3-(trifluorometil) fenil
112	3-benzo[1,3]dioxol-5-ila	3-(trifluorometil) fenil
113	fenoksi	4-clorofenil
114	2-fluorofenoksi	4-clorofenil
115	3-fluorofenoksi	4-clorofenil
116	4-fluorofenoksi	4-clorofenil
117	2,6-difluorofenoksi	4-clorofenil
118	2-cianofenoksi	4-clorofenil
119	3-cianofenoksi	4-clorofenil
120	2-trifluorometilfenoksi	4-clorofenil
121	4-trifluorometilfenoksi	4-clorofenil
122	2-metilfenoksi	4-clorofenil
123	4-metilfenoksi	4-clorofenil
124	2,4-dimetilfenoksi	4-clorofenil
125	3-N-acetilamino fenoksi	4-clorofenil
126	2-metoxifenoksi	4-clorofenil
127	4-metoxifenoksi	4-clorofenil
128	3-benzo[1,3]dioxol-5-ila	4-clorofenil

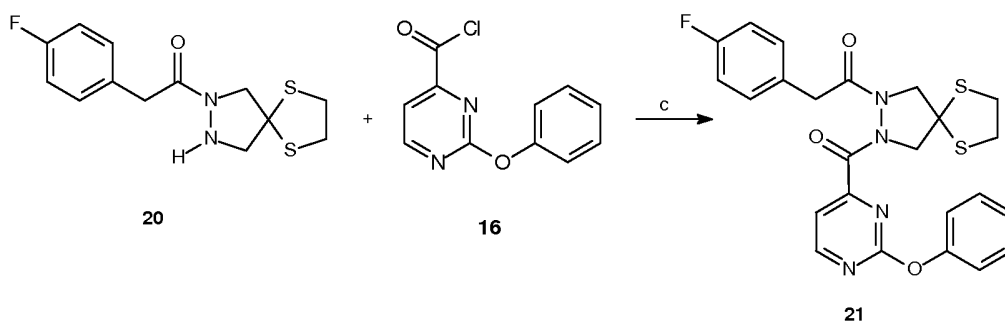
O esquema mostrado a seguir apresenta métodos para a preparação dos compostos da Categoria II de acordo com a presente invenção.



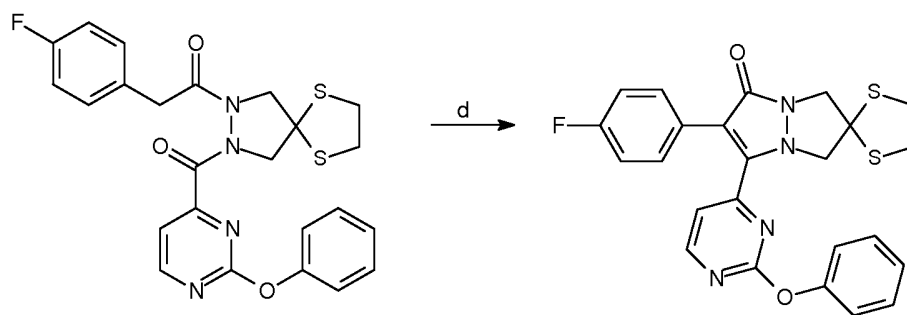
4 **19**
Reagentes e condições: (a)



19 **20**
Reagentes e condições: (b)



Reagentes e condições: (c)



21 **22**
Reagentes e condições: (c)

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

Preparação de 1-[2-(4-fluorofenil)acetil]-pirazolidin-4-ona (19): A uma solução de éster benzílico de ácido 2-[2-(4-fluorofenil)acetil]-4-oxo-pirazolidina-1-carboxílico, **4**, (1 g, 4,5 mmol) em metanol (30 mL) é adicionado Pd/C (100 mg). Um balão preenchido com gás hidrogénio é colocado sobre o frasco e a mistura é agitada durante 3 horas. A solução é filtrada para remoção do catalisador e concentrada a vácuo para se obter 0,8 g do produto desejado, sob a forma de um óleo amarelo que é utilizado sem purificação adicional.

Preparação de espiro[1,3-ditiolano[2',4]-2-[(4-fluorofenil)-1-pirazolidin-1-il]etanona] (20): A uma solução de 1-[2-(4-fluorofenil)acetil]-pirazolidin-4-ona, **19**, (0,4 g, 1,8 mmol) e 1,2-etanoditiol (0,23 mL, 2,7 mmol) em cloreto de metileno (13 mL) é adicionado eterato de trifluoreto de boro (0,4 mL). A reacção é deixada em agitação durante 18 horas, após o que a solução é extraída com 0,1 N HCl e salmoura, seca, e concentrada a vácuo para se obter o produto bruto que é utilizado sem purificação adicional.

Preparação de espiro[1,3-ditiolano[2',4]-2-(4-fluorofenil)-1-[2-(2-fenoxipirimidina-4-carbonil)pirazolidin-1-il]-etana] (21): A uma suspensão de espiro[1,3-ditiolano[2',4]-2-[(4-fluorofenil)-1-pirazolidin-1-il]-etanona], **20**, (0,25 g, 0,83 mmol) e NaOH (0,05 g, 1,2 mmol) em 5:3 de cloreto de metileno/água (8 mL) é adicionado cloreto de 2-fenoxi pirimidina-4-carbonilo, **16**, (0,295 g, 1,2 mmol). A solução de reacção é agitada à temperatura ambiente durante 18 horas, período após o qual as camadas são separadas e a fase orgânica é lavada com 20 % NaHCO₃ e salmoura, seca e concentrada

a vácuo, para se obter um resíduo bruto que é purificado mediante HPLC preparatório para se obter 0,35 g do produto desejado.

Preparação de espiro[1,3-ditiolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona] (22): NaH (0,42 g, 1,1 mmol) é adicionado a uma solução de espiro[1,3-ditiolano[2',4]-2-(4-fluorofenil)-1-[2-(2-fenoxi-pirimidin-4-carbonil)pirazolidin-1-il]-etanona], 21, (0,35 g, 0,7 mmol) em DMF (5 mL) a -5 °C e a reacção é agitada durante 1 hora a frio. A solução de reacção é diluída com cloreto de metileno e lavada com 0,1 N HCl. A camada de ácido é tornada alcalina e extraída com cloreto de metileno e as camadas orgânicas são combinadas, lavadas com salmoura, secas e concentradas a vácuo para se obter 0,1 g (30 % de rendimento) do produto desejado. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,35-3,50 (m, 4 H), 4,09 (s, 2 H), 4,46 (s, 2 H), 6,93 (d, 1 H, *J* = 5,1 Hz), 7,10-7,17 (m, 2 H), 7,23-7,43 (m, 5 H), 7,48-7,53 (m, 2 H), 8,52 (d, 1 H, *J* = 5,1 Hz). ESI⁻ EM: *m/z* (intensidade relativa) 478,9 (100, M⁺+H) Análise calculada para C₂₄H₁₉FN₄O₂S₂ 0,5 H₂O: C, 59,12; H, 4,13; N, 11,49. Encontrado: C, 58,87; H, 3,95; N, 11,91. A seguir são apresentados exemplos não-limitadores de outros compostos de acordo com a presente invenção.

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

Espiro[1,3-dioxano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(1,1-dimetil-etilamino)pirimidin-4-il]-6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona];

Espiro[1,3-dioxano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(benzil-amino)pirimidin-4-il]-6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona];

Espiro[1,3-dioxano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-{2-[(2-metil fenil)metilamino]pirimidin-4-il}-6,7-di-idro-5*H*-pirazolo[1,2-*a*]pirazol-1-ona].

Os análogos (compostos) da presente invenção são organizados em diversas categorias, para assistir ao formulador na aplicação de uma estratégia sintética racional para a preparação de análogos que não estejam expressamente exemplificados neste documento. A organização em categorias não indica maior ou menor eficiência de qualquer das composições da matéria aqui descrita.

Os compostos relacionados e descritos anteriormente neste documento têm sido, em muitas ocasiões, observados exibindo actividades (IC_{50} no teste baseado em células, descrito mais adiante neste documento ou nos que são aqui referidos) num nível abaixo de 1 micromolar (μM).

Os compostos da presente invenção são capazes de efectivamente bloquear a produção de citocina inflamatória a partir das células, o que por sua vez permite mitigar, aliviar, controlar, minorar, retardar ou evitar um ou mais estados de doença ou síndromes relacionados com a libertação extracelular de uma ou mais citocinas. Os estados de doença inflamatórios incluem aqueles que estão relacionados com os seguintes exemplos não-limitadores:

- i) Interleucina-1 (IL-1): implicada como a molécula responsável por um grande número de estados de doença, como artrite reumatóide e osteoartrite, entre outros, bem como outros estados de doença relacionados com a degradação do tecido conjuntivo.
- ii) Cicloxigenase-2 (COX-2): inibidores de libertação de

citocinas são propostos como inibidores da expressão induzível de COX-2, que se demonstrou ser aumentada pela presença de citocinas. M. K. O'Banion *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **89**, 4888 (1998).

- iii) Factor de Necrose Tumoral- α (TNF- α): Esta citocina pro-inflamatória é sugerida como um importante mediador em muitos estados de doença ou síndromes, como artrite reumatóide, osteoartrite, doença inflamatória intestinal (DII), choque séptico, disfunção cardiopulmonar, doença respiratória aguda e caquexia, entre outros.

Cada um dos estados de doença ou condições que o formulador queira tratar, pode exigir diferentes níveis ou quantidades dos compostos aqui descritos, para se obter um nível terapêutico. O formulador pode determinar essa quantidade através de qualquer uma dos procedimentos de teste conhecidos pelos elementos versados na técnica.

A presente invenção também se refere a formas dos presentes compostos que, sob condições fisiológicas normais em seres humanos ou em mamíferos superiores, libertam os compostos aqui descritos. Uma iteração desse aspecto inclui os sais farmacologicamente aceitáveis dos análogos aqui descritos. O formulador, para propósitos de compatibilidade com o modo de administração, excipientes e similares, pode seleccionar uma forma de sal em lugar de outra, de entre os presentes análogos, já que os próprios compostos são a espécie activa que ameniza os processos doentios aqui descritos.

Estão relacionados com este aspecto os diversos precursores de formas de "pro-medicamento" dos análogos da presente invenção. Pode ser desejável formular os compostos da presente invenção como uma espécie química que, por si mesma, não seja activa

contra a actividade das citocinas aqui descritas, mas, pelo contrário, sejam formas dos presentes análogos que, quando introduzidas no corpo de um ser humano ou mamífero superior, sofram uma reacção química catalisada pelas funções normais do corpo como, *entre outras*, a actividade das enzimas presentes no estômago ou no soro sanguíneo, sendo que a referida reacção química liberta o análogo-pai. O termo "pro-medicação" refere-se às espécies que são convertidas *in vivo* no fármaco activo.

Formulações

A presente invenção também se refere a composições ou formulações que contêm os compostos inibidores da libertação de citocinas inflamatórias de acordo com a presente invenção. Em geral, as composições da presente invenção podem conter:

- a) uma quantidade efectiva de uma ou mais pirazolonas bicíclicas e derivados dessas substâncias, de acordo com a presente invenção, que são eficazes para inibir a libertação de citocinas inflamatórias; e
- b) um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis.

Para os propósitos da presente invenção, os termos "excipiente" e "veículo" são utilizados de maneira intercambiável ao longo desta descrição, e os referidos termos são aqui definidos como "ingredientes que são utilizados na prática de formulação de uma composição farmacêutica segura e efectiva".

O formulador compreenderá que os excipientes são usados principalmente para auxiliar na administração de um fármaco seguro, estável e funcional, servindo não só como parte do veículo geral, mas também como meio para a obtenção de uma absorção efectiva do ingrediente activo pelo utilizador. Um

excipiente pode desempenhar um papel tão simples e directo como o de ser um preenchedor inerte ou, como na presente invenção, pode ser parte de um sistema estabilizante de pH ou um revestimento para assegurar a chegada segura dos ingredientes ao estômago. O formulador pode, também, aproveitar o facto de que os compostos da presente invenção têm qualidades aperfeiçoadas de potência celular, de propriedades farmacocinéticas e de biodisponibilidade em aplicações via oral.

A presente invenção também se refere a composições ou formulações que contêm uma forma precursora, ou "pro-medicação", dos compostos inibidores da libertação de citocinas inflamatórias de acordo com a presente invenção. Em geral, estas composições contendo precursores da presente invenção compreendem:

- a) uma quantidade efectiva de um ou mais derivados de pirazolonas bicíclicas de acordo com a presente invenção, que agem para libertar *in vivo* o análogo correspondente, o qual é eficaz para inibir a libertação de citocinas inflamatórias; e
- b) um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis.

MÉTODO DE USO

A presente invenção também se refere ao fabrico de medicamentos para controlar os níveis de uma ou mais citocinas indutoras de inflamação como, *entre outras*, interleucina-1 (IL-1), Factor de Necrose Tumoral- α (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-8 (IL-8), possibilitando assim controlar, mediar ou minorar os estados de doença afectados pelos níveis de citocinas inflamatórias extracelulares. Os medicamentos abrangem uma composição que compreende um ou mais inibidores

de citocinas inflamatórias de acordo com a presente invenção e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis. Como os inibidores de citocinas inflamatórias da presente invenção podem ser administrados de modo a que mais de um local de controlo possa ser obtido, mais de um estado doentio pode ser modulado simultaneamente. Alguns exemplos de doenças afectadas pelo controlo ou inibição de citocinas inflamatórias, com a consequente modulação da actividade excessiva das citocinas, incluem osteoartrite, artrite reumatóide, diabetes e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

PROCEDIMENTOS

A eficácia dos compostos da presente invenção pode ser avaliada e medições das constantes de inibição de citocinas, K_i e valores IC_{50} , por exemplo, podem ser obtidos através de qualquer método escolhido pelo formulador.

Alguns exemplos não-limitadores de testes adequados incluem:

- i) Teste de enzima de substrato visível UV conforme descrito por L. Al Reiter, *Int. J. Peptide Protein Res.*, **43**, 87-96 (1994).
- ii) Teste de enzimas em substrato fluorescente, conforme descrito por Thornberry *et al.* em *Nature*, **356**, 768-774 (1992).
- iii) Ensaio de células PBMC, conforme descrito em U.S. 6.204.261 B1 Batchelor *et al.*, concedida em 20 de Março de 2001.

Cada uma das citações acima é aqui incluída, a título de referência.

Além disso, a inibição do Factor de Necrose Tumoral, $TNF-\alpha$, pode ser medida utilizando-se células monocíticas humanas (THP-1)

estimuladas por lipopolissacarídeo, conforme descrito em:

- i) K. M. Mohler *et al.*, "Protection Against a Lethal Dose of Endotoxin by an Inhibitor of Tumour Necrosis Factor Processing", *Nature*, **370**, págs. 218 a 220 (1994).
- ii) Patente U.S. 6.297.381 B1, Cirillo *et al.*, concedida em 2 de Outubro de 2001, aqui incorporada como referência e reproduzida mais adiante neste documento na sua porção relevante.

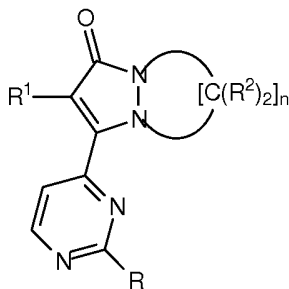
A inibição da produção de citocinas pode ser observada medindo-se a inibição do TNF- α em células THP estimuladas por lipopolissacarídeo. Todas as células e reagentes são diluídos em RPMI 1640 com vermelho de fenol e L-glutamina, suplementado com mais L-glutamina (total: 4 mM), penicilina e estreptomicina (50 unidades/ml de cada) e soro fetal bovino (SFB 3 %) (GIBCO, todas as conc. finais). O ensaio é realizado sob condições estéreis, apenas o composto de teste não é estéril. As soluções de armazenamento iniciais são feitas em DMSO, seguidas por diluição em RPMI 1640, com valores duas vezes mais altos do que a concentração final de ensaio desejada. Células THP.1 confluentes (2×10^6 células/ml, conc. final; American Type Culture Company, Rockville, Md., E.U.A.) são acrescentadas a placas de cultura em polipropileno com 96 cavidades de fundo redondo (Costar 3790, estéril) contendo 125 μ l do composto de teste (2 vezes a concentração) ou o veículo DMSO (controles, amostras virgens). A concentração de DMSO não pode ultrapassar 0,2 %. A mistura de células é deixada em pré-incubação durante 30 minutos a 37 °C e 5 % CO₂, antes da estimulação com lipopolissacarídeo (LPS, 1 μ g/ml final, Sigma L-2630, a partir de *E. coli* serotipo 0111.B4, armazenado como stock a 1 mg/ml em veículo diluído em H₂O verificado quanto a endotoxinas, a -80 °C). As amostras virgens (não-estimuladas) recebem o veículo H₂O e o volume final de incubação é 250 μ L. A incubação

(4 horas) prossegue conforme descrito acima. O teste é terminado com a centrifugação das placas durante 5 minutos à temperatura ambiente, a 167,55 rad/s (1.600 rpm, 4.033 g) e os sobrenadantes são, então, transferidos para placas com 96 cavidades, limpas e armazenadas a -80 °C até à análise quanto a TNF- α humano através de um conjunto de teste ELISA disponível comercialmente (Biosource #KHC3015, Camarillo, CA, E.U.A.). O valor IC₅₀ calculado é a concentração do composto de teste que causou uma diminuição de 50 % na produção máxima de TNF- α .

Lisboa, 26 de Outubro de 2006

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, incluindo todas as suas formas enantioméricas e diastereoméricas, bem como os seus sais farmacologicamente aceitáveis, apresentando o referido composto a seguinte fórmula:



em que R é:

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

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

R^3 é C_1 - C_4 alquilo substituído ou não substituído, hidrocarbilo substituído ou não substituído, heterociclilo substituído ou não substituído, arilo ou alquilen-arilo substituído ou não substituído, heteroarilo ou alquilen-heteroarilo substituído ou não substituído; o índice k é de 0 a 5;

cada R^{4a} e cada R^{4b} são, independentemente:

a) hidrogénio; ou

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

cada R^{5a} e cada R^{5b} é, independentemente, hidrogénio ou alquilo C_1 - C_4 linear, ramificado ou cíclico, e misturas dos mesmos; R^6 é $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; alquilo C_1 - C_4 substituído ou não-substituído, arilo substituído ou

não-substituído ou heteroarilo substituído ou não-substituído; R^7 é hidrogénio, um catião solúvel em água ou alquilo C_1 - C_4 ; o índice m é de 0 a 5;

R^1 é:

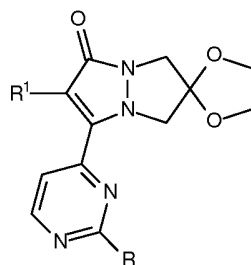
- a) arilo substituído ou não substituído; ou
- b) heteroarilo substituído ou não substituído;

duas unidades R^2 do mesmo átomo de carbono são tomadas em conjunto para formar um anel espirocíclico tendo de 4 a 7 átomos, sendo as unidades R^2 restantes independentemente seleccionadas do grupo consistindo em:

- a) hidrogénio;
- b) $-O(CH_2)_jR^8$;
- c) $-(CH_2)_jNR^{9a}R^{9b}$;
- d) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$;
- e) $-(CH_2)_jOCO_2R^{10}$
- f) $-(CH_2)_jCON(R^{10})_2$; e
- g) duas unidades R^2 podem ser tomadas em conjunto para formar uma unidade carbonilo;

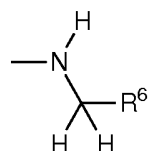
R^8 , R^{9a} , R^{9b} e R^{10} são, independentemente, hidrogénio, C_1 - C_4 alquilo e misturas dessas substâncias; R^{9a} e R^{9b} podem ser tomados em conjunto para formar um anel carbocíclico ou heterocíclico compreendendo 3 a 7 átomos; duas unidades R^{10} podem ser tomadas em conjunto para formar um anel carbocíclico ou heterocíclico compreendendo 3 a 7 átomos; j é um índice de 0 a 5, o índice n é de 3 a 5.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, apresentando a fórmula:

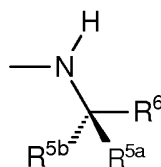
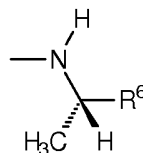


em que R é uma unidade com a fórmula $-OR^3$, em que R^3 é seleccionado a partir do grupo consistindo em fenil, 2-fluorofenil, 3-fluorofenil, 4-fluorofenil, 2,6-difluorofenil, 2-cianofenil, 3-cianofenil, 2-trifluorometilfenil, 4-trifluorometilfenil, 2-metilfenil, 4-metilfenil, 2,4-dimetilfenil, 3-N-acetilaminofenil, 2-metoxifenil, 4-metoxifenil, e 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo;

uma unidade amino com a fórmula:



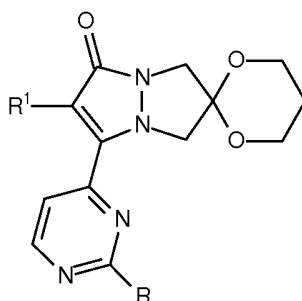
ou uma unidade amino com a fórmula:



Cada R^{5a} e cada R^{5b} é alquilo C_1-C_4 , R^6 é seleccionado do grupo consistindo em hidrogénio, metilo, etilo, vinilo,

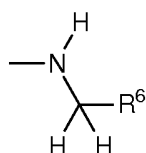
ciclopropilo, cicloexilo, metoximetilo, metoxietilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, carboxilo, fenil, 4-fluorofenil, 2-aminofenil, 2-metilfenil, 4-metilfenil, 4-metoxifenil, 4-(propano sulfonil)fenil, 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, apresentando a referida unidade R a estereoquímica indicada quando R^{5a}, R^{5b} e R⁶ não são iguais.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, apresentando a fórmula:

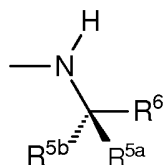
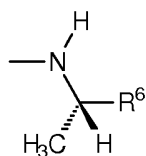


em que R é uma unidade com a fórmula -OR³, em que R³ é seleccionado a partir do grupo consistindo em fenil, 2-fluorofenil, 3-fluorofenil, 4-fluorofenil, 2,6-difluorofenil, 2-cianofenil, 3-cianofenil, 2-trifluorometilfenil, 4-trifluorometilfenil, 2-metilfenil, 4-metilfenil, 2,4-dimetilfenil, 3-N-acetilaminofenil, 2-metoxifenil, 4-metoxifenil e 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo;

uma unidade amino com a fórmula:

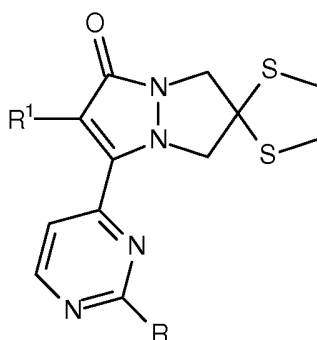


ou uma unidade amino com a fórmula:



Cada R^{5a} e cada R^{5b} é alquilo C₁-C₄, R⁶ é seleccionado do grupo consistindo em hidrogénio, metilo, etilo, vinilo, ciclopropilo, cicloexilo, metoximetilo, metoxietilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, carboxilo, fenil, 4-fluorofenil, 2-aminofenil, 2-metilfenil, 4-metilfenil, 4-metoxifenil, 4-(propano sulfonil)fenil, 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, apresentando a referida unidade R a estereoquímica indicada quando R^{5a}, R^{5b} e R⁶ não são iguais.

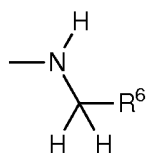
4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, apresentando a fórmula:



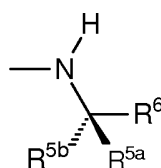
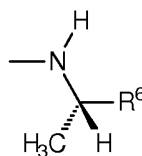
em que R é uma unidade apresentando a fórmula -OR³, em que R³ é seleccionado a partir do grupo consistindo em fenil, 2-fluorofenil, 3-fluorofenil, 4-fluorofenil, 2,6-difluorofenil, 2-cianofenil, 3-cianofenil, 2-trifluorometilfenil, 4-trifluorometilfenil, 2-metilfenil, 4-metilfenil, 2,4-dimetilfenil,

3-N-acetilaminofenil, 2-metoxifenil, 4-metoxifenil e 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo;

uma unidade amino com a fórmula:

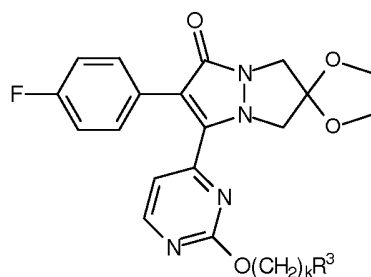


ou uma unidade amino com a fórmula:



Cada R^{5a} e cada R^{5b} é alquilo C_1 - C_4 , R^6 é seleccionado do grupo consistindo em hidrogénio, metilo, etilo, vinilo, ciclopropilo, cicloexilo, metoximetilo, metoxietilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, carboxilo, fenil, 4-fluorofenil, 2-aminofenil, 2-metilfenil, 4-metilfenil, 4-metoxifenil, 4-(propano sulfonil)fenil, 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, apresentando a referida unidade R a estereoquímica indicada quando R^{5a} , R^{5b} e R^6 não são iguais.

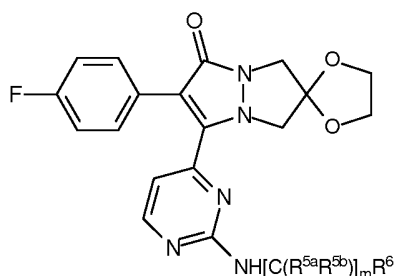
5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, apresentando a fórmula:



em que R^3 é alquilo C_1-C_4 substituído ou não substituído, hidrocarbilo substituído ou não substituído, heterociclilo substituído ou não substituído, arilo ou alquileno arilo substituído ou não substituído, heteroarilo ou alquileno heteroarilo substituído ou não substituído, e o índice k é 0 a 5.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 5, em que R^3 é seleccionado a partir do grupo consistindo em fenil, 2-fluorofenil, 3-fluorofenil, 4-fluorofenil, 2,6-difluorofenil, 2-cianofenil, 3-cianofenil, 2-trifluorometilfenil, 4-trifluorometilfenil, 2-metilfenil, 4-metilfenil, 2,4-dimetilfenil, 3-N-acetilaminofenil, 2-metoxifenil, 4-metoxifenil e 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo.

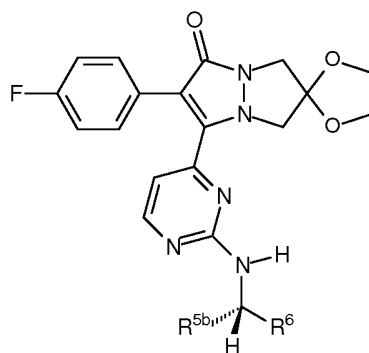
7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, apresentando a fórmula:



em que cada R^{5a} e cada R^{5b} é, independentemente, hidrogénio, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; alquilo C_1-C_4 linear, ramificado ou cíclico e misturas dos mesmos; R^6 é hidrogénio, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; alquilo C_1-C_4

substituído ou não-substituído, arilo heterocíclico substituído ou não-substituído, arilo substituído ou não-substituído, ou heteroarilo substituído ou não-substituído; R^7 é hidrogénio, um catião solúvel em água, alquilo C_1-C_4 , ou arilo substituído ou não-substituído; o índice m é de 0 a 5.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 7, em que R^6 é seleccionado do grupo consistindo em hidrogénio, metilo, etilo, vinilo, ciclopropilo, cicloexilo, metoximetilo, metoxietilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, carboxilo, fenil, 4-fluorofenil, 2-aminofenil, 2-metilfenil, 4-metilofenil, 4-metoxiofenil, 4-(propano sulfonil)fenil, 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo, piridina-2-ilo e piridina-3-ilo.
9. Composto, de acordo com a reivindicação 7 ou 8, em que cada R^{5a} e cada R^{5b} é, independentemente, hidrogénio ou alquilo C_1-C_4 .
10. Composto, de acordo com a reivindicação 1, apresentando a fórmula:



em que R^{5b} é metilo; R^6 é seleccionado do grupo consistindo em $-OH$, $-NH_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$ e $-CONH_2$.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 10, em que R^{5b} é metilo, R^6 é seleccionado a partir do grupo consistindo em metilo, etilo, vinilo, ciclopropilo, cicloexilo,

metoximetilo, metoxietilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, carboxilo, fenil, 4-fluorofenil, 2-aminofenil, 2-metilfenil, 4-metilfenil, 4-metoxifenil, 4-(propan-sulfonil)fenil, 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilo, piridina-2-ilo e piridina-3-ilo.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 1, seleccionado a partir do grupo consistindo em:

Espiro[1,3-dioxolan[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[(2-(S)-(α)-metilbenzilamino)pirimidin-4-il]-6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona];

Espiro[1,3-dioxolan[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(1-(S)-metil-2-metoxietilamino)-pirimidin-4-il]-6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona];

Espiro[1,3-dioxolan[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(benzilamino)pirimidin-4-il]-6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona];

Espiro[1,3-dioxolan[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(1-(S)-metil-2-hidróxi-2-metilpropilamino)pirimidin-4-il]-6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona];

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

Espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(2-fluoro-benzilamino)pirimidin-4-il]-6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona];

Espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(3-fluoro-benzilamino)pirimidin-4-il]-6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona];

Espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(2-trifluorometil-benzilamino)pirimidin-4-il]-6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona];

Espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(3-trifluorometil-benzilamino)pirimidin-4-il]-6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona];

Espiro[1,3-dioxolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(2-fluoro-benzilamino)pirimidin-4-il]-6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona];

Espiro[5',5'-dimetil-1,3-dioxano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(1-(S)-metilbenzilamino)pirimidin-4-il]-6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona];

Espiro[5',5'-dimetil-1,3-dioxano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(1-(S)-metil-2-metóxi-etilamino)pirimidin-4-il]-6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona];

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

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

Espiro[1,3-dioxano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona];

Espiro[1,3-ditiolano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-(2-fenoxi-pirimidin-4-il)-6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona];

Espiro[1,3-dioxano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[(2-(S)-

(α)-metil-benzilamino)pirimidin-4-il]-6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona];

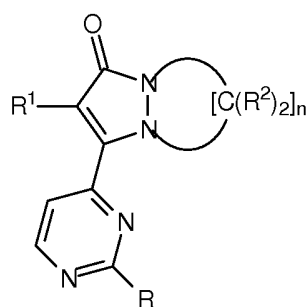
Espiro[1,3-dioxano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(1,1-dimetiletamino)pirimidin-4-il]-6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona];

Espiro[1,3-dioxano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(benzilamino)pirimidin-4-il]-6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona]; e

Espiro[1,3-dioxano[2',6]-2-(4-fluorofenil)-3-{2-[(2-metilfenil)metilamino]pirimidin-4-il}-6,7-di-idro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona].

13. Composição farmacêutica compreendendo:

- a) uma quantidade efectiva de uma ou mais pirazolonas bicíclicas, incluindo todas as suas formas enantioméricas e diastereoméricas, bem como os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, apresentando os referidos compostos a fórmula:



em que R é:

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

R^3 é C_1 - C_4 alquilo substituído ou não substituído,

hidrocarbilo substituído ou não substituído, heterociclilo substituído ou não substituído, arilo ou alquilenilo arilo substituído ou não substituído, heteroarilo ou alquilenilo heteroarilo substituído ou não substituído; o índice k é de 0 a 5.

cada R^{4a} e cada R^{4b} são, independentemente:

a) hidrogénio; ou

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

cada R^{5a} e cada R^{5b} é, independentemente, hidrogénio ou alquilo C₁-C₄ linear, ramificado ou cíclico, e misturas dos mesmos; R⁶ é -OR⁷, -N(R⁷)₂, -CO₂R⁷, -CON(R⁷)₂; alquilo C₁-C₄ substituído ou não-substituído, arilo substituído ou não-substituído ou heteroarilo substituído ou não-substituído; R⁷ é hidrogénio, um catião solúvel em água ou alquilo C₁-C₄; o índice m é de 0 a 5;

R¹ é:

a) arilo substituído ou não substituído; ou

b) heteroarilo substituído ou não substituído;

duas unidades R² do mesmo átomo de carbono são tomadas em conjunto para formar um anel espirocíclico tendo de 4 a 7 átomos, sendo as unidades R² restantes independentemente seleccionadas do grupo consistindo em:

a) hidrogénio;

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

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

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

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

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

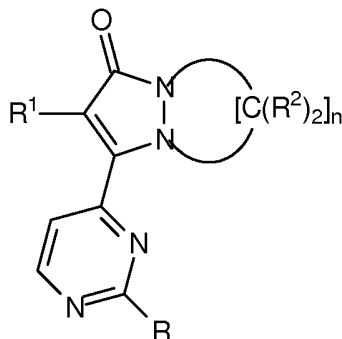
g) duas unidades R^2 podem ser tomadas em conjunto para formar uma unidade carbonilo;

R^8 , R^{9a} , R^{9b} e R^{10} são, independentemente, hidrogénio, C_1 - C_4 alquilo e misturas dessas substâncias; R^{9a} e R^{9b} podem ser tomados em conjunto para formar um anel carbocíclico ou heterocíclico compreendendo 3 a 7 átomos; duas unidades R^{10} podem ser tomadas em conjunto para formar um anel carbocíclico ou heterocíclico compreendendo 3 a 7 átomos; j é um índice de 0 a 5; o índice n é de 3 a 5; e

b) um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

14. Uso de uma composição farmacêutica compreendendo:

a) uma quantidade efectiva de uma ou mais pirazolonas bicíclicas, incluindo todas as suas formas enantioméricas e diastereoméricas, bem como seus sais farmacêuticamente aceitáveis, apresentando o referido composto a fórmula:



em que R é:

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



R3 é C1-C4 alquilo substituído ou não substituído, hidrocarbíl substituído ou não substituído, heterociclilo substituído ou não substituído, arilo ou alquileno arilo substituído ou não substituído, heteroarilo ou alquileno heteroarilo substituído ou não substituído; o índice k é de 0 a 5.

cada R^{4a} e cada R^{4b} são, independentemente:

a) hidrogénio; ou



cada R^{5a} e cada R^{5b} é, independentemente, hidrogénio ou alquilo C1-C4 linear, ramificado ou cíclico, e misturas dos mesmos; R^6 é $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; alquilo C1-C4 substituído ou não-substituído, arilo substituído ou não-substituído ou heteroarilo substituído ou não-substituído; R^7 é hidrogénio, um catião solúvel em água ou alquilo C1-C4; o índice m é de 0 a 5;

R1 é:

a) arilo substituído ou não substituído; ou

b) heteroarilo substituído ou não substituído;

duas unidades R2 do mesmo átomo de carbono são tomadas em conjunto para formar um anel espirocíclico compreendendo 4 a 7 átomos, sendo as unidades R2 restantes independentemente seleccionadas do grupo consistindo em:

- a) hidrogénio;
- b) $-\text{O}(\text{CH}_2)_j\text{R}^8$;
- c) $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$;
- d) $-(\text{CH}_2)_j\text{CO}_2\text{R}^{10}$;
- e) $-(\text{CH}_2)_j\text{OCO}_2\text{R}^{10}$
- f) $-(\text{CH}_2)_j\text{CON}(\text{R}^{10})_2$; e
- g) duas unidades R^2 podem ser tomadas em conjunto para formar uma unidade carbonilo;

R8, R9a, R9b e R10 são, independentemente, hidrogénio, C1-C4 alquilo e misturas dessas substâncias; R9a e R9b podem ser tomados em conjunto para formar um anel carbocíclico ou heterocíclico compreendendo 3 a 7 átomos; duas unidades R10 podem ser tomadas em conjunto para formar um anel carbocíclico ou heterocíclico compreendendo 3 a 7 átomos; j é um índice de 0 a 5; o índice n é de 3 a 5; e

- b) um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis para o fabrico de um medicamento para controlar a libertação de citocinas inflamatórias em humanos e mamíferos superiores.

Lisboa, 26 de Outubro de 2006