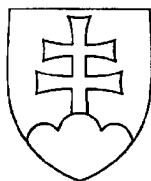


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ  
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: 20. 9. 2002  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 60/323 625  
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 20. 9. 2001  
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: US  
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 3. 11. 2004  
Vestník ÚPV SR č.: 11/2004  
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:  
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/US02/30133  
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO03/024973

(11), (21) Číslo dokumentu:

149-2004

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7:

C07D491/20,  
A61P 29/00

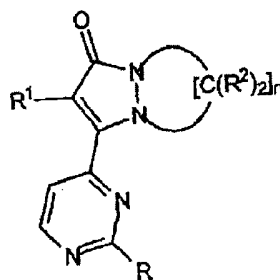
(71) Prihlasovateľ: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY, Cincinnati, OH, US;

(72) Pôvodca: Laufersweiler Matthew John, Cincinnati, OH, US;  
Clark Michael Phillip, Loveland, OH, US;  
Djung Jane Far-Jine, Mason, OH, US;  
Golebiowski Adam, Loveland, OH, US;  
De Biswanath, Cincinnati, OH, US;  
Brugel Todd Andrew, West Chester, OH, US;

(74) Zástupca: PATENTSERVIS BRATISLAVA, a. s., Bratislava, SK;

(54) Názov: Spirocyclické-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón kontrolujúce zápalové cytokíny

(57) Anotácia:  
Zlúčeniny umožňujú zamedzovať extracelulárnemu uvoľňovaniu zápalových cytokínov, zahŕňujú všetky enantiomérické a diastereomérické formy a ich farmaceuticky prijateľné soli predstavované všeobecným vzorcom (I), kde R sú étery alebo amíny; R<sup>1</sup> je a) substituovaný a nesubstituovaný aryl alebo b) substituovaný a nesubstituovaný heteroaryl; dve R<sup>2</sup> jednotky na rovnakom uhlíkovom atóme sú spolu spojené a tvoria spirocyclický kruh so štyrmi až siedmymi atómami, R<sup>2</sup> jednotky sú nezávisle vybrané zo skupín a) vodíka, b) -O(CH<sub>2</sub>)R<sup>8</sup>, c) -(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>, d) -(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, e) -(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>OCO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, f) -(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>CON(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub> a g) dve R<sup>2</sup> jednotky môžu byť spojené a tvoriť karbonylovú skupinu; R<sup>8</sup>, R<sup>9a</sup>, R<sup>9b</sup>, a R<sup>10</sup> sú každá nezávisle vodík, C<sub>1-4</sub> alkyl, a ich zmesi; R<sup>9a</sup> a R<sup>9b</sup> môžu byť spojené a tvoriť karbocyclický alebo heterocyclický kruh pozostávajúci z troch až siedmich atómov; dve R<sup>10</sup> skupiny môžu byť spojené a tvoriť karbocyclický alebo heterocyclický kruh pozostávajúci z troch až siedmich atómov; j je index od 0 do 5; index n je od 3 do 5.



(I)

Spirocyclické-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón kontrolujúce zápalové cytokíny

### Oblasť techniky

Vynález sa týka zlúčeniny spiro[6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2a]pyrazol-1-ón], ktorá inhibuje extracelulárne uvoľnenie zápalových cytokínov, zodpovedných za jeden alebo viacero stavov ochorenia u ľudí alebo vyšších cicavcov. Predkladaný vynález sa ďalej týka zloženia 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2a]pyrazol-1-ón a spôsobov prevencie, zmiernenia alebo inej kontroly enzýmov, ktoré sú považované ako účinné zložky zodpovedné za tu opísané stavy ochorenia.

### Doterajší stav techniky

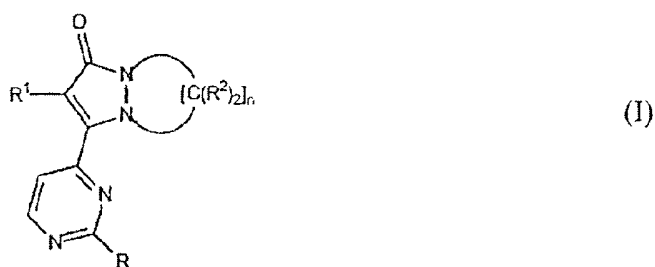
Interleukín-1 (IL-1) a Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) patria medzi dôležité biologické substancie známe spoločne ako „cytokíny“. Tieto molekuly sú považované za sprostredkovateľov zápalovej odpovede spojenej s imunitným rozpoznaním infekčnej látky.

Tieto pro-zápalové cytokíny sú predpokladanými dôležitými sprostredkovateľmi mnohých stavov ochorenia alebo syndrémov, okrem iného reumatickej artritídy, osteoartritídy, zápalového ochorenia čriev (IBS), septického šoku, kardiopulmonárnej dysfunkcie, akútneho dýchacieho ochorenia, kachexie, a teda zodpovedné za vývoj a prejav stavov ochorenia ľudí. Preto sa už dlho pociťuje potreba disponovať zlúčeninami a farmaceutickým zložením, ktoré sa týka látok blokujúcich, zmiernujúcich, kontrolujúcich, utišujúcich alebo predchádzajúcich uvoľneniu cytokínov z buniek, ktoré ich produkujú.

### Podstata vynálezu

Predkladaný vynález vyhovuje vyššie uvedeným požiadavkám, kedy sa prekvapujúco zistilo, že určité spiro-bicyclické pyrazolóny a ich deriváty sú účinné na inhibíciu uvoľnenia zápalových cytokínov, okrem iných interleukínu-1 (IL-1) a tumor Necrosis factoru (TNF), z buniek a tým predchádzajú, zmiernujú alebo inak kontrolujú enzýmy, ktoré sú považované ako účinné zložky zodpovedné za tu opísané stavy ochorenia.

Prvý aspekt predkladaného vynálezu sa týka zlúčenín predstavovaných všeobecným vzorcom I:



vrátane všetkých enantiomérnych a diastereomérnych foriem a farmaceuticky prípustných solí.

Kde R je:

a)  $-O[CH_2]_kR^3$  alebo

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

$R^3$  je substituovaný alebo nesubstituovaný  $C_1$ - $C_4$  alkyl, substituovaný alebo nesubstituovaný hydrokarbyl, substituovaný alebo nesubstituovaný heterocyklyl, substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo alkylénaryl, substituovaný alebo nesubstituovaný heteroaryl alebo alkylénheteroaryl; index k je od 0 do 5;

$R^{4a}$  a  $R^{4b}$  sú každý nezávisle:

a) vodík, alebo

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

každý  $R^{5a}$  a  $R^{5b}$  sú nezávisle vodík,  $-OR^7$ ,  $-N(R^7)_2$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-CON(R^7)_2$ ;  $C_1$ - $C_4$  lineárny, vetvený alebo cyklický alkyl, a ich zmesi;  $R^6$  je vodík,  $-OR^7$ ,  $-N(R^7)_2$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-CON(R^7)_2$ ; substituovaný alebo nesubstituovaný  $C_1$ - $C_4$  alkyl, substituovaný alebo nesubstituovaný aryl, alebo substituovaný alebo nesubstituovaný heteroaryl;  $R^7$  je vodík, vo vode rozpustný kation, alebo  $C_1$ - $C_4$  alkyl; index m je od 0 do 5;

$R^1$  je:

a) substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo

b) substituovaný alebo nesubstituovaný heteroaryl

najmenej dve  $R^2$  jednotky jednej  $-[C(R^2)_2]$ - kruhovej jednotky sú spojené a vytvárajú spirocyklický kruh pozostávajúci zo štyroch až siedmich atómov, rovnováha  $R^2$  je nezávisle volená zo skupín pozostávajúcich z

a) vodíka

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

g) dve  $R^2$  môžu byť spojené a tvoriť karbonylovú skupinu;  
 $R^8$ ,  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$ , a  $R^{10}$  sú každý nezávisle  $C_1$ - $C_4$  alkyl, a ich zmesi;  $R^{9a}$  a  $R^{9b}$  môžu byť spojené a tvoriť karbocyklický alebo heterocyklický kruh pozostávajúci z troch až siedmich atómov; dve  $R^{10}$  jednotky môžu byť spojené a tvoriť karbocyklický alebo heterocyklický kruh pozostávajúci z troch až siedmich atómov; j je index od 0 do 5; index k je od 0 do 5; index n je od 3 do 5.

Ďalší aspekt predkladaného vynálezu sa týka farmaceutického zloženia, pri ktorom sa zlúčenina podáva človeku alebo vyšším cicavcom a obsahuje:

- a) účinné množstvo jednej alebo viacerých zlúčenín zodpovedajúcich predkladanému vynálezu a
- b) jednu alebo viacerých farmaceuticky prijateľných inertných pomocných substancií.

Ďalší aspekt predkladaného vynálezu sa týka spôsobu kontroly jedného alebo viacerých zápalových cytokínov sprostredkujúcich, alebo zápalových cytokínov modulujúcich ochorenie cicavca alebo jeho podmienky, teda spôsob zahrnujúci krok podania účinného množstva látky so zložením obsahujúcim jednu alebo viacerých zlúčenín ľuďom a vyšším cicavcom.

Tieto a ďalšie zámery, znaky, a výhody sú zrejmé kvalifikovaným osobám po prečítaní nasledujúceho detailného popisu podstaty vynálezu a priložených nárokov. Všetky percentá, pomery, proporcie sú v tomto dokumente hmotnostné, pokiaľ nie sú špecifikované inak. Všetky udané teploty sú vo stupňoch Celzia ( $^{\circ}C$ ), pokiaľ to nie je špecifikované inak. Všetky citované dokumenty sú v príslušnej časti uvedené pomocou odkazu; citácia akéhokoľvek dokumentu neznamená ako priznanie predošlej kvalifikácie s ohľadom na predkladaný vynález.

#### Detailný popis vynálezu

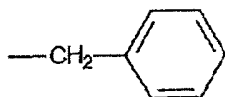
Predkladaný vynález sa týka zlúčenín, ktoré sú schopné sprostredkovať, kontrolovať alebo inak inhibovať extracelulárne uvoľňovanie určitých cytokínov, najmä zápalových cytokínov, ktoré zohrávajú úlohu v stimulácii, príčine alebo prejave širokej škály ochorení, stavov chorôb alebo syndrémov.

Termín „hydrokarbyl“ je pre účely predkladaného vynálezu definovaný ako akákoľvek organická jednotka alebo skupina, ktorá je tvorená uhlíkovými a vodíkovými atómami. V termíne hydrokarbyl sú zahrnuté aj heterocyklické zlúčeniny opísané nižšie. Príklady rôznych nesubstituovaných neheterocyklických hydrokarbylových skupín zlúčenín zahrnujú pentyl, 3-etyloktanyl, 1,3-dimetylfenyl, cyklohexyl, cis-3-hexyl, 7,7-dimetylbicyklo[2,2,1]-heptán-1-yl, a naft-2-yl.

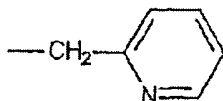
V definícii „hydrokarbylu“ sú obsiahnuté aromatické (aryly) a nearomatické karbocyklické kruhy, neobmedzujúce sa len na príklady, ktoré zahŕňajú cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexán, cyklohexenyl, cykloheptyl, bicyklo-[0,1,1]-butyl, bicyklo-[0,1,2]-pentyl, bicyklo-[0,1,3]-hexyl (tujanyl), bicyklo-[0,2,2]-hexyl, bicyklo-[0,1,4]-heptyl (karanyl), bicyklo-[2,2,1]-heptyl (norboranyl), bicyklo-[0,2,4]-oktyl (karyofylenyl), spiropentyl, dicyklopentánspiranyl, dekalinyl, fenyl, benzyl, naftyl, indenyl, 2H-indenyl, azulenyl, fenantryl, antryl, fluorenyl, acenaftylenyl, 1,2,3,4-tetrahydronaftyl a podobné.

Termín „heterocykl“ zahŕňa jednak aromatický (heteroaryl) tak aj nearomatický heterocyklický kruh neobmedzujúci sa len na príklady, do ktorých sú zahrnuté: pyrolyl, 2H-pyrolyl, 3H-pyrolyl, pyrazolyl, 2H-imidazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, izoxazolyl, oxazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, 2H-pyran-2-on-yl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, piperazinyl, s-triazinyl, 4H-1,2-oxazinyl, 2H-1,3-oxazinyl, 1,4-oxazinyl, morfolinyl, azepinyl, oxepinyl, 4H-1,2-diazepinyl, indenyl, 2H-indenyl, benzofuranyl, izobenzofuranyl, indolyl, 3H-indolyl, 1H-indolyl, benzoxazolyl, 2H-1-benzopyranyl, quinolín, izoquinolín, quinazolín, 2H-1,4-benzoxazinyl, pyrrolidinyl, pyrrolín, quinoxalín, furanyl, tiofén, benzimidazolyl a podobné, pričom každý môže byť substituovaný alebo nesubstituovaný.

Príkladom skupiny definovanej ako „alkylénaryl“ je benzylová skupina podľa vzorca:



avšak príkladom skupiny označenej termínom „alkylénheteroaryl“ je 2-pikolylová skupina podľa vzorca:



Termíny „spirocyklický“ a „spiroanulárny“ (spiroprstencový) sú používané a sú zameniteľné v celom tomto upresnení a sú spomenuté, aby označili dva kruhy, ktoré sú spojené jediným uhlíkovým atómom, napr. zlúčenina podľa vzorca:



Termín „substituovaný“ sa používa v celom upresnení. Definovaný tu je ako „zahrnutá skupina alebo zvyšok, ktoré môžu nahradiť vodíkový atóm, dva vodíkové atómy, alebo tri vodíkové

atómy hydrokarbylového zvyšku. Termín substituovaný môže tak isto zahrnúť nahradenie vodíkových atómov dvoch susedných uhlíkov a vytvorenie novej skupiny alebo zvyšku." Napríklad substituovaná jednotka, pri ktorej je potrebná náhrada jednoduchého vodíka, je halogén, hydroxyl, a pod.. Náhradu dvoch vodíkových atómov vyžaduje karbonyl, oximino, a pod.. Nahradenie dvoch vodíkových atómov u susedných uhlíkov vyžaduje epoxy skupina. Nahradenie troch vodíkových atómov nastáva pri kyano skupine a podobných. Epoxidová skupina je príkladom substituovanej skupiny, ktorá nahrádza atóm vodíka na susedných uhlíkoch. Termín substituovaný je používaný v celej predkladanej špecifikácii na označenie, že hydrokarbylový zvyšok, okrem iného aromatický kruh alebo alkylový reťazec, môže mať jeden alebo viacero vodíkových atómov nahradených substituentom. Pokiaľ je zvyšok označený ako „substituovaný“, môže byť nahradené akékoľvek množstvo vodíkových atómov. Napríklad 4-hydroxyfenyl je „substituovaný aromatický karbocyklický kruh“, (N,N-dimetyl-5-amino)oktyl je „substituovaný C<sub>8</sub> alkylový zvyšok“, 3-guanidinopropyl je „substituovaný C<sub>3</sub> alkylový zvyšok“ a 2-karboxypyridinyl je „substituovaný heteroarylový zvyšok.“ Nasledujú neobmedzujúce príklady skupín, ktoré môžu byť ako náhrada vodíkových atómov, pokiaľ je hydrokarbylový zvyšok označený ako „substituovaný.“

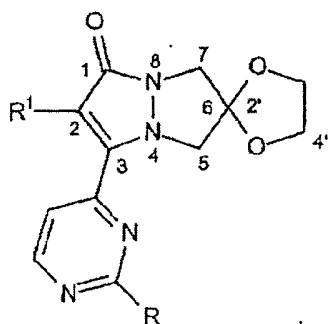
- i)  $-[C(R^{12})_2]_p (CH=CH)_q R^{12}$ ; kde p je od 0 do 12; q je od 0 to 12;
- ii)  $-C(Z) R^{12}$ ;
- iii)  $-C(Z)_2 R^{12}$ ;
- iv)  $-C(Z)CH=CH_2$ ;
- v)  $-C(Z)N(R^{12})_2$ ;
- vi)  $-C(Z)NR^{12}N(R^{12})_2$ ;
- vii)  $-CN$ ;
- viii)  $-CNO$ ;
- ix)  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ;
- x)  $-N(R^{12})_2$ ;
- 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)  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ;
- xxi)  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ , a ich zmesi;
- xxii)  $-SCN$ ;
- xxiii)  $-SO_3M$ ;
- xxiv)  $-OSO_3M$ ;
- xxv)  $-SO_2N(R^{12})_2$ ;
- xxvi)  $-SO_2R^{12}$ ;
- xxvii)  $-P(O)H_2$ ;
- xxviii)  $-PO_2$ ;
- xxix)  $-P(O)(OH)_2$ ;
- xxx) a ich zmesi;

kde  $R^{12}$  je vodík, substituovaný alebo nesubstituovaný  $C_1$ - $C_{20}$  lineárny, vetvený, alebo cyklický alkyl,  $C_6$ - $C_{20}$  aryl,  $C_7$ - $C_{20}$  alkylénaryl a ich zmesi; M je vodík alebo kation tvoriaci soľ; Z je  $=O$ ,  $=S$ ,  $=NR^{11}$  a ich zmesi. Vhodné kationy tvoriace soli sú, sodík, lítium, draslík, vápnik, horčík, amónium a podobne.

K zlúčeninám predkladaného vynálezu je zahrnovaný spirocyklický kruhový skelet z dvoch častí; v prvej je 10 až 12 atómov spojených do kruhu, napríklad 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón spojený kruhový systém. Druhá časť je kruh obsahujúci 4 až 7 atómov, tzn. kruh pripevnený ku spojenému kruhovému systému vytvárajúci konečnú spirocyklickú kruhovú sústavu.

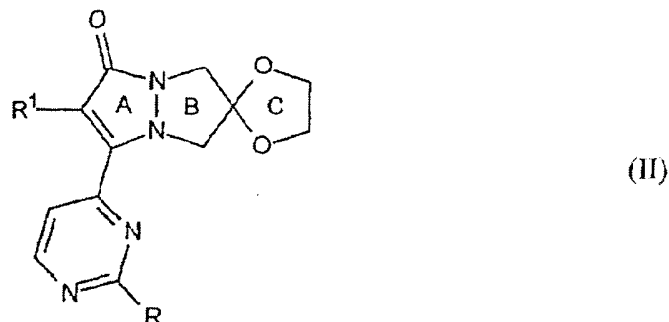
Na opísanie kruhovej sústavy predkladaného vynálezu je zámerne uvedený príklad číslovaní používaného v celom vynáleze na opísanie zahrnutých zlúčenín a ich derivátov.



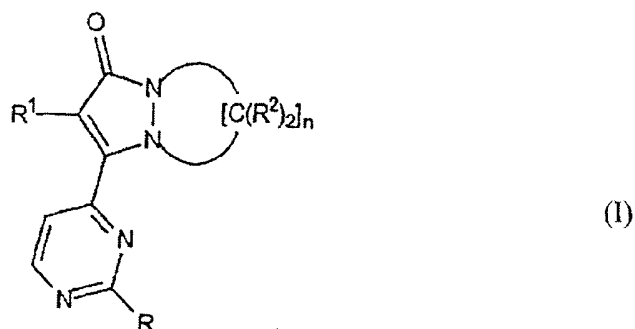
(II)

Vyššie spomenutý skelet je spiro[1,3-dioxolán[2',6]-2- $R^1$ -substituovaný-3-[2- $R$ -substituovaný-pyrimidín-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón].

Nasleduje príklad spôsobu, akým sú kruhové sústavy predkladaného vynálezu popisované.

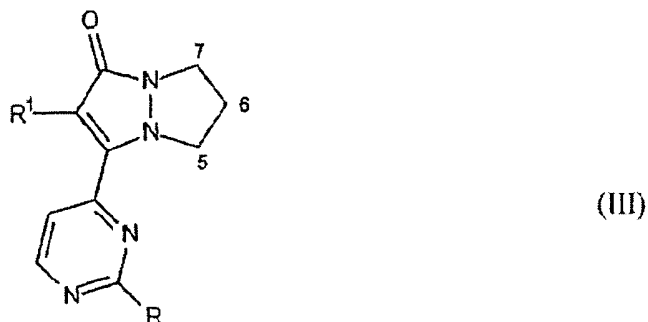


Hlavná definovaná zlúčenina predkladaného vynálezu je zlúčenina predstavovaná všeobecným vzorcom I:



kde index  $n$  označuje počet  $-\text{C}(\text{R}^2)_2-$  prítomných kruhových jednotiek a teda počet atómov tvoriacich B-kruh každého derivátu. C-kruh, ktorý je tvorený dvomi  $\text{R}^2$  skupinami na rovnakom uhlíkovom atóme, môže byť vytvorený z ktorýchkoľvek dvoch  $\text{R}^2$  skupín ktoréhokoľvek uhlíkového atómu B-kruhu.

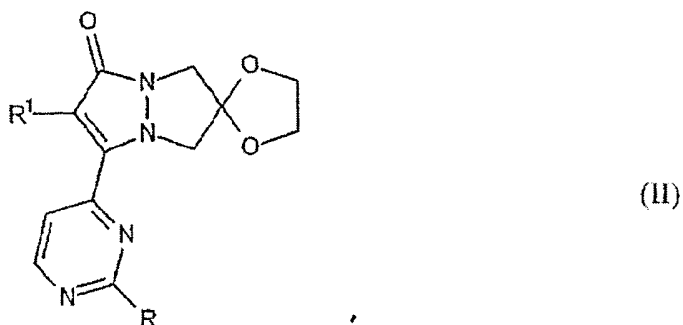
Predkladaný vynález prvý raz poskytuje vzhľadom ku kruhovému skeletu 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón spojenú kruhovú sústavu predstavovanú všeobecným vzorcom III:



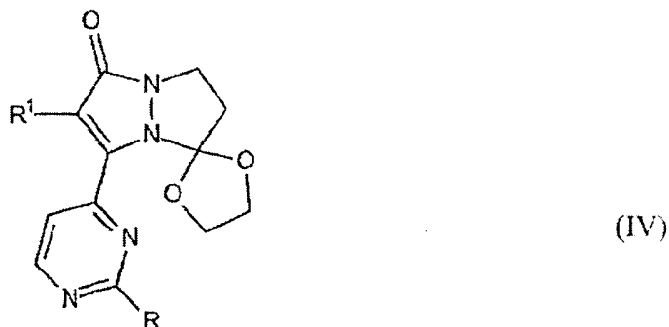
kde, ako je to znázornené, môže byť C-kruh naviazaný ľubovoľne do polohy 5, 6 alebo 7.



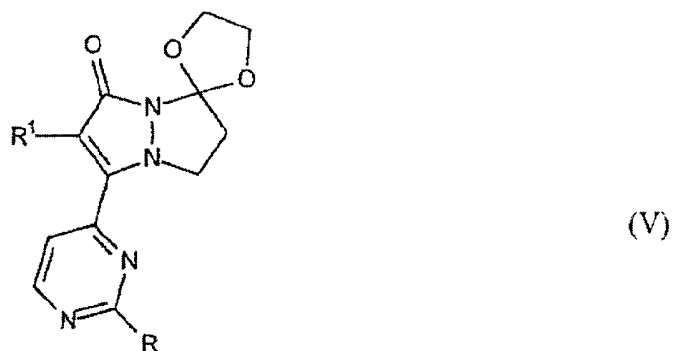
Prvý model 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón spojnej kruhovej sústavy obsahuje kruhový systém spiro[1,3-dioxolán] predstavovaný všeobecným vzorcom II:



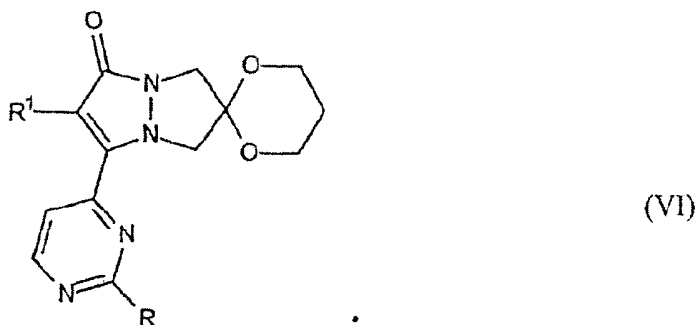
kde 1,3-dioxolanový kruh je naviazaný do pozície 6 na uhlíkový atóm pyrazolového kruhu. Ďalšie deriváty zahŕňujú 1,3-dioxolanový kruh naviazaný v poloze 5, napr. zlúčenina predstavovaná všeobecným vzorcom IV:



rovnako ako 1,3-dioxolanový kruh naviazaný do polohy 7, napr. zlúčenina predstavovaná všeobecným vzorcom V:

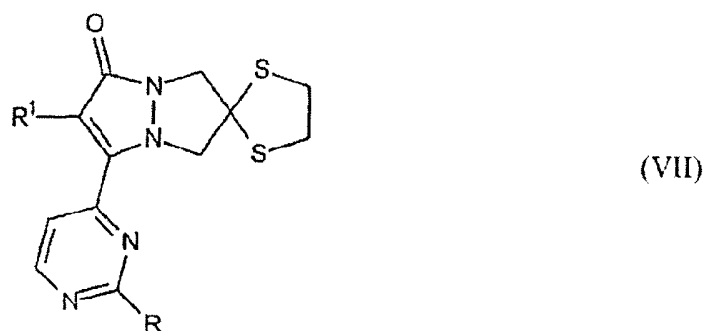


Druhý model 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón spojnej kruhovej sústavy obsahuje kruhový systém spiro[1,3-dioxan] predstavovaný všeobecným vzorcom VI:



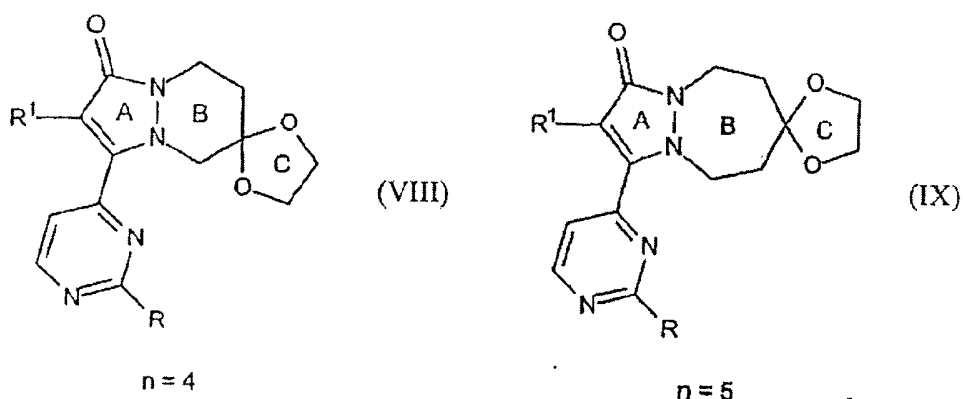
Tento model tiež zahrnuje deriváty, kedy je kruh spiro[1,3-dioxanu] naviazaný na kruhovú sústavu v polohe 5 a 7.

Tretí model 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón spojenej kruhovej sústavy obsahuje kruhový systém spiro[1,3-ditiolanu] predstavovaný všeobecným vzorcom VII:



Tento model zahrnuje tiež deriváty, kedy je kruh spiro[1,3-ditiolanu] naviazaný na kruhovú sústavu v polohe 5 a 7.

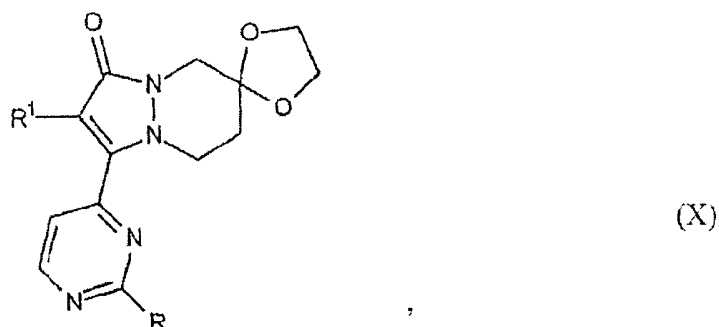
Predkladaný vynález ďalej poskytuje vzhľadom na skelet B-kruhy pozostávajúce zo šiestich atómov (n=4) alebo siedmych atómov (n=5), ktoré sú znázornené nasledujúcimi vzorcami VIII, IX:



Prvá kruhová sústava v týchto dvoch vyššie uvedených vzorcoch obsahuje ako súčasť spojených kruhov 5,6,7,8-tetrahydro-pyrazolo[1,2-a]pyridazin-1-ón skupinu a druhý skelet obsahuje ako súčasť spojených kruhov 6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazolo[1,2-a][1,2]diazepín-1-ón skupinu. Každý z týchto kruhových systémov predstavuje oddelenú stránku kruhových skeletov predkladaného vynálezu.

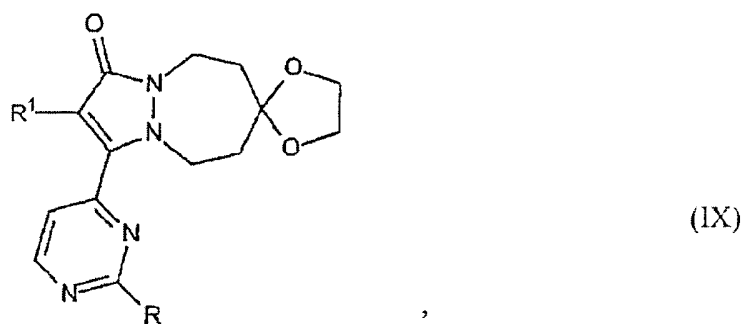
V prvom príklade súvisiaceho s kruhovým skeletom, B-kruh obsahuje päť atómov a C-kruhom je [1,3]dioxolán, [1,3]dioxán, alebo [1,3]ditiolan, ako je znázornené vyššie. Uhlík, na ktorý je spomenutý C-kruh naviazaný, napríklad ktorýkoľvek z uhlíkových atómov očíslovaných 5, 6 alebo 7, súvisí s modelom prvého aspektu.

Druhý aspekt, ktorý predkladaný vynález poskytuje, súvisí s inhibítormi uvoľnenia zápalových cytokínov, kde index n je 4, napríklad skelety predstavované všeobecným vzorcom X:



ktoré sú spiro[5.6.7.8-tetrahydro-pyrazolo[1,2-a]pyridazin-1-ón] kruhové systémy, kde môže byť C-kruh naviazaný na ľubovoľnom uhlíkovom atóme kruhu v polohe 5, 6, 7, alebo 8. V rámci druhého aspektu vzhľadom na kruhový skelet, B-kruh obsahuje šesť atómov a C-kruh je [1,3]dioxolán, [1,3]dioxán, alebo [1,3]ditiolan ako je to znázornené vyššie. Uhlík, na ktorý je spomínaný C-kruh naviazaný, napríklad ktorýkoľvek z uhlíkových atómov očíslovaných 5, 6, 7 alebo 8, súvisí s modelom tohto druhého aspektu.

Tretí aspekt, ktorý predkladaný vynález poskytuje, súvisí s inhibítormi uvoľnenia zápalových cytokínov, kde index n je 5, napríklad skelety predstavované všeobecným vzorcom IX:



ktoré sú spiro[6.7.8.9-tetrahydro-5H-pyrazolo[1,2-a][1,2]diazepin-1-ón] kruhové systémy, kde môže byť C-kruh naviazaný na ľubovoľnom uhlíkovom atóme kruhu v polohe 5, 6, 7, 8 alebo 9. V rámci tretieho aspektu, vzhľadom ku kruhovému skeletu, B-kruh obsahuje sedem atómov a C-kruh je [1,3]dioxolán, [1,3]dioxán, alebo [1,3]ditiolan, ako je znázornené vyššie. Uhlík, na ktorý je

spomenutý C-kruh naviazaný, napríklad ktorýkoľvek z uhlíkových atómov očíslovaných 5, 6, 7, 8 alebo 9, súvisí s modelom tohto tretieho aspektu.

Zlúčeniny predkladaného vynálezu zahrnujú pyrimidínový kruh naviazaný na polohe 3 A-kruhu. R skupiny sú substituenty v polohe 2 pyrimidín-4-ylovej časti hlavného skeletu, R skupiny sú:

a) éter predstavovaný všeobecným vzorcom  $-O[CH_2]_kR^3$ ; alebo

b) aminoskupina predstavovaná všeobecným vzorcom  $-NR^{4a}R^{4b}$ ;

kde  $R^3$  je substituovaný alebo nesubstituovaný  $C_1$ - $C_4$  alkyl, substituovaný alebo nesubstituovaný cyklický hydrokarbyl, substituovaný alebo nesubstituovaný heterocyklyl, substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo alkylénaryl, substituovaný alebo nesubstituovaný heteroaryl alebo alkylénheteroaryl; index k je od 0 do 5.

Nasledujú rozličné podoby R skupín zodpovedajúce predkladanému vynálezu, kde R je éter predstavovaný všeobecným vzorcom  $-O[CH_2]_kR^3$ .

A) R skupiny obsahujúce étery podľa vzorca  $-OR^3$  (index k sa rovná 0) a  $R^3$  je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl.

- i) Jedna iterácia skupiny R obsahujúca étery podľa vzorca  $-OR^3$  a  $R^3$  je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl. Táto iterácia zahŕňa nasledujúce neobmedzujúce príklady skupiny R: fenoxý, 2-fluórfenoxý, 3-fluórfenoxý, 4-fluórfenoxý, 2,4-difluórfenoxý, 3-trifluórmetylfenoxý, 4-trifluórmetylfenoxý, 2,4-trifluórmetylfenoxý, a podobné.
- ii) Iná iterácia tejto skupiny R obsahujúca étery podľa vzorca  $-OR^3$  a  $R^3$  je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl. Táto iterácia zahŕňa nasledujúce neobmedzujúce príklady: 2-metylfenoxý, 3-metylfenoxý, 4-metylfenoxý, 2,4-dimetylfenoxý, 2-kyanofenoxý, 3-kyanofenoxý, 4-kyanofenoxý, 4-etylfenoxý, a podobné.
- iii) Ďalšia podrobnejšia iterácia tejto skupiny R obsahujúca étery podľa vzorca  $-OR^3$  a  $R^3$  je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl. Táto iterácia zahŕňa nasledujúce neobmedzujúce príklady: (2-metoxy)fenoxý, (3-metoxy)fenoxý, (4-metoxy)fenoxý, 3-[(N-acetyl)amino]fenoxý, 3-benzo[1,3]dioxol-5-yl, a podobné.

- B) R skupiny obsahujúce étery podľa vzorca  $-OR^3$  (index k sa rovná 0) a  $R^3$  je substituovaný alebo nesubstituovaný heteroaryl.
- i) Prvá iterácia skupiny R obsahujúca étery podľa vzorca  $-OR^3$  a  $R^3$  je nesubstituovaný heteroaryl. Táto iterácia zahŕňa nasledujúce neobmedzujúce príklady: pyrimidín-2-yl, pyrimidín-4-yl, pyridín-2-yl, pyridín-3-yl, pyridín-4-yl, a podobné.
  - ii) Druhá iterácia skupiny R obsahujúca étery podľa vzorca  $-OR^3$  a  $R^3$  je substituovaný heteroaryl. Táto iterácia zahŕňa nasledujúce neobmedzujúce príklady: 2-aminopyrimidín-4-yl, a podobné.
- C) R skupiny obsahujúce étery podľa vzorca  $-OCH_2R^3$  (index k sa rovná 1) a R je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl.
- i) Prvá iterácia skupiny R obsahujúca étery podľa vzorca  $-OCH_2R^3$  a  $R^3$  je substituovaný alebo nesubstituovaný heteroaryl. Táto iterácia zahŕňa nasledujúce neobmedzujúce príklady: pyrimidín-2-yl, pyrimidín-4-yl, 2-aminopyrimidín-4-yl, 4-aminopyrimidín-6-yl, pyridín-2-yl, pyridín-3-yl, pyridín-4-yl, a podobné.
  - ii) Druhá iterácia skupiny R, kde R je éter podľa vzorca  $-OCH_2R^3$  a  $R^3$  je substituovaný alebo nesubstituovaný alkylénhetero-aryl. Táto iterácia zahŕňa nasledujúce neobmedzujúce príklady: pyridín-3-yletyl, (2-metyl-2-pyridín-3-yl)etyl, a podobné.
- D) R skupiny obsahujúce étery podľa vzorca  $-OR^3$  (index k sa rovná 1) a  $R^3$  je substituovaný alebo nesubstituovaný  $C_1$ - $C_4$  alkyl.
- i) Prvá iterácia skupiny R je éter podľa vzorca  $-OR^3$  a  $R^3$  je nesubstituovaný  $C_1$ - $C_4$  lineárny, vetvený, alebo cyklický alkyl. Táto iterácia zahŕňa nasledujúce neobmedzujúce príklady: metyl, etyl, izopropyl, (S)-1-metypropyl, a podobné.
  - ii) Druhá iterácia skupiny R je éter podľa vzorca  $-OR^3$  a  $R^3$  je substituovaný  $C_1$ - $C_4$  lineárny, vetvený, alebo cyklický alkyl. Táto iterácia zahŕňa nasledujúce neobmedzujúce príklady: 2-metoxyetyl, (S)-1-mety-3-metyoxypropyl, a podobné.

Tvorca však nie je obmedzený len na tu použité iterácie a príklady.

Nasledujú rozličné podoby R skupín zodpovedajúce predkladanému vynálezu, kde R je amín predstavovaný všeobecným vzorcom  $-NR^{4a}R^{4b}$ ,  $R^{4a}$  a  $R^{4b}$  sú nezávisle:

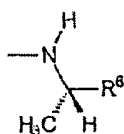
a) vodík; alebo

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

každý  $\text{R}^{5a}$  a  $\text{R}^{5b}$  sú nezávisle vodík,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  lineárny, vetvený, alebo cyklický alkyl a ich zmesi;

$\text{R}^6$  je vodík, substituovaný alebo nesubstituovaný  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  alkyl,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$  alken-yl,  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$ , substituovaný alebo nesubstituovaný aryl, alebo substituovaný alebo nesubstituovaný heteroaryl;  $\text{R}^7$  je vodík, vo vode rozpustný kation, alebo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  alkyl; index m je od 0 do 5.

A) R skupiny zahrnujúce chirálne amino- skupiny, kde  $\text{R}^{4a}$  je vodík,  $\text{R}^{5a}$  je vodík a  $\text{R}^{5b}$  je metyl; skupiny predstavované všeobecným vzorcom XI:



(XI)

s uvedenou stereochemiou.

- i) Prvou iteráciou R je amín obsahujúci skupinu  $\text{R}^6$ , čo je substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl. Táto iterácia zahrnuje nasledujúce neobmedzujúce príklady: (S)-1-metyl-1-fenylmetylamo, (S)-1-metyl-1-(4-fluórfenyl)metylamo, (S)-1-metyl-1-(4-metylfenyl)metylamo, (S)-1-metyl-1-(4-metoxifenyl)metylamo, (S)-1-metyl-1-(2-aminofenyl)metylamo, (S)-1-metyl-1-(4-aminofenyl)metylamo, a podobné.
- ii) Druhou iteráciou R je amín obsahujúci skupinu  $\text{R}^6$ , čo je substituovaný alebo nesubstituovaný heteroaryl. Táto iterácia zahrnuje nasledujúce neobmedzujúce príklady: (S)-1-metyl-1-(pyridín-2-yl)metylamo, (S)-1-metyl-1-(pyridín-3-yl)metylamo, (S)-1-metyl-1-(pyridín-4-yl)metylamo, (S)-1-metyl-1-(furán-2-yl)metylamo, (S)-1-metyl-1-(3-benzo[1.3]dioxol-5-yl)metylamo, a podobné.
- iii) Treťou iteráciou R je amín obsahujúci skupinu  $\text{R}^6$ , čo je  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl. Táto iterácia zahrnuje nasledujúce neobmedzujúce príklady: (S)-1-metylpropylamo, (S)-1-metyl-2-(metoxy)etylamo.

B) R skupiny zahrnujúce chirálne amino- skupiny, kde  $\text{R}^{4a}$  je vodík,  $\text{R}^{5a}$  a  $\text{R}^{5b}$  sú  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  alkyl, skupiny predstavované všeobecným vzorcom XII:



s uvedenou stereochemiou, ak  $R^{5a}$  a  $R^{5b}$  a  $R^6$  nie sú totožné.

- i) Prvou iteráciou R je amín, ktorý nemá chirálne centrum, neobmedzujúce príklady ku ktorým je zahrnutý 1,1-dimetyletylamine, 1,1-dimetylbenzylamine a podobné.
  - ii) Druhou iteráciou R je amín obsahujúci skupinu  $R^6$ , čo je substituovaný alebo nesubstituovaný  $C_1-C_4$  alkyl. Táto iterácia zahŕňa nasledujúce neobmedzujúce príklady: (S)-1-metyl-2-hydroxy-2-metylpropylamine, (S)-1-metyl-2-hydroxy-2-metylbutylamine, a podobné.
- C) R skupiny obsahujúce alkylénaryl amíny kde  $R^{4a}$  je vodík, obidve  $R^{5a}$  a  $R^{5b}$  z  $R^{4b}$  sú atómy vodíka,  $R^6$  je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl, skupina predstavovaná všeobecným vzorcom XIII:

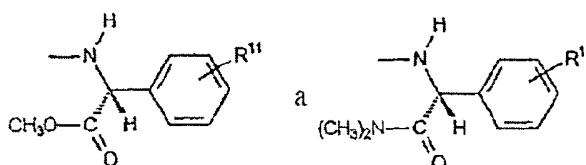


kde  $R^{11}$  je vodík alebo „substituovaná skupina“. ako je to vysvetlené vyššie.

- i) Prvá iterácia zahŕňa nasledujúce neobmedzujúce príklady R skupín: benzylamino, (2-aminofenyl)metylamino; (4-fluórfenyl)metylamino, (4-metoxifenyl)metylamino; (4-propánsulfonfylfenyl)metylamino; a podobné.
  - ii) Druhá iterácia zahŕňa nasledujúce neobmedzujúce príklady R skupín: (2-metylfenyl)metylamino; (3-metylfenyl)-metylamino; (4-metylfenyl)metylamino; a podobné.
- D) R skupiny zahŕňajúce amíny, kde  $R^{4a}$  je vodík,  $R^{4b}$  obsahuje  $R^{5a}$  zodpovedajúci vodíku a  $R^{5b}$  zodpovedajúci  $-CO_2R^7$  alebo  $-CON(R^7)_2$ ; uvedená skupina je predstavovaná všeobecným vzorcom XIV:

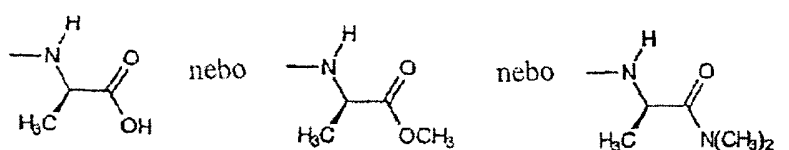


- i) Prvou iteráciou tejto skupiny R je amín obsahujúci  $R^6$ , čo je substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl. Táto iterácia zahŕňa nasledujúce neobmedzujúce príklady:



kde  $R^{11}$  je vodík, alebo „substituent“, ako je to definované vyššie.

- ii) Druhou iteráciou tejto skupiny R je amín obsahujúci  $R^6$ , čo je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl. Táto iterácia zahŕňa nasledujúce neobmedzujúce príklady:



Tvorca však nie je obmedzený len na tu použité iterácie a príklady.  $R^1$  skupiny sú vybrané ako:

- substituovaný alebo nesubstituovaný aryl; alebo
- substituovaný alebo nesubstituovaný heteroaryl.

Prvý aspekt  $R^1$  skupín zahŕňa halogény substituovanej fenylovej skupiny, medzi neobmedzujúcimi príkladmi je uvedený: 4-fluórfenyl, 2,4-difluórfenyl, 4-chlórfenyl, a podobné.

$R$  skupiny zahŕňajú spiroanulárny (spiroprstencový) kruh skeletu predkladaného vynálezu. Navyše  $R^2$  skupiny zahŕňajú substituovaný alebo nesubstituovaný metylén vzorca  $-[C(R^2)_2]-$ . Pokiaľ  $R^2$  nie sú súčasťami piatich až siedmich atómových spirocyklických kruhov, každá  $R^2$  jednotka je nezávisle vybraná z nižšie uvedenej zostavy:

- vodík;
- $-(CH_2)_kO(CH_2)_jR^8$ ;
- $-(CH_2)_jNR^{9a}R^{9b}$ ;
- $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$ ;
- $-(CH_2)_jOCO_2R^{10}$ ;
- $-(CH_2)_jCON(R^{10})_2$ ;

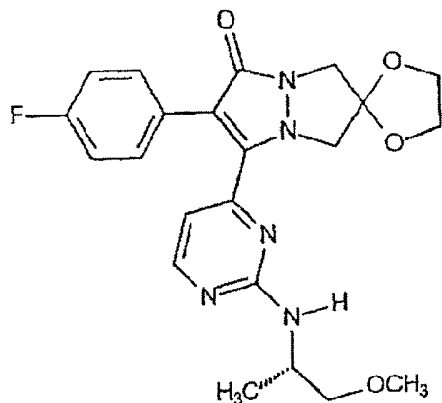


g) dve  $R^2$  skupiny môžu byť spojené a tvoriť karbonylovú skupinu;

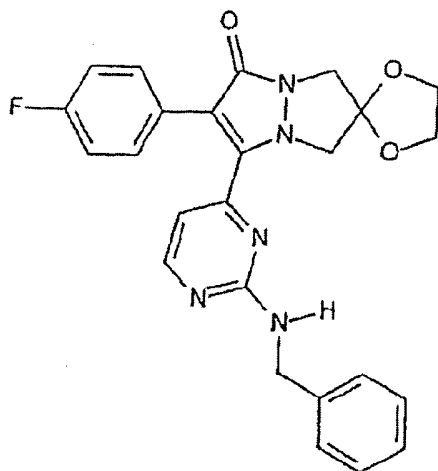
h) a ich zmesi;

$R^8$ ,  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$  a  $R^{10}$  je nezávisle vodík,  $C_1$ - $C_4$  alkyl, a ich zmesi;  $R^{9a}$  a  $R^{9b}$  môžu byť spojené a tvoriť karbocyklický alebo heterocyklický kruh obsahujúci tri až sedem atómov; dve  $R^{10}$  môžu byť spojené a tvoriť karbocyklický alebo heterocyklický kruh obsahujúci tri až sedem atómov; j je index od 0 do 5; n je index od 3 do 5.

Ako je uvedené vyššie, hodnota indexu n udáva veľkosť „B-kruhu“. Prvý aspekt štruktúr predkladaného vynálezu sa vzťahuje na B-kruhy, kde n sa rovná 3, napríklad zlúčeniny obsahujúce 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ónový kruhový systém, neobmedzujúce príklady zahŕňajú:

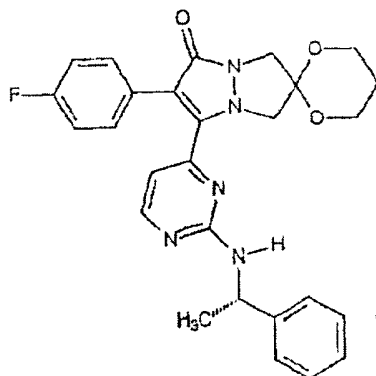


spiro[1.3-dioxolán[2'.6]-2-(4-fluórfenyl)-3-{2-(S)-[(2-metoxý-1-metyl) etylamino]-pyrimidín-4-yl}-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón]; a

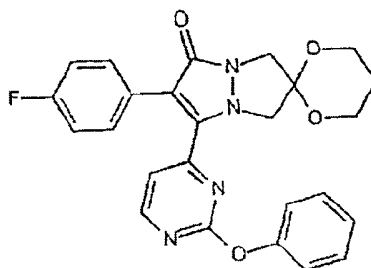


spiro[1.3-dioxolán[2'.6]-2-(4-fluórfenyl)-3-[2-(benzylamino)pyrimidín-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón].

Druhý model prvého aspektu sa týka pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ónového kruhového systému zahrnujúceho spiro[1,3-dioxan], neobmedzujúce príklady zahrnujú



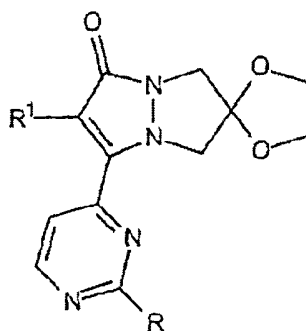
2'spiro[1,3-dioxan[2'.6]-2-(4-fluórfenyl)-3-{2-(S)-[(alfa-metyl)benzyl amino]-pyrimidín-4-yl}-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón]; a



spiro[1,3-dioxolán[2'.6]-2-(4-fluórfenyl)-3-[2-(fenoxy)pyrimidín-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón].

Zlúčeniny predkladaného vynálezu, ktoré tvoria analógy inhibítorov uvoľnenia zápalových cytokínov, sú rozdelené do niekoľkých kategórií, ktoré nie sú týmto rozdelením obmedzené. Niekoľko kategórií analógov je uvedených ďalej.

Prvý aspekt Kategórie I zlúčenín inhibujúcich uvoľnenie zápalových cytokínov vzťahujúcich sa na predkladaný vynález má hlavnú konštrukciu predstavovanú všeobecným vzorcom II :



(II)

a predstavuje 2'.6-spiro[1.3-dioxolanové] deriváty 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ónov, kde je R skupina predstavovaná vzorcom XIV:

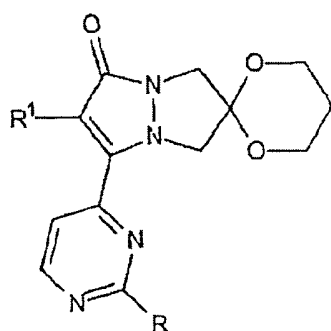


Tabuľka I uvádza neobmedzujúce príklady R<sup>1</sup>, R<sup>5b</sup>, a R<sup>6</sup>.

Tabuľka I

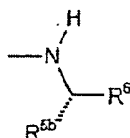
Číslo	R <sup>1</sup>	R <sup>5b</sup>	R <sup>6</sup>
1	4-fluórfenyl	metyl	metyl
2	4-fluórfenyl	metyl	etyl
3	4-fluórfenyl	metyl	propyl
4	4-fluórfenyl	metyl	vinyl
5	4-fluórfenyl	metyl	cyklopropyl
6	4-fluórfenyl	metyl	cyklohexyl
7	4-fluórfenyl	metyl	metoxymetyl
8	4-fluórfenyl	metyl	metoxyetyl
9	4-fluórfenyl	metyl	1-hydroxy-1-metyletyl
10	4-fluórfenyl	metyl	-CO <sub>2</sub> H
11	4-fluórfenyl	metyl	fenyl
12	4-fluórfenyl	metyl	4-fluórfenyl
13	4-fluórfenyl	metyl	2-aminofenyl
14	4-fluórfenyl	metyl	2-metylfenyl
15	4-fluórfenyl	metyl	4-metylfenyl
16	4-fluórfenyl	metyl	4-metoxyfenyl
17	4-fluórfenyl	metyl	4-(propánsulfonyl)fenyl
18	4-fluórfenyl	metyl	3-benzo[1,3]dioxol-5-yl
19	4-fluórfenyl	metyl	pyridín-2-yl
20	4-fluórfenyl	metyl	pyridín-3-yl

Druhý aspekt Kategórie I zlúčenín inhibujúcich uvoľnenie zápalových cytokínov vzťahujúcich sa na predkladaný vynález má hlavný skelet predstavovaný všeobecným vzorcom VI:



(VI)

predstavuje 2',6-spiro[1.3-dioxánové] deriváty 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ónov. Prvý aspekt Kategórie I sa vzťahuje na zlúčeniny, kde je skupina R predstavovaná všeobecným vzor



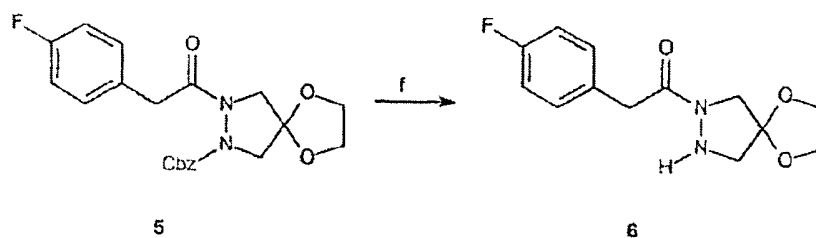
(XIV)

Tabuľka II uvádza neobmedzujúce príklady R<sup>1</sup>, R<sup>5b</sup>, a R<sup>6</sup>.

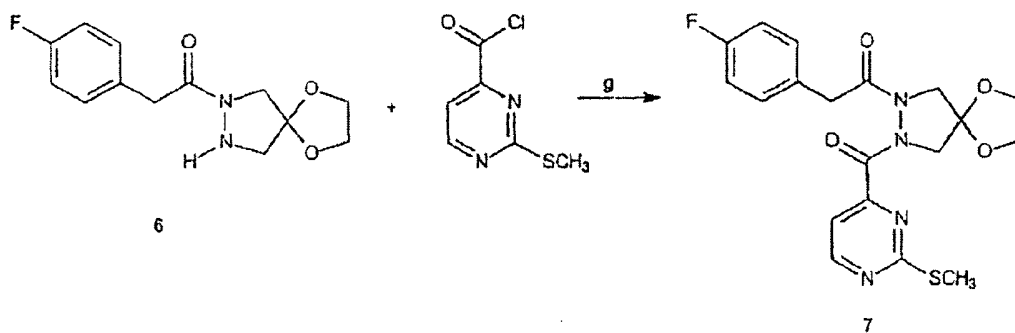
Tabuľka II

Číslo	R <sup>1</sup>	R <sup>5b</sup>	R <sup>6</sup>
21	4-fluórfenyl	metyl	metyl
22	4-fluórfenyl	metyl	etyl
23	4-fluórfenyl	metyl	propyl
24	4-fluórfenyl	metyl	vinyl
25	4-fluórfenyl	metyl	cyklopropyl
26	4-fluórfenyl	metyl	cyklohexyl
27	4-fluórfenyl	metyl	metoxymetyl
28	4-fluórfenyl	metyl	metoxyetyl
29	4-fluórfenyl	metyl	1-hydroxy-1-metyletyl
30	4-fluórfenyl	metyl	-CO <sub>2</sub> H
31	4-fluórfenyl	metyl	fenyl
32	4-fluórfenyl	metyl	4-fluórfenyl
33	4-fluórfenyl	metyl	2-aminofenyl
34	4-fluórfenyl	metyl	2-metylfenyl
35	4-fluórfenyl	metyl	4-metylfenyl
36	4-fluórfenyl	metyl	4-metoxifenyl
37	4-fluórfenyl	metyl	4-(propánsulfonyl)fenyl
38	4-fluórfenyl	metyl	3-benzo[1,3]dioxol-5-yl
39	4-fluórfenyl	metyl	pyridín-2-yl

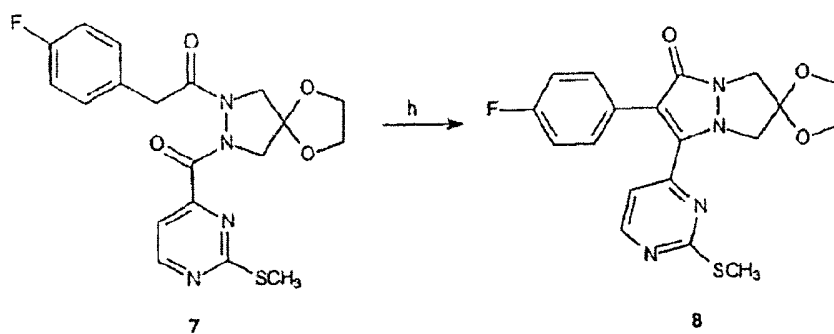




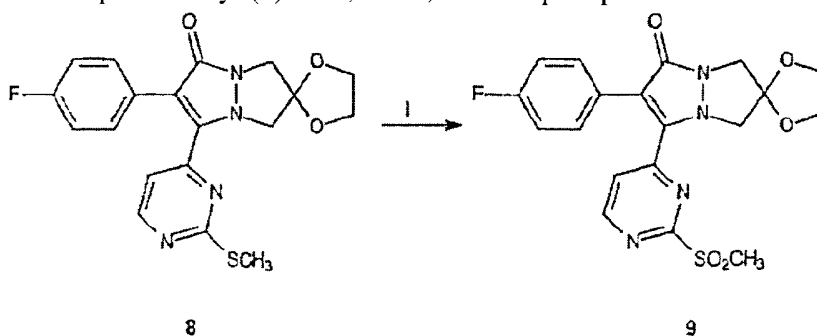
Reakčné činidlá a podmienky: (f)  $\text{H}_2$ ; Pd/C, MeOH; teplota miestnosti 4 hodiny.



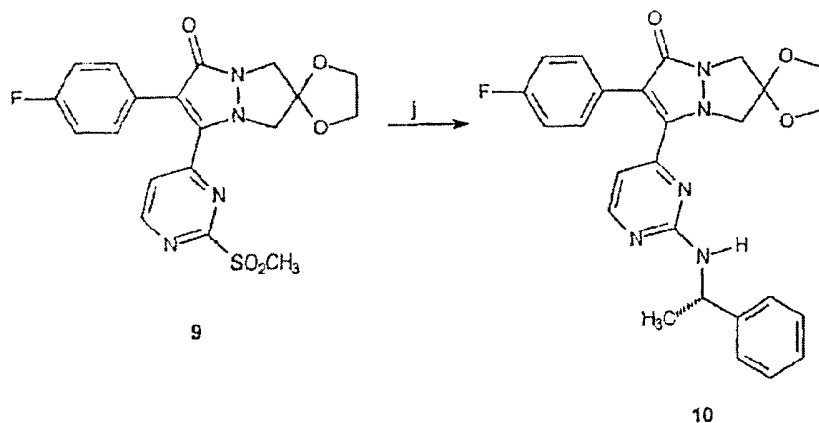
Reakčné činidlá a podmienky: (g) NaOH;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /voda, teplota miestnosti 12 hodín.



Reakčné činidlá a podmienky: (h) NaH, DMF; od  $0\text{ }^\circ\text{C}$  po teplotu miestnosti 3 hodiny.



Reakčné činidlá a podmienky: (i) Oxone<sup>®</sup>, MeOH/THF/ $\text{H}_2\text{O}$ ; teplota miestnosti 2 hodiny.



Reakčné činidlá a podmienky: (j) ( $\alpha$ )-(-)-metylbenzylamín, 100 °C 3 hodiny.

### Príklady uskutočnenia vynálezu

#### Príklad 1

Spiro[1.3-dioxolán[2.6]-2-[2-(4-fluórfenyl)acetyl]-3-[2-(1-fenyletylamino)pyrimidín-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1.2-a]pyrazol-1-ón] (10)

Príprava 4-metylénpyrazolidín-1-benzylester-2-terc-butyl esteru 1,2-dikarboxylovej kyseliny - (1): Do suspenzie NaH (3,81 g, 95,4 mmol) v DMF (80 ml) sa po kvapkách pridá roztok N-Cbz- -N'-Boc-hydrazínu (12,1 g, 45,4 mmol) v DMF (20 ml). Reakčná zmes sa mieša 20 minút, po kvapkách sa pridáva 3-chlór-2-chlórmetyl-propén ( 5,8 ml, 50 mmol) a zmes sa mieša pri teplote miestnosti a reakcia sa zakončí TLC. Reakčný roztok sa rozdelí v etyl acetáte a vode, vodná vrstva sa niekoľkokrát navyše extrahuje rozpúšťadlom. Zlúčené organické vrstvy sa vysušia, filtrujú a koncentrujú, aby poskytli požadovaný produkt vo forme čierneho oleja, ktorý sa používa bez ďalšieho prečistenia.

Príprava 4-metylénpyrazolidín-1-benzyl ester 1-karboxylovej kyseliny (2): Do roztoku surovej 4-metylénpyrazolidín-1,2-dikarboxylovej kyseliny 1-benzyl ester 2-terc-butyl esteru, 1, (30 g) v metanole (300 ml) sa po kvapkách pridá pri teplote 0 °C tionyl chlorid. Reakčná zmes sa ohreje na teplotu miestnosti a mieša sa ďalších 18 hodín. Koncentrovanie vo vákuu poskytnie

žltý olej, ktorý pri odležaní kryštalizuje a poskytne 23 g (97% výt'azok) požadovaného produktu vo forme soli HCl.

Príprava 2-[2-(4-fluórfenyl)acetyl]-4-metylénpirazolidín-1 benzyl esteru karboxylovej kyseliny (3): Hydroxid sodný (0,12 g, 3 mmol) sa rozpustí v zmesi 1:2 voda/metylén chlorid (30 ml), zmes sa intenzívne mieša a potom sa pridá 4-metylénpirazolidín-1-benzyl esteru karboxylovej kyseliny, 2, (0,62 g, 2,8 mmol) pri teplote miestnosti. Pridá sa (4-fluórfenyl)acetyl chlorid (0,39 ml, 4,2 mmol) a reakčná zmes sa mieša 18 hodín. Potom sa zmes zriedi vodou (10 ml) a vrstvy sa oddelia. Vodná vrstva sa extrahuje metylén chloridom, zlúčené organické vrstvy sa sušia a filtrujú. Koncentrovanie vo vákuu poskytne surový produkt, ktorý sa prečistí silikátmi (1:3 etyl acetát/hexán) a poskytne 0,54 g (62% výt'azok) požadovaného produktu.

Príprava 2-[2-(4-fluórfenyl)acetyl]-4-oxo-pirazolidín benzyl esteru -1-karboxylovej kyseliny (4): Roztok 2-[2-(4-fluórfenyl)acetyl]-4-metylénpirazolidín benzyl esteru -1-karboxylovej kyseliny, 3, (0,28 g, 0,8 mmol) v metylén chloride (15 ml) sa prebubláva ozónom pri teplote -78 °C pokým nezíska modrú farbu. Zdroj ozónu sa odstráni a ku zmesi sa pridá dimetyl sulfoxid (0,23 ml), zmes sa ohreje na teplotu miestnosti a mieša 18 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu, čím sa získa olej, ktorý sa prečistí silikátmi (1:3 etyl acetát/hexán) a poskytne 0,15 g (53% výt'azok) požadovaného produktu vo forme číreho oleja.

Príprava spiro[1.3-dioxolán[2',4]-2-[2-(4-fluórfenyl)acetyl]-pyrazolidín-benzyl ester 1-karboxylovej kyseliny] (5): Do banky s Dean-Starkovým zachytávacím uzáverom sa nadávkuje 2-[2-(4-fluórfenyl)acetyl]-4-oxo-pirazolidín benzyl ester-1-karboxylovej kyseliny, 4, (4,0 g, 11,2 mmol), etylén glykol (6,26 ml, 112 mmol), toluénsulfónová kyselina (400 mg), a toluén (40 ml). Zmes sa ohreje na reflux na 3 dni, potom sa koncentruje vo vákuu na hnedý olej v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, premyje sa NaHO<sub>3</sub>, suší a koncentruje sa na hnedý olej. Získaný surový produkt sa prečistí na silikágeli (etyl acetát/hexán 1:3) a poskytne 2,68 g (59,7% výt'azok) požadovaného produktu.

Príprava spiro[1.3-dioxolán[2',6]-2-(4-fluórfenyl)-1-pirazolidín-1-yl-etanónu (6): Spiro[1.3-dioxolán[2',4]-2-[2-(4-fluórfenyl)acetyl]-pyrazolidín benzyl ester 1-karboxylovej kyseliny], 5, (400 mg, 1 mmol) sa rozpustí v metanole a pridá sa Pd/C (40 mg). Roztok sa hydrogenuje v „Parr“ hydrogenáčnom prístroji počas 4 hodín, potom sa katalyzátor odstráni



filtráciou a filtrát sa koncentruje vo vákuu, poskytuje 265 mg (99% výťažok) požadovaného produktu vo forme svetlohnedej tuhej látky.

Príprava spiro[1,3-dioxolán[2',6]-2-(4-fluórfenyl)-1-[2-(2-metylsulfanyl-pyrimidín-4-karbonyl)-pyrazolidín-1-yl]-etanónu] (7): Do roztoku spiro[1,3-dioxolán[2',6]-2-(4-fluórfenyl)-1-pyrazolidín-1-yl]-etanónu, 6, (265 mg, 1 mmol) v dichlórmetáne (2 ml) sa pridá 2-metylsulfonyl-pyrimidín-4-karbonyl chlorid (375 mg, 2 mmol) a postupne po kvapkách 1,0 M vodný roztok hydroxidu sodného (3,5 ml). Zmes sa intenzívne mieša pri teplote miestnosti počas 3 dní. Reakčná zmes sa zriedi dichlórmetánom (10 ml) a premyje vodou (10 ml). Vodná vrstva sa spätne extrahuje dichlórmetánom (10 ml). Spoločné organické vrstvy sa premyjú nasýteným vodným roztokom jedlej sódy (10 ml) a soľným roztokom (10 ml), sušia sa, filtrujú a koncentrujú vo vákuu. Výsledná surová hmota sa prečistí na silikágeli (gradient od 1:1 hexán/etyl acetát do 100% etyl acetátu) a získa sa 314 mg (75% výťažok) požadovaného produktu ako číreho oleja.

Príprava spiro[1,3-dioxolán[2',6]-2-(4-fluórfenyl)-3-(2-metylsulfanyl-pyrimidín-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ónu] (8): Spiro[1,3-dioxolán[2',6]-2-(4-fluórfenyl)-1-[2-(2-metylsulfanyl-pyrimidín-4-karbonyl)-pyrazolidín-1-yl]-etanón], 7, (314 mg, 0,75 mmol) sa rozpustí THF (5 ml). Tento roztok sa kanylou prikvapká do suspenzie NaH (45 mg 60% disperzie v minerálnom oleji, 1,1 mmol) pri teplote 0 °C. Reakcia sa postupne ohrieva na teplotu miestnosti, potom sa THF odstráni vo vákuu. Výsledný zvyšok sa rozpustí v dichlórmetáne a premyje sa vodou. Vodná vrstva je spätne extrahovaná ďalším rozpúšťadlom, zlúčené organické vrstvy sa sušia a koncentrujú vo vákuu, získaný surový produkt je čistí cez silikágel (100% etyl acetátu do 5%, 10% a 20% metyl alkoholu/etyl acetátu) a poskytuje 44 mg (19,6% výťažok) požadovaného produktu vo forme žltej pevnej látky.

Príprava spiro[1,3-dioxolán[2',6]-2-(4-fluórfenyl)-3-(2-metánsulfonyl-pyrimidín-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ónu] (9): Do roztoku spiro[1,3-dioxolán[2',6]-2-(4-fluórfenyl)-3-(2-metylsulfanyl-pyrimidín-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ónu], 8, (44 mg, 0,1 mmol) v THF: metanol/voda (5 ml zmesi 2:1:2) sa po kvapkách pridá roztok Oxone<sup>®</sup> (peroxymonosíranu draselného) (270 mg, 0,4 mmol) vo vode. Reakcia sa ohreje na teplotu miestnosti, rozdelí sa medzi CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a vodu, vodná vrstva sa re-extrahuje rozpúšťadlom, zlúčené organické vrstvy sa sušia a koncentrujú sa vo vákuu a poskytujú 45 mg (95% výťažok) požadovaného surového produktu, čo je zmes sulfoxidu a sulfónu ktorá sa používa bez ďalšej purifikácie.

Príprava spiro[1,3-dioxolán[2',6]-2-(4-fluórfenyl)-3-[(2-(S)-(α)-metyl-benzylamino)pyrimidín-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ónu] (10): Roztok surového spiro[1,3-dioxolán[2',6]-2-(4-fluórfenyl)-3-(2-metánsulfonyl-pyrimidín-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ónu], 9, pripravený podľa vyššie uvedeného popisu (100 mg, 0.23 mmol) a (S)-(-)-α-metyl-benzyl amín (2 ml) sú rozpustené v toluéne (2 ml). Výsledná zmes sa ohrieva na 100 °C počas 3 hodín, ochladí sa na teplotu miestnosti a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Zvyšok sa prečistí na silikágeli (1:1 EtOAc/hexán) a poskytuje 77 mg (70% výtazok) požadovaného produktu vo forme žltej pevnej látky. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 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<sup>-</sup> MS: m/z (rel. intenzita) 474,27 (100, M<sup>+</sup>+H). Anal. vyrátané pre C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>·0,25H<sub>2</sub>O: C 65,33; H 5,17; N 14,65. zistené: C 65,22; H 4,58; N 14,19. najst'

Spiro[1,3-dioxolán[2',6]-2-(4-fluórfenyl)-3-[2-(1-(S)-metyl-2-metoxyetyl-amino)pyrimidín-4-yl]4,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón]: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 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<sup>-</sup> MS: m/z (rel. intenzita) 442,25 (100, M<sup>+</sup>+H) Anal. vyrátané pre C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>·0,25H<sub>2</sub>O: C 59,25; H 5,54; N 15,70. zistené: C 59,37; H 5,17; N 15,52.

Spiro[1,3-dioxolán[2',6]-2-(4-fluórfenyl)-3-[2-(benzylamino)pyrimidín-4-yl]6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón]: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 3,61-3,86 (m, 8 H), 4,51 (d, 2 H, J=5,89 Hz), 6,29 (d, 1 H, J=5,2 Hz), 6,87-7,09 (m, 2 H), 7,11-7,25 (m, 7 H), 7,99 (d, 1 H, J=5,2 Hz). HRMS: m/z (rel. intenzita) C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> Vyrátané 460,1785 (M<sup>+</sup>+H), zistené 460,1775.

Spiro[1,3-dioxolán[2',6]-2-(4-fluórfenyl)-3-[2-(1-(S)-metyl-2-hydroxy-2-metylpropyl-amino)pyrimidín-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón]: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,25-1,31 (m, 9 H), 4,05-4,11 (m, 9 H), 5,48 (d, 1 H, J=8,7 Hz), 6,43 (d, 1H, J=5,1 Hz), 7,03-7,09 (m, 2 H), 7,41-7,46 (m, 2 H), 8,17 (d, 1 H, J=5,1 Hz); HRMS: vyrátané pre C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> 456,2047 (M<sup>+</sup>+H), zistené 456,2059.

Spiro[1,3-dioxolán[2',6]-2-(4-fluórfenyl)-3-[2-(cyclopropylamino)pyrimidín-4-yl]6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón]: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 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.sup.= MS: m/z (rel. intenzita) 410,24 (100, M<sup>+</sup>+H).

Spiro[1,3-dioxolán[2',6]-2-(4-fluórfenyl)-3-[2-(2-fluór-benzylamino)pyrimidín-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón]: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 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<sup>+</sup> MS: m/z (rel. intenzita) 478,1 (100, M<sup>+</sup>+H). Anal. vyrátané pre C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 0,75H<sub>2</sub>O: C 61,16; H 4,62; N 14,26. zistené: C 61,26; H 4,39; N 14,13.

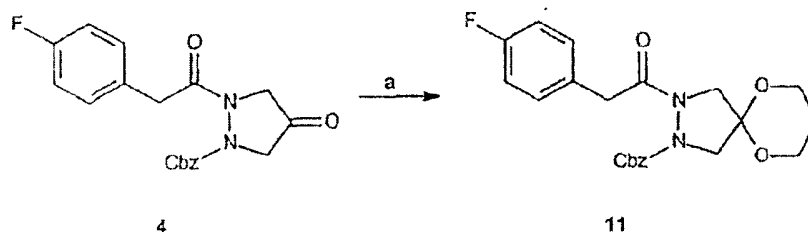
Spiro[1,3-dioxolán[2',6]-2-(4-fluórfenyl)-3-[2-(3-fluór-benzylamino)pyrimidín-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón]: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 3,96-4,05 (m, 8 H), 4,69 (d, 2 H, J=6,3 Hz), 5,79 (s, 1 H), 6,49 (d, 1 H, J=5,1 Hz), 6,98-7,16 (m, 4 H), 7,28-7,45 (m, 4 H), 8,23 (d, 1 H, J=5,1 Hz). ESI<sup>+</sup> MS: m/z (rel. intenzita) 478,1 (100, M<sup>+</sup>+H). Anal. vyrátané pre C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 0,5H<sub>2</sub>O: C 61,72; H 4,56; N 14,40. zistené: C 61,84; H 4,21; N 14,28.

Spiro [1,3-dioxolán[2',6] -2-(4-fluórfenyl)-3-12-(2-trifluórmetylbenzylamino)pyrimidín-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón]: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 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<sup>-</sup> MS: m/z (rel. intenzita) 528,2 (100, M<sup>+</sup>+H).

Spiro[1,3-dioxolán[2',6]-2-(4-fluórfenyl)-3-[2-(3-trifluórmetylbenzylamino)pyrimidín-4-yl]4,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón]: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 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<sup>+</sup> MS: m/z (rel. intenzita) 528,24 (100, M<sup>+</sup>+H).

Spiro[1,3-dioxolán[2',6]-2-(4-fluórfenyl)-3-[2-(2-fluór-benzylamino)pyrimidín-4-yl]6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón]: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 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<sup>+</sup> MS: m/z (rel. intenzita) 528,24 (40, M<sup>+</sup>+H).

Analógy zahrnuté v druhom aspekte zlúčenín Kategórie I sú pripravované substitúciou 1,3-propylén glykolu za etylén glykol v príprave medzi produktu 5, ako je tu opísané, čo má za následok medzi produkt 11.

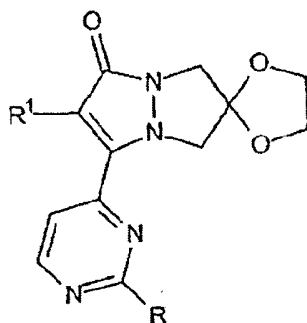


Reakčné činidlá a podmienky: (a) propylén glykol, TsOH, toluén, reflux 18 hodín.

Spiro[5',5'-dimetyl-1,3-dioxán[2',6]-2-(4-fluórfenyl)-3-[2-(1-(S)-metylbenzylamino)-pyrimidín-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón]:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  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).  $\text{ESI}^-$  MS:  $m/z$  (rel. intenzita) 516,2 (100,  $\text{M}^++\text{H}$ ) Anal. vyrátané pre  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{FN}_5\text{O}_3$ : C 67,56; H 5,86; N 13,58. zistené: C 67,46; H 5,44; N 13,42.

Spiro[5',5'-dimetyl-1,3-dioxán[2',6]-2-(4-fluórfenyl)-3-[2-(1-(S)-metyl-2-metoxi-etylamo)pyrimidín-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón]:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  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).  $\text{ESI}^+$  MS:  $m/z$  (rel. intenzita) 484,1 (100,  $\text{M}^++\text{H}$ ).

Prvý aspekt Kategórie II zlúčenín inhibujúcich uvoľnenie zápalových cytokínov, v súlade s predkladaným vynálezom, sú étery s hlavným skeletom predstavovaným všeobecným vzorcom II:



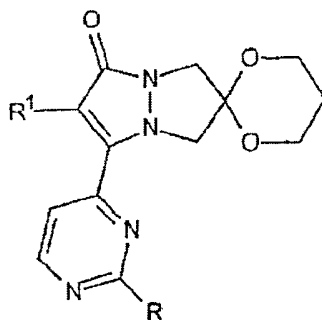
(II)

ktoré sú 2',6-spiro[1,3-dioxolanové] deriváty 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ónov, a R skupina má vzorec  $-\text{OR}^3$ . Tabuľka III uvádza neobmedzujúce príklady  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^3$ .

Tabuľka III

Číslo	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>
41	4-fluórfenyl	fenyl
42	4-fluórfenyl	2-fluórfenyl
43	4-fluórfenyl	3-fluórfenyl
44	4-fluórfenyl	4-fluórfenyl
45	4-fluórfenyl	2,6-difluórfenyl
46	4-fluórfenyl	2-kyanofenyl
47	4-fluórfenyl	3-kyanofenyl
48	4-fluórfenyl	2-trifluórmetylfenyl
49	4-fluórfenyl	4-trifluórmetylfenyl
50	4-fluórfenyl	2-metylfenyl
51	4-fluórfenyl	4-metylfenyl
52	4-fluórfenyl	2,4-dimetylfenyl
53	4-fluórfenyl	3-N-acetylaminofenyl
54	4-fluórfenyl	2-metoxyfenyl
55	4-fluórfenyl	4-metoxyfenyl
56	4-fluórfenyl	2-(metánsulfonyl)fenyl
57	4-fluórfenyl	4-(metánsulfonyl)fenyl
58	4-fluórfenyl	2-(propánsulfonyl)fenyl
59	4-fluórfenyl	4-(propánsulfonyl)fenyl
60	4-fluórfenyl	3-benzo[1,3]dioxol-5-yl

Druhý aspekt Kategórie II zlúčenín inhibujúcich uvoľnenie zápalových cytokínov, v súlade s predkladaným vynálezom, zahrnuje hlavný skelet predstavovaný všeobecným vzorcom VI:



(VI)

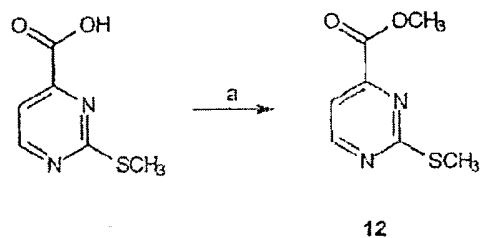
ktoré sú 2'.6-spiro[1,3-dioxánové] deriváty 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ónov, kde R skupina má vzorec  $-OR^3$ . Tabuľka IV nižšie uvádza neobmedzujúce príklady R a R<sup>3</sup>.

Tabuľka IV

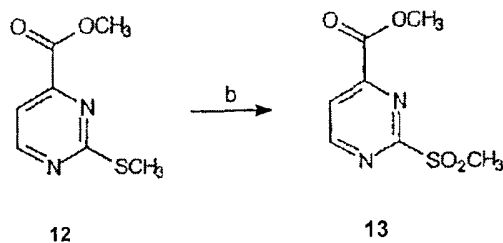
Číslo	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>
61	4-fluórfenyl	fenyl
62	4-fluórfenyl	2-fluórfenyl
63	4-fluórfenyl	3-fluórfenyl
64	4-fluórfenyl	4-fluórfenyl
65	4-fluórfenyl	2,6-difluórfenyl
66	4-fluórfenyl	2-kyanofenyl
67	4-fluórfenyl	3-kyanofenyl
68	4-fluórfenyl	2-trifluórmetylfenyl
69	4-fluórfenyl	4-trifluórmetylfenyl
70	4-fluórfenyl	2-metylfenyl
71	4-fluórfenyl	4-metylfenyl
72	4-fluórfenyl	2,4-dimetylfenyl
73	4-fluórfenyl	3-N-acetylaminofenyl
74	4-fluórfenyl	2-metoxifenyl
75	4-fluórfenyl	4-metoxifenyl
76	4-fluórfenyl	2-(metánsulfonyl)fenyl
77	4-fluórfenyl	4-(metánsulfonyl)fenyl
78	4-fluórfenyl	2-(propánsulfonyl)fenyl
79	4-fluórfenyl	4-(propánsulfonyl)fenyl
80	4-fluórfenyl	3-benzo[1,3]dioxol-5-yl

Zlúčeniny, ktoré sú zahrnuté do Kategórie II analógov predkladaného vynálezu, sú pripravované spôsobom zbiehovej syntézy, kde R skupina je skôr na mieste pyrimidínového kruhu aby vytvorila konečný 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ónový skelet. Nasledujúca schéma znázorňuje syntézu zlúčeniny 16 a príklad medziproduktu pri príprave zlúčenín Kategórie II.

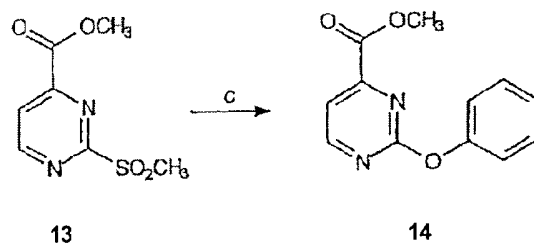
## Hlavná schéma prípravy pyrimidín éter medziproduktov



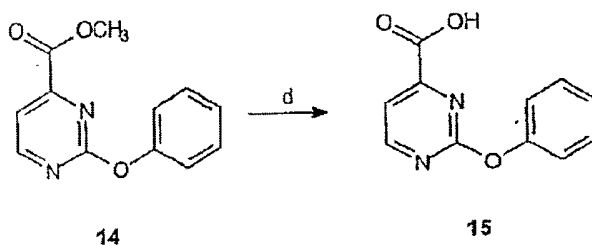
Reakčné činidlá a podmienky: (a)  $\text{SOCl}_2$ , MeOH; teplota miestnosti 12 hodín.



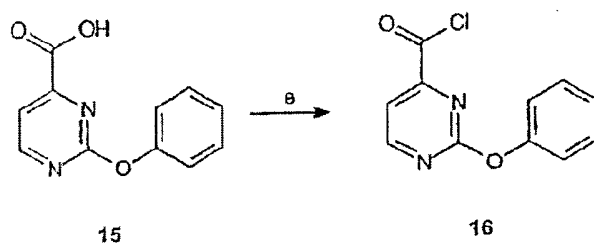
Reakčné činidlá a podmienky: (b) Oxone<sup>®</sup>, MeOH/THF/ $\text{H}_2\text{O}$ ; teplota miestnosti 12 hodín.



Reakčné činidlá a podmienky: (c) fenol, NaH, THF; teplota miestnosti 12 hodín.



Reakčné činidlá a podmienky: (d) NaOH MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$ ; teplota miestnosti 1,5 hodiny.



Reakčné činidlá a podmienky : (e) oxalyl chlorid,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ ; teplota miestnosti 2 hodiny.

## Príklad 2

### 2-fenoxy-pyrimidín-4-karbonyl chlorid (16)

Príprava 2-metylsulfanyl-pyrimidín metyl ester-4-karboxylovej kyseliny (12): Do roztoku 2-metylsulfanyl-pyrimidín-4-karboxylovej kyseliny (15 g, 88 mmol) v metanole (200 ml) sa po kvapkách pridá tionyl chlorid (25 ml). Roztok sa 12 hodín mieša pri teplote miestnosti. Potom sa roztok koncentruje vo vákuu a zostávajúca žltá pevná látka sa vloží do metylén chloridu a znovu koncentrovaná poskytuje 19 g (97% výtazok) požadovaného produktu vo forme soli HCl ako biela pevná látka.

Príprava 2-metánsulfonyl-pyrimidín metyl ester-4-karboxylovej kyseliny (13): Vodný roztok (11). Oxone<sup>®</sup> (211,7 g, 344 mmol) sa po kvapkách pridá pri teplote 0 °C do roztoku 2-metylsulfanyl-pyrimidín metyl ester-4-karboxylovej kyseliny, 12, (19 g, 86,1 mmol) v 1:1 metanol/THF (11). Reakčná zmes sa ohreje na teplotu miestnosti a mieša sa 1,5 hodiny. Výsledná suspenzia sa rozdelí medzi metylén chlorid a vodu. Vodná fáza sa zalkalizuje pridaním NaOH a re-extrahovaná rozpúšťadlom. Zlúčené organické vrstvy sa sušia, filtrujú a koncentrujú vo vákuu a poskytujú 18,4 g požadovaného produktu vo forme žltého oleja.

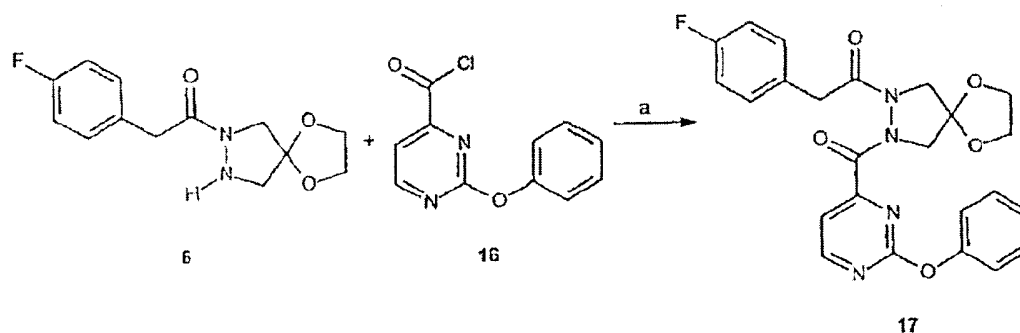
Príprava 2-fenoxy-pyrimidín metyl ester-4-karboxylovej kyseliny (14): NaH (3,5 g 60% suspenzie, 87,4 mmol) sa pridá do roztoku fenolu (8,23 g, 87,4 mmol) v THF (100 ml) pri teplote miestnosti. 2-metánsulfonyl-pyrimidín metyl ester-4-karboxylovej kyseliny, 13, (6,3 g, 29,1 mmol) sa rozpustí v THF (60 ml) a po kvapkách pridá k roztoku fenolu. Reakčná zmes sa mieša 12 hodín a potom uhasená pridaním nasýteného vodného  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Vodná fáza sa extrahuje metylén chloridom a zlúčené organické vrstvy sa sušia, filtrujú a koncentrujú vo vákuu pri vzniku surového oleja, ktorý sa prečistí cez silikágel (etyl acetát/hexán 2:3) a poskytuje 1,72 g (25% výtazok) požadovaného produktu vo forme bielej pevnej látky.

Príprava 2-fenoxy-pyrimidín-4-karboxylovej kyseliny (15): Do roztoku 2-fenoxy-pyrimidín metyl ester -4-karboxylovej kyseliny, 14, (1,72 g, 74,8 mmol) v metanole (50 ml) sa pridá 50% roztok NaOH (10 ml) pri teplote miestnosti. Po miešaní počas 1,5 hodiny sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu a zostávajúca vodná fáza sa extrahuje etyl acetátom. Potom sa

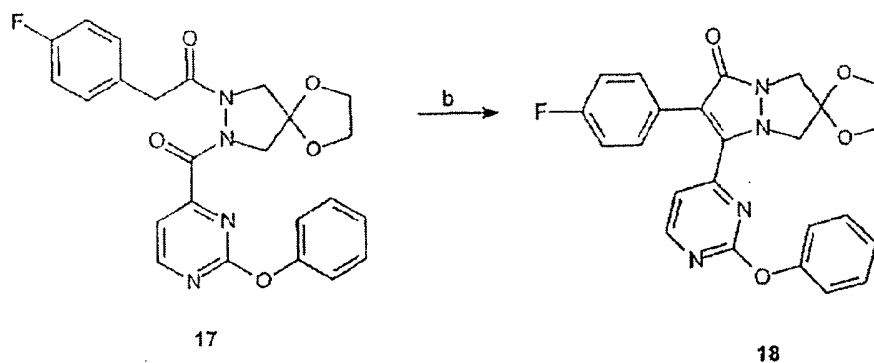


vodná fáza opatrne okyslí pomocou koncentrovanej HCl a biela pevná látka, ktorá sa vytvorí sa dva razy extrahuje etyl acetátom. Organické vrstvy sa zlučia, sušia a koncentrujú vo vákuu a poskytujú 0,95 g (60% výťažok) požadovaného produktu vo forme bielej pevnej látky.

Príprava 2-fenoxy-pyrimidín-4-karbonyl chloride (16): Do roztoku 2-fenoxy-pyrimidín-4-karboxylovej kyseliny, 15, (0,19 g, 0,89 mmol) v metylén chloride (10 ml) obsahujúcom niekoľko kvapiek DMF sa pridá oxalyl chlorid (0,1 ml). Roztok sa 2 hodiny mieša pri teplote miestnosti a koncentruje vo vákuu. Získaný požadovaný produkt sa použije bez ďalšieho prečistenia.



Reakčné činidlá a podmienky: (a) NaOH: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/voda, teplota miestnosti 12 hodín.



Reakčné činidlá a podmienky: (b) NaH, DMF; 0 °C 2 hodiny.

### Príklad 3

Spiro[1.3-dioxolán[2',6]-2-(4-fluórfenyl)-3-(2-fenoxy-pyrimidín-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón (18)

Príprava spiro[1.3-dioxolán [2',6]-2-(4-fluórfenyl)-1-[2-(2-fenoxy-pyrimidín-4-karbonyl)pyrazolidín-1-yl]etanónu (17): 2-fenoxy-pyrimidín-4-karbonyl chlorid, 16, (0,066 g, 0,28 mmol) v metylén chloride (1,5 ml) sa po kvapkách pridá do suspenzie spiro[1,3-dioxolán[2',6]-2-(4-fluórfenyl)-1-pyrazolidín-1-yl-etanónu, 6, (0,05 g, 0,18 mmol) v 2:5

voda/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> roztoku (7 ml) obsahujúcom NaOH (0,0112 g, 0,28 mmol) pri teplote miestnosti. Roztok sa mieša 18 hodín a riedi ďalším 2:5 voda/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Vrstvy sa rozdelia a vodná fáza sa extrahuje ďalším metylén chloridom. Zlúčené organické vrstvy sa sušia, filtrujú a koncentrujú vo vákuu a poskytnú požadovaný produkt.

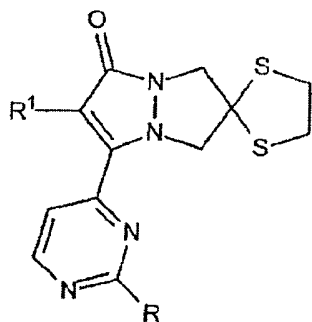
Príprava spiro[1,3-dioxolán[2',6]-2-(4-fluórfenyl)-3-(2-fenoxy-pyrimidín-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ónu (18): Do roztoku spiro[1,3-dioxolán-[2',6]-2-(4-fluórfenyl)-1-[2-(2-fenoxy-pyrimidín-4 -karbonyl)pyrazolidín-1-yl]etanónu, 17, (0,19 g, 0,4 mmol) v DMF (10 ml) pri 0 °C sa pridá NaH (0,024 g, 0,6 mmol) a výsledný roztok sa mieša 2 hodiny. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu a zvyšok SA rozpustí v metylén chloride a extrahuje vodou, suší sa, znovu koncentrovaný poskytuje požadovaný produkt.

Spiro[1,3-dioxolán[2',6]-2-(4-fluórfenyl)-3-[(2-fluórfenoxy)pyrimidín-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón]: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 3,87 (s, 2 H), 3,98-4,12 (m, 6 H), 6,96 (d, 1 H, J=5,4 Hz), 7,09-7,15 (m, 2 H), 7,25-7,43 (m, 6 H), 8,50 (d, 1 H, J=5,4 Hz). ESI<sup>-</sup> MS: m/z (rel. intenzita) 465,2 (100, M<sup>+</sup>+H). Anal. vyrátané pre C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 0,5H<sub>2</sub>O: C 60,89; H 4,05; N 11,83. zistené: C 61,26; H 3,72; N 11,63.

Zlúčeniny zahrnuté v druhom aspekte Kategórie II sú pripravované substitúciou medziproduktu 11 za medziprodukt 6 v zbiehavej syntéze uvedenej vyššie.

Spiro[1,3-dioxán[2',6]-2-(4-fluórfenyl)-3-(2-fenoxy-pyrimidín-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón]: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 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<sup>-</sup> MS: m/z (rel intenzita) 460,9 (100, M<sup>+</sup>+H). Anal. vyrátané pre C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O: C 62,76; H 4,85; N 11,71. zistené: C 62,57; H 4,22; N 11,57.

Prvý aspekt Kategórie III zlúčenín inhibujúcich uvoľnenie zápalových cytokínov, vo súlade s predkladaným vynálezom, sú étery majú hlavný skelet predstavovaný všeobecným vzorcom VII:



(VII)

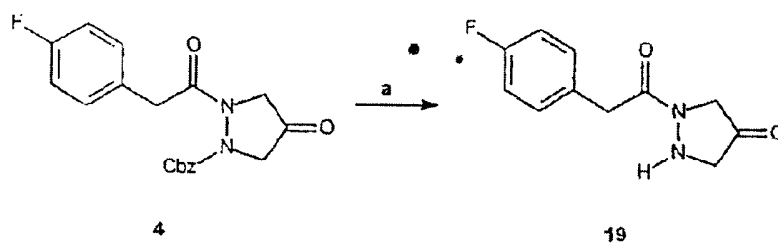
ktoré sú 2',6-spiro[1,3-ditioxolan] deriváty 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ónov, kde R skupiny majú všeobecný vzorec  $-OR^3$ . Tabuľka V uvádza neobmedzujúce príklady R a  $R^1$ .

TABUĽKA V

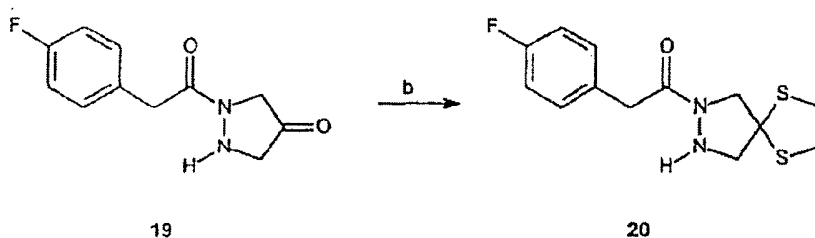
Číslo	R	$R^1$
81	fenoxy	4-fluórfenyl
82	2-fluórfenoxy	4-fluórfenyl
83	3-fluórfenoxy	4-fluórfenyl
84	4-fluórfenoxy	4-fluórfenyl
85	2,6-difluórfenoxy	4-fluórfenyl
86	2-kyanofenoxy	4-fluórfenyl
87	3-kyanofenoxy	4-fluórfenyl
88	2-trifluórmetylfenoxy	4-fluórfenyl
89	4-trifluórmetylfenoxy	4-fluórfenyl
90	2-metylfenoxy	4-fluórfenyl
91	4-metylfenoxy	4-fluórfenyl
92	2,4-dimetylfenoxy	4-fluórfenyl
93	3-N-acetylaminofenoxy	4-fluórfenyl
94	2-metoxifenoxy	4-fluórfenyl
95	4-metoxifenoxy	4-fluórfenyl
96	3-benzo[1,3]dioxol-5-yl	4-fluórfenyl
97	fenoxy	3-(trifluórmetyl)fenyl
98	2-fluórfenoxy	3-(trifluórmetyl)fenyl
99	3-fluórfenoxy	3-(trifluórmetyl)fenyl
100	4-fluórfenoxy	3-(trifluórmetyl)fenyl
101	2,6-difluórfenoxy	3-(trifluórmetyl)fenyl
102	2-kyanofenoxy	3-(trifluórmetyl)fenyl
103	3-kyanofenoxy	3-(trifluórmetyl)fenyl
104	2-trifluórmetylfenoxy	3-(trifluórmetyl)fenyl
105	4-trifluórmetylfenoxy	3-(trifluórmetyl)fenyl
106	2-metylfenoxy	3-(trifluórmetyl)fenyl
107	4-metylfenoxy	3-(trifluórmetyl)fenyl
108	2,4-dimetylfenoxy	3-(trifluórmetyl)fenyl
109	3-N-acetylaminofenoxy	3-(trifluórmetyl)fenyl
110	2-metoxifenoxy	3-(trifluórmetyl)fenyl
111	4-metoxifenoxy	3-(trifluórmetyl)fenyl
112	3-benzo[1,3]dioxol-5-yl	3-(trifluórmetyl)fenyl
113	fenoxy	4-chlórfenyl

114	2-fluórfenoxy	4-chlórfenyl
115	3-fluórfenoxy	4-chlórfenyl
116	4-fluórfenoxy	4-chlórfenyl
117	2,6-difluórfenoxy	4-chlórfenyl
118	2-kyanofenoxy	4-chlórfenyl
119	3-kyanofenoxy	4-chlórfenyl
120	2-trifluórmetylfenoxy	4-chlórfenyl
121	4-trifluórmetylfenoxy	4-chlórfenyl
122	2-metylfenoxy	4-chlórfenyl
123	4-metylfenoxy	4-chlórfenyl
124	2,4-dimetylfenoxy	4-chlórfenyl
125	3-N-acetylaminofenoxy	4-chlórfenyl
126	2-metoxyfenoxy	4-chlórfenyl
127	4-metoxyfenoxy	4-chlórfenyl
128	3-benzo[1,3]dioxol-5-yl	4-chlórfenyl

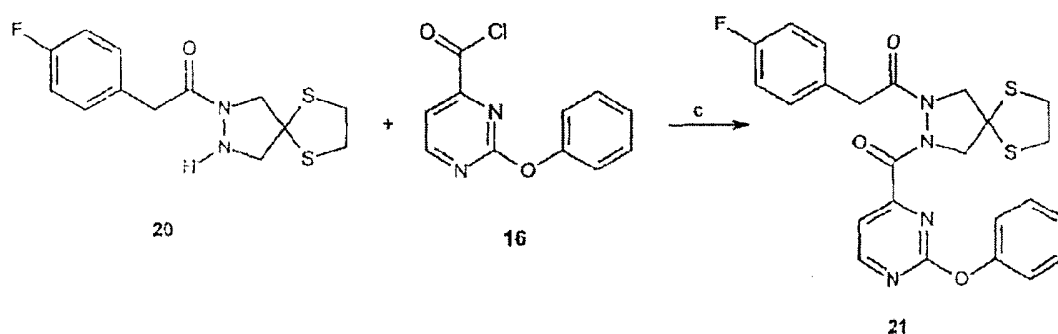
Nasledujúca schéma znázorňuje spôsoby prípravy zlúčenín Kategórie II zodpovedajúce predkladanému vynálezu.



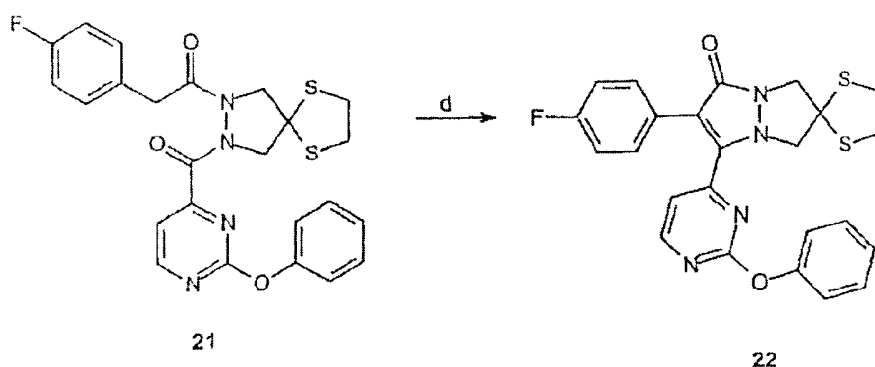
Reakčné činidlá a podmienky: (a)



Reakčné činidlá a podmienky: (b)



Reakčné činidlá a podmienky: (c)



Reakčné činidlá a podmienky: (d)

#### Príklad 4

Spiro[1.3-dithiolan[2'.6]-2-(4-fluórfenyl)-3-(2-fenoxy-pyrimidín-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1.2-a]pyrazol-1-ón] (22)

Príprava 1-[2-(4-fluórfenyl)acetyl]-pyrazolidín-4-ónu (19): Do roztoku 2-[2-(4-fluórfenyl)acetyl]-4-oxopyrazolidínbenzyl ester -1-karboxylovej kyseliny, 4, (1 g, 4,5 mmol) v metanole (30 ml) sa pridá Pd/C (100 mg). Balónik naplnený vodíkom sa umiestni na banku a zmes sa mieša 3 hodiny. Roztok sa filtruje, aby sa odstránil katalyzátor, ďalej sa roztok koncentruje vo vákuu a poskytuje 0,8 g požadovaného produktu vo forme žltého oleja, ktorý sa ďalej používa bez ďalšieho prečistenia.

Príprava spiro[1.3-dithiolan[2',4]-2-[(4-fluórfenyl)-1-pyrazolidín-1-yl]etanónu] (20): Do roztoku 1-[2-(4-fluórfenyl)acetyl]-pyrazolidín-4-ónu, 19, (0,4 g, 1,8 mmol), a 1,2-etánditiolu (0,23 ml, 2,7 mmol) v metylén chloride (13 ml) sa pridá bór trifluorid eterát (0,4 ml). Reakčná zmes sa mieša 18 hodín a potom sa roztok extrahuje 0,1 M HCl, soľným roztokom, suší sa. a

koncentruje a poskytuje surový produkt, ktorý sa používa bez ďalšieho prečistenia.

Príprava spiro[1,3-ditiolan[2',4]-2-(4-fluórfenyl)-1-[2-(2-fenoxypyrimidín-4-karbonyl)pyrazolidín-1-yl]-etanónu] (21): Do suspenzie spiro[1,3-ditiolan[2',4]-2-[(4-fluórfenyl)-1-pyrazolidín-1-yl]-etanónu], 20, (0,25 g, 0,83 mmol) a NaOH (0,05 g, 1,2 mmol) v 5:3 metylén chlorid/voda (8 ml) sa pridá 2-fenoxypyrimidín-4-karbonyl chlorid, 16, (0,295 g, 1,2 mmol). Reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti 18 hodín, potom sa vrstvy rozdelia a organická fáza sa premyje 20% NaHCO<sub>3</sub>, soľným roztokom, suší sa a koncentruje vo vákuu a poskytuje surový zvyšok, ktorý sa prečistí preparatívnym HPLC a získa sa 0,35 g požadovaného produktu.

Príprava spiro[1,3-ditiolan[2',6]-2-(4-fluórfenyl)-3-(2-fenoxypyrimidín-4-yl)6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ónu] (22): NaH (0,42, 1,1 mmol) sa pridá do roztoku spiro[1,3-ditiolan[2',4]-2-(4-fluórfenyl)-1-[2-(2-fenoxypyrimidín-4-karbonyl)pyrazolidín-1-yl]-etanónu], 21, (0,35 g, 0,7 mmol) v DMF (5 ml) pri - 5 °C a reakcia sa mieša 1 hodinu v chlade. Reakčná zmes sa zriedi metylén chloridom a premýva sa 0,1 M HCl, kyslé vrstvy sú zalkalizované a extrahované metylén chloridom, zlúčené organické vrstvy sa premyjú soľným roztokom, sušia sa, koncentrujú vo vákuu a poskytujú 0,1 g (30% výťažok) požadovaného produktu. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  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<sup>-</sup> MS: m/z (rel. intenzita) 478,9 (100, M<sup>+</sup>+H) Anal. vyrátané pre C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> 0,5 H<sub>2</sub>O: C 59,12; H 4,13; N 11,49. zistené: C 58,87; H 3,95; N 11,91.

Nasledujú neobmedzujúce príklady ďalších zlúčenín zodpovedajúcich predkladanému vynálezu.

Spiro[1,3-dioxán [2',6]-2-(4-fluórfenyl)-3-[(2-(S)-(α)-metylbenzylamino)pyrimidín-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-α]pyrazol-1-ón];

Spiro[1,3-dioxán [2',6]-2-(4-fluórfenyl)-3-[2-(1,1-dimetyletylamino)pyrimidín-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-α]pyrazol-1-ón];

Spiro[1,3-dioxán [2',6]-2-(4-fluórfenyl)-3-[2-(benzylamino)pyrimidín-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-α]pyrazol-1-ón];

Spiro[1,3-dioxán [2',6-]2-(4-fluórfenyl)-3-{2-[(2-metylfenyl)metylamino]pyrimidín-4-yl} -6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón].

Analógy (zlúčeniny) predkladaného vynálezu sú zaradené do niekoľko kategórií, napomáhajú vytváraniu a použitiu rozumných stratégií syntézy na prípravu analógov, ktoré tu nie sú výslovne uvedené. Zaradenie do kategórií nenaznačuje zvyšujúcu alebo znižujúcu sa účinnosť pre zloženie látok tu opísaných.

Zlúčeniny popísané a evidované vyššie preukázali v mnohých prípadoch aktivity ( $IC_{50}$  v bunkách uskutočnený pokus popísaný nižšie alebo niektoré, na ktoré je tu odkázané) na hladine nižšej než 1 mikromolárnej ( $\mu M$ ).

Zlúčeniny predkladaného vynálezu sú schopné účinne zabraňovať tvorbe zápalových cytokínov v bunkách, a tým umožniť zníženie, zmiernenie, kontrolu, zmenšenie, oneskorenie alebo predchádzanie jednému alebo viacerým stavom ochorenia alebo syndrémov, ktoré súvisia s extracelulárnym uvoľnením jedného alebo viacerých cytokínov. Zápalové stavy ochorenia zahŕňujú tie, ktoré súvisia s nasledujúcimi neobmedzujúcimi príkladmi:

- i) Interleukín-1 (IL-1): považovaný za molekulu zodpovednú za širokú škálu ochorenia, okrem iných reumatickú artritídu, osteoartritídu, rovnako ako iné ochorenia súvisiace s rozkladom väzobných tkanív.
- ii) Cyklooxygenáza-2 (COX-2): inhibítory uvoľnenia cytokínov sú považované za inhibítory indukčnej expresie COX-2, ktorá, ako sa ukázalo, sa zvyšuje cytokínmi. M. K. O'Banion et al, *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.*, 89, 4888 (1998).
- iii) Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ): Tento pro-zápalový cytokín sa považuje za dôležitého sprostredkovateľa mnohých ochorenia a syndrémov okrem iných reumatickej artritídy, osteoartritídy, zápalového ochorenia čriev (IBS), septického šoku, kardiopulmonárnej dysfunkcie, akútneho dýchacieho ochorenia a kachexie.

Každé z týchto ochorenia alebo podmienok, ktoré sa autor snaží liečiť, vyžaduje rozdielne hladiny alebo množstvá zlúčenín tu popísaných, aby zabezpečil dosiahnutie terapeutickú hladiny. Autor udáva toto množstvo pomocou niektorej testovacej metódy známej výrobcovi.

Predkladaný vynález sa ďalej vzťahuje na formy uvedených zlúčenín, ktoré pri normálnych fyziologických podmienkach ľudských alebo vyšších cicavcov, uvoľňujú zlúčeniny tu popísané. Jedna iterácia tohto aspektu zahŕňa farmaceuticky prijateľné soli analógov tu

opísaných. Autor, pre zámery kompatibility sa spôsobom podávania, inertnými substanciami a podobnými látkami, môže vybrať jednu formu soli predkladaných analógov, pokiaľ zlúčeniny samotné sú aktívnymi látkami, ktoré zmierňujú proces tu uvedených ochorení.

S týmto aspektom súvisia aj rozličné prekurzory pro-látok analógov predkladaného vynálezu. Žiaduce môže byť formulovať tieto zlúčeniny predkladaného vynálezu ako chemické druhy, ktoré samotné sú neúčinné voči aktivite cytokínov tu uvedených, ale sú to formy analógov, ktoré v ľudskom tele alebo tele vyšších cicavcov spôsobujú chemickú reakciu katalyzovanú normálnou telesnou funkciou (okrem iných enzýmy prítomné v žalúdku, krvnom sére), chemickou reakciou uvoľňujúcou materský analóg. Termín pro-látka sa vzťahuje na tie druhy, ktoré sú premenené in vivo na účinný liek.

#### Formulácie

Predkladaný vynález sa vzťahuje tiež ku zloženiu alebo vyjadreniu, ktoré zahŕňa zlúčeniny inhibujúce uvoľnenie zápalových cytokínov v súlade s vynálezom. Skladba predkladaného vynálezu zahŕňa hlavne:

- a) účinné množstvo jedného alebo viacerých bicyklických pyrazolónov a ich derivátov vzhľadom na predkladaný vynález, ktoré sú účinné pri inhibícii uvoľnenia zápalových cytokínov; a
- b) jednu alebo viacero farmaceuticky prijateľných inertných látok.

Pre zámery tohoto vynálezu sú termíny „inertná látka“ a „nosič“ používané zameniteľne v celom popise predkladaného vynálezu a tu sú definované ako, „zložky, ktoré sa používajú v praxi vytvárania bezpečného a účinného farmaceutického zloženia“.

Autor chápe, že použitie inertných látok prvotne slúži na dodanie bezpečného, stabilného a účelného liečiva, slúžiaceho nielen ako časť celkového mechanizmu podávania liekov, ale tiež ako prostriedok na dosiahnutie účinného prijatia účinnej zložky príjemcom. Inertná látka môže plniť úlohu tak jednoduchú a priamu ako inertné plnivo, alebo ako v tomto prípade môže byť inertná látka súčasťou pH stabilizačného systému, alebo obalu na zabezpečenie dodania aktívnych zložiek bezpečne do žalúdka. Tvorca môže tiež s výhodou využiť fakt, že zlúčeniny predkladaného vynálezu zlepšujú funkčnosť buniek, farmakokinetické vlastnosti a podobne tiež zlepšujú biologickú dostupnosť ústnym podaním.

Predkladaný vynález sa tiež vzťahuje na zloženie alebo vyjadrenie, ktoré zahŕňujú



prekurzor alebo pro-látku zlúčenín inhibujúcich uvoľnenie zápalových cytokínov v súlade s vynálezom.

Skladba prekurzorov obsiahnutých v predkladanom vynáleze zahŕňa hlavne:

- a) účinné množstvo jedného alebo viacerých derivátov bicyklických pyrazolónov vzhľadom na predkladaný vynález, ktorých účinok uvoľňuje in vivo zodpovedajúci analóg, ktorý je účinný pri inhibícii uvoľnenia zápalových cytokínov; a
- b) jednu alebo viacero farmaceuticky prijateľných inertných látok.

#### Spôsob použitia

Predkladaný vynález sa týka tiež spôsobu kontroly hladiny jedného alebo viacerých cytokínov vyvolávajúcich zápal, medzi nimi interleukín-1 (IL-1), Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukín-6 (IL-6), a interleukín-8 (IL-8) a tým kontroly, urovňovania alebo zmiernenia stavu ochorenia spôsobeného hladinou extracelulárnych zápalových cytokínov. Predkladaný spôsob použitia zahŕňa krok podania účinného množstva a zloženia obsahujúceho jeden alebo viacero inhibítorov zápalových cytokínov, v súlade s predkladaným vynálezom.

Pretože inhibítory zápalových cytokínov sa môžu podať spôsobom, ktorý môže mať dosah na viac než jedno miesto účinku, naraz sa môže ovplyvniť viac než jedno ochorenie. Neobmedzujúce príklady ochorení, ktoré sú ovplyvnené kontrolou alebo inhibíciou inhibítorov zápalových cytokínov, a tým je zmenená nadmerná účinnosť cytokínov, zahŕňajú osteoartritídu, reumatickú artritídu, diabetes, infekciu vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV).

#### Spôsob práce

Zlúčeniny predkladaného vynálezu môžu byť vyhodnotené vzhľadom na účinnosť, napríklad meraním inhibičných konštánt cytokínov,  $K_i$ , a  $IC_{50}$  hodnoty sa môžu získať akoukoľvek metódou vybranou tvorcom.

Neobmedzujúce príklady vhodných skúšok zahŕňujú:

- i) UV-visible skúška substrát-enzým, popísaná v L. Al Reiter, *Int. J. Peptide Protein Res.*, 43, 87-96 (1994).
- ii) Fluorescenčná skúška substrát-enzým, popísaná v Thornberry et al., *Nature*, 356, 768-774(1992).

- iii) PBMC bunková skúška, popísaná v U.S. 6,204,261 BI Batchelor et al., uverejnená 20. marca 2001.

Každá z vyššie uvedených citácií je zahrnutá do odkazov.

Ďalej inhibícia Tumor Necrosis Factoru, TNF- $\alpha$ , sa môže merať využitím lipopolysacharidom (LPS) stimulovaných ľudských monocytov (THP-1) ako je uvedené v:

- i) K. M. Mohler et al., "Protection Against a Lethal Dose of Endotoxin by an Inhibitor of Tumour Necrosis Factor Processing", *Nature*, 370, pp 218-220 (1994).
- ii) U.S. Pat. No. 6,297,381 B1 Cirillo et al., uverejnený 2. októbra 2001, včlenený referenciou a zopakovaný v zodpovedajúcom rozsahu.

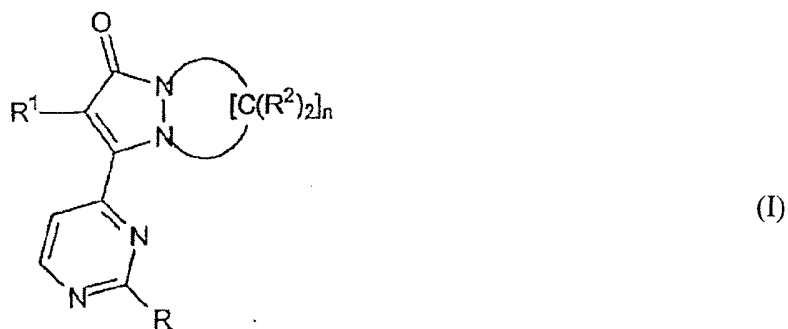
Inhibícia produkcie cytokínov môže byť sledovaná pomocou merania inhibície TNF- $\alpha$  v lipopolysacharidom stimulovaných THP bunkách. Bunky a reakčné činidlá sú rozpustené v RPMI1640 s fenolovou červeňou a L-glutamínom, doplnenom ďalším L-glutamínom (celkovo: 4 mM), penicilínom a streptomycínom (50 jednotiek/ml každý) a plodovým hovädzím sérom (fetal bovine serum) (FBS 3%) (GIBCO, all conc. Final). Skúška prebieha pri sterilných podmienkach, len testové zlúčeniny sú pripravované nesterilne. Počiatočný zásobný roztok sa pripraví v DMSO a následne zriedi RPMI 1640 2krát vyššia než požadovaná konečná skúšobná koncentrácia. Zlievajúce sa THP.1 bunky ( $2 \times 10^6$  buniek/ml, konečná koncentrácia.; American Type Culture Company, Rockville, Md.) sa pridávajú do 96 komôrkovej polypropylénovej kultivačnej doštičky s okrúhlym dnom (Costar 3790; sterilný) ktoré obsahujú 125  $\mu$ l testovanej zlúčeniny (2 krát koncentrované) alebo DMSO nosič (kontrolné vzorky, slepé vzorky). DMSO koncentrácia nesmie presiahnuť 0,2% konečnej koncentrácie. Zmes buniek sa preinkubuje 30 minút pri 37 °C a 5% CO<sub>2</sub> skôr, než je stimulovaná lipopolysacharidom (LPS, 1  $\mu$ g/ml konečná koncentrácia; Sigma L-2630, z E. coli sérotypu 0111,B4; skladovaná ako zásobný roztok 1 mg/ml v zriedenom vodnom nosiči kontrolovanom na endotoxíny pri -80 °C). Slepé vzorky (nestimulované) v H<sub>2</sub>O nosiči; konečný inkubačný objem je 250  $\mu$ l. Priebeh inkubácie (4 hodiny) je opísaný vyššie. Skúška je ukončená odstrednením doštičiek po dobu 5 minút pri teplote miestnosti, 1600 rpm (4033 g); supernatanty sa potom prevedú do čistých 96 komôrkových doštičiek a skladujú sa pri -80 °C, kým sú zanalyzované na ľudské TNF- $\alpha$  komerčne dostupným ELISA kitom (Biosource #KHC3015, Camarillo, Calif). Vyráтанá IC<sub>50</sub> hodnota je koncentrácia testovanej zlúčeniny, ktorá spôsobí 50% zníženie maximálnej TNF- $\alpha$  produkcie.

Aj keď špeciálne modely predkladaného vynálezu boli demonštrované a popísané, kvalifikovaným osobám je zrejmé, že sa môžu uskutočniť rozmanité zmeny a modifikácie, bez toho aby sa odstúpilo od zmyslu a rámca vynálezu. Preto sú úmyselne všetky tieto zmeny a modifikácie v rámci tohto vynálezu spomenuté v priložených nárokoch.

## PATENTOVÉ NÁROKY

Nárokované je:

1. Zlúčenina predstavovaná všeobecným vzorcom I:



kde R je:

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

R je substituovaný alebo nesubstituovaný  $C_1$ - $C_4$  alkyl, substituovaný alebo nesubstituovaný hydrokarbyl, substituovaný alebo nesubstituovaný heterocyklyl, substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo alkylénaryl, substituovaný alebo nesubstituovaný heteroaryl alebo alkylénheteroaryl; index k je od 0 do 5;  $R^{4a}$  a  $R^{4b}$  sú každý nezávisle:

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

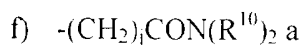
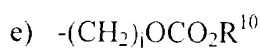
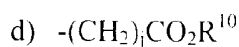
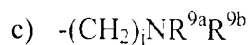
každý  $R^{5a}$  a  $R^{5b}$  sú nezávisle vodík, alebo  $C_1$ - $C_4$  lineárny, vetvený alebo cyklický alkyl, a ich zmesi;  $R^6$  je vodík,  $-OR^7$ ,  $-N(R^7)_2$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-CON(R^7)_2$ ; substituovaný alebo nesubstituovaný  $C_1$ - $C_4$  alkyl, substituovaný alebo nesubstituovaný aryl, alebo substituovaný alebo nesubstituovaný heteroaryl;  $R^7$  je vodík, vo vode rozpustný kation, alebo  $C_1$ - $C_4$  alkyl; index m je od 0 do 5;

$R^1$  je:

- a) substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo
- b) substituovaný alebo nesubstituovaný heteroaryl

dve  $R^2$  jednotky rovnakého uhlíka sú spojené a vytvárajú spirocyklický kruh ktorý má od 4 do 7 atómov. bilancia  $R^2$  je nezávisle volená zo skupín pozostávajúcich z

- a) vodíka

g) dve  $\text{R}^2$  môžu byť spojené a tvoriť karbonylovú skupinu; $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^{9a}$ ,  $\text{R}^{9b}$ , a  $\text{R}^{10}$  sú každý nezávisle vodík,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  alkyl, a ich zmesi;  $\text{R}^{9a}$  a  $\text{R}^{9b}$  môžu

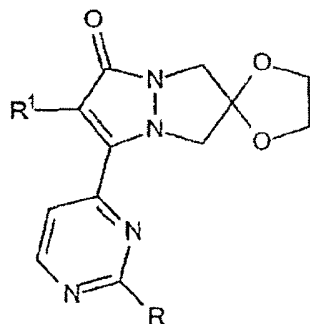
býť spojené a tvoriť karbocyklický alebo heterocyklický kruh pozostávajúci z 3 až 7 atómov;

dve  $\text{R}^{10}$  jednotky môžu byť spojené a tvoriť karbocyklický alebo heterocyklický kruh

pozostávajúci z 3 až 7 atómov; j je index od 0 do 5; index n je od 3 do 5.

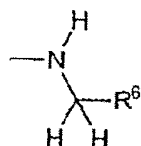
a všetky jej enantiomerické a diastereomerické formy a ich farmaceuticky prijateľné soli.

2. Zlúčenina podľa nároku 1 predstavovaná všeobecným vzorcom II



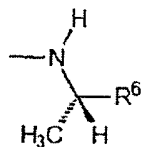
(II)

kde R je skupina vzorca  $-\text{OR}^3$  kde  $\text{R}^3$  je vybraná zo skupín fenyl, 2-fluórfenyl, 3-fluórfenyl, 4-fluórfenyl, 2,6-difluórfenyl, 2-kyanofenyl, 3-kyanofenyl, 2-trifluórmetylfenyl, 4-trifluórmetylfenyl, 2-metylfenyl, 4-metylfenyl, 2,4-dimetylfenyl, 3-N-acetylaminofenyl, 2-metoxymetyl, 4-metoxymetyl, a 3-benzo[1,3]dioxol-5-yl; aminoskupina podľa vzorca XV:

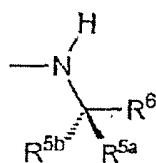


(XV)

alebo aminoskupina podľa vzorca XI, XII:



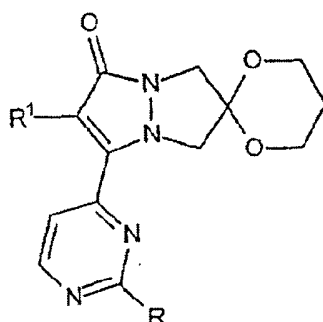
(XI)



(XII)

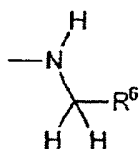
$R^{5a}$  a  $R^{5b}$  sú každá  $C_1$ - $C_4$  alkyl.  $R^6$  je vybraná zo skupín vodík, metyl, etyl, vinyl, cyklopropyl, cyklohexyl, metoxymetyl, metoxyetyl, 1-hydroxy-1-metyletyl, karboxy, fenyl, 4-fluórfenyl, 2-aminofenyl, 2-metylfenyl, 4-metylfenyl, 4-metoxyfenyl, 4-(propánsulfonyl)fenyl, 3-benzo[1,3]dioxol-5-yl, pyridín-3-yl, pyridín-3-yl, R skupina má naznačenú stereochémiu, pokiaľ  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  a  $R^6$  nie sú zhodné.

3. Zlúčenina podľa nároku 1 predstavovaná všeobecným vzorcom VI:



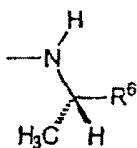
(VI)

kde R je skupina podľa vzorca  $-OR^3$  kde  $R^3$  je vybraná zo skupín fenyl, 2-fluórfenyl, 3-fluórfenyl, 4-fluórfenyl, 2,6-difluórfenyl, 2-kyanofenyl, 3-kyanofenyl, 2-trifluórmetylfenyl, 4-trifluórmetylfenyl, 2-metylfenyl, 4-metylfenyl, 2,4-dimetylfenyl, 3-N-acetylamínofenyl, 2-metoxyfenyl, 4-metoxyfenyl, a 3-benzo[1,3]dioxol-5-yl; aminoskupina podľa vzorca XV:

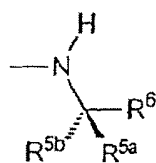


(XV)

alebo aminoskupina podľa vzorca XI, XII:



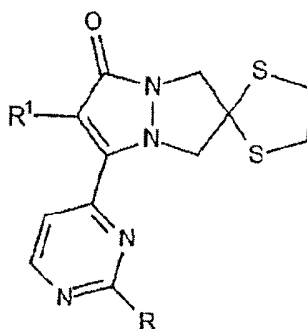
(XI)



(XII)

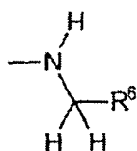
$R^{5a}$  a  $R^{5b}$  sú každá  $C_1$ - $C_4$  alkyl,  $R^6$  je vybraná zo skupín vodík, metyl, etyl, vinyl, cyklopropyl, cyklohexyl, metoxymetyl, metoxyetyl, 1-hydroxy-1-metyletyl, karboxy, fenyl, 4-fluórfenyl, 2-aminofenyl, 2-metylfenyl, 4-metylfenyl, 4-metoxifenyl, 4-(propánsulfonyl)fenyl, 3-benzo[1,3]dioxol-5-yl, pyridín-3-yl, pyridín-3-yl, R skupina má naznačenú stereochemiu, pokiaľ  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  a  $R^6$  nie sú zhodné.

4. Zlúčenina podľa nároku 1 predstavovaná všeobecným vzorcom VII:



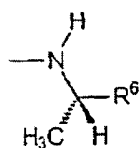
(VII)

kde R je skupina podľa vzorca  $-OR^3$  kde  $R^3$  je vybraná zo skupín fenyl, 2-fluórfenyl, 3-fluórfenyl, 4-fluórfenyl, 2,6-difluórfenyl, 2-kyanofenyl, 3-kyanofenyl, 2-trifluórmetylfenyl, 4-trifluórmetylfenyl, 2-metylfenyl, 4-metylfenyl, 2,4-dimetylfenyl, 3-N-acetylaminofenyl, 2-metoxifenyl, 4-metoxifenyl, a 3-benzo[1,3]dioxol-5-yl; aminoskupina podľa vzorca XV:

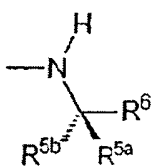


(XV)

alebo aminoskupina podľa vzorca XI, XII:



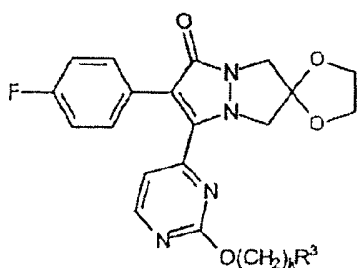
(XI)



(XII)

$R^{5a}$  a  $R^{5b}$  sú každá  $C_1$ - $C_4$  alkyl,  $R^6$  je skupina vodík, metyl, etyl, vinyl, cyklopropyl, cyklohexyl, metoxymetyl, metoxyetyl, 1-hydroxy-1-metyletyl, karboxy, fenyl, 4-fluórfenyl, 2-aminofenyl, 2-metylfenyl, 4-metylfenyl, 4-metoxyfenyl, 4-(propánsulfonyl)fenyl, 3-benzo[1,3]dioxol-5-yl, pyridín-3-yl, pyridín-3-yl, R skupina má naznačenú stereochemiu, pokiaľ  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  a  $R^6$  nie sú zhodné.

5. Zlúčenina podľa nároku 1 predstavovaná všeobecným vzorcom XVI:



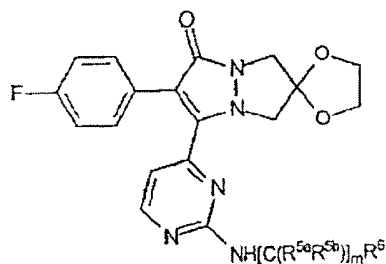
(XVI)

kde  $R^3$  je substituovaný alebo nesubstituovaný  $C_1$ - $C_4$  alkyl, substituovaný alebo nesubstituovaný hydrokarbyl, substituovaný alebo nesubstituovaný heterocyklyl, substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo alkylénaryl, substituovaný alebo nesubstituovaný alkylénheteroaryl; index k je od 0 do 5.

6. Zlúčenina podľa nároku 5, kde  $R^3$  je skupina fenyl, 2-fluórfenyl, 3-fluórfenyl, 4-fluórfenyl, 2,6-difluórfenyl, 2-kyanofenyl, 3-kyanofenyl, 2-trifluórmetylfenyl, 4-trifluórmetylfenyl, 2-metylfenyl, 4-metylfenyl, 2,4-dimetylfenyl, 3-N-acetylaminofenyl, 2-metoxyfenyl, 4-metoxyfenyl, a 3-benzo[1,3]dioxol-5-yl

7. Zlúčenina podľa nároku 1 predstavovaná všeobecným vzorcom XVII:





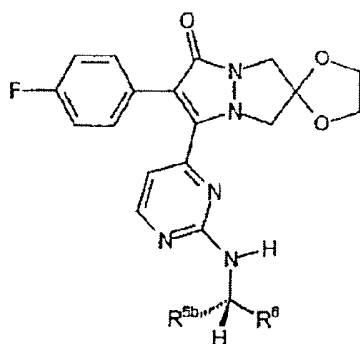
(XVII)

kde skupiny  $R^{5a}$  a  $R^{5b}$  sú každá nezávisle vodík,  $-OR^7$ ,  $-N(R^7)_2$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-CON(R^7)_2$ ;  $C_1$ - $C_4$  lineárny, vetvený alebo cyklický alkyl a ich zmesi;  $R^6$  je vodík,  $-OR^7$ ,  $-N(R^7)_2$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-CON(R^7)_2$ ; substituovaný alebo nesubstituovaný  $C_1$ - $C_4$  alkyl, substituovaný alebo nesubstituovaný heterocyklický aryl, substituovaný alebo nesubstituovaný aryl, alebo substituovaný alebo nesubstituovaný heteroaryl;  $R^7$  je vodík, vo vode rozpustný kation,  $C_1$ - $C_4$  alkyl, alebo substituovaný alebo nesubstituovaný aryl, index  $m$  je od 0 do 5.

8. Zlúčenina podľa nároku 7, kde  $R^6$  je vodík, metyl, etyl, vinyl, cyklopropyl, cyklohexyl, metoxymetyl, metoxyetyl, 1-hydroxy-1-metyletyl, karboxy, fenyľ, 4-fluórfenyľ, 2-aminofenyľ, 2-metylfenyľ, 4-metylfenyľ, 4-metoxyfenyľ, 4-(propánsulfonyl)fenyľ, 3-benzo[1.3]dioxol-5-yl, pyridín-2-yl, pyridín-3-yl.

9. Zlúčenina buď podľa nároku 7 alebo 8 kde  $R^{5a}$  a  $R^{5b}$  sú nezávisle vodík alebo  $C_1$ - $C_4$  alkyl.

10. Zlúčenina podľa nároku 1 predstavovaná všeobecným vzorcom XVIII:



(XVIII)

kde  $R^{5b}$  je metyl;  $R^6$  je  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2CH_3$  a  $-CONH_2$ .

11. Zlúčenina podľa nároku 10 kde  $R^{5b}$  je metyl;  $R^6$  je vybraná zo skupín metyl, etyl, vinyl, cyklopropyl, cyklohexyl, metoxymetyl, metoxyetyl, 1-hydroxy-1-metyletyl, karboxy, fenyľ, 4-fluórfenyľ, 2-aminofenyľ, 2-metylfenyľ, 4-metylfenyľ, 4-metoxyfenyľ, 4-(propánsulfonyl)fenyľ, 3-benzo[1.3]dioxol-5-yl, pyridín-2-yl a pyridín-3-yl.

12. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je:

- Spiro[13-dioxolán[2',6]-2-(4-fluórfenyl)-3-[(2-(S)( $\alpha$ )-metylbenzylamino)pyrimid-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón];
- Spiro [ 1,3 -dioxolán[2',6] -2-(4-fluórfenyl)-3-[2-(1-(S)-metyl-2-metoxetylamino)-pyrimidín-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón];
- Spiro[1,3-dioxolán[2',6]-2-(4-fluórfenyl)-3-[2-(benzylamino)pyrimidín-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón];
- Spiro[1,3-dioxolán[2',6]-2-(4-fluórfenyl)-3-[2-(1-(S)-metyl-2-hydroxy-2-metylpropylamino)pyrimidín-4-yl] -6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón];
- Spiro [1,3-dioxolán[2',6]-2-(4-fluórfenyl)-3-[2-(cyklopropylamino)pyrimidín-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón];
- Spiro[1,3-dioxolán[2',6]-2-(4-fluórfenyl)-3-[2-(2-fluórbenzylamino)pyrimidín-4-yl]6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón];
- Spiro[1,3-dioxolán[2',6]-2-(4-fluórfenyl)-3-[2-(3-fluórbenzylamino)pyrimidín-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón];
- Spiro[1,3-dioxolán[2',6]-2-(4-fluórfenyl)-3-[2-(2-trifluórmetyl-benzylamino)pyrimidín-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón];
- Spiro[1,3-dioxolán[2',6]-2-(4-fluórfenyl)-3-[2-(3-trifluórmetyl-benzylamino)pyrimidm-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón];
- Spiro[1,3-dioxolán[2',6]-2-(4-fluórfenyl)-3-[2-(2-fluórbenzylamino)pyrimidín-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón];
- Spiro[5',5'-dimetyl-1,3-dioxán[2',6]-2-(4-fluórfenyl)-3-[2-(1-(S)-metylbenzylamino)-pyrimidín-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón];
- Spiro[5',5'-dimetyl-1,3-dioxán[2',6]-2-(4-fluórfenyl)-3-[2-(1-(S)-metyl-2-metoxetylamino)pyrimidín-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón];
- Spiro[1,3-dioxolán[2',6]-2-(4-fluórfenyl)-3-(2-fenoxypyrimidín-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón];
- Spiro[1,3-dioxolán[2',6]-2-(4-fluórfenyl)-3-[(2-fluórfenoxi)pyrimidín-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón];
- Spiro[1,3-dioxán[2',6]-2-(4-fluórfenyl)-3-(2-fenoxypyrimidín-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón];
- Spiro[1,3-ditiolan[2',6]-2-(4-fluórfenyl)-3-(2-fenoxypyrimidín-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón];
- Spiro[1,3-dioxán[2',6]-2-(4-fluórfenyl)-3-[(2-(S)( $\alpha$ )-metylbenzylamino)pyrimidín-4yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-ón];

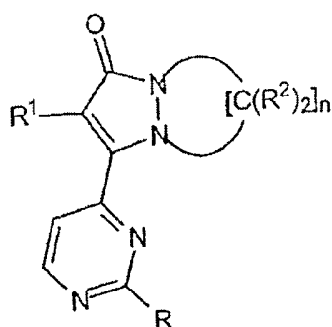
Spiro[1,3-dioxán[2'.6]-2-(4-fluórfenyl)-3-[2-(1,1-dimetyletylamino)pyrimidín-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1.2-a]pyrazol-1-ón];

Spiro[1,3-dioxán[2'.6]-2-(4-fluórfenyl)-3-[2-(benzylamino)pyrimidín-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1.2-a]pyrazol-1-ón]: a

Spiro[1,3-dioxán[2'.6]-2-(4-fluórfenyl)-3-{2-[(2-metylfenyl)metylamino]pyrimidín-4-yl}-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1.2-a]pyrazol-1-ón].

13. Farmaceutické zloženie vyznačujúce sa tým, že obsahuje:

a) účinné množstvo jedného alebo viacerých bicyklických pyrazolónov zahrňujúcich všetky enantiomerické a diastereoizomerické formy a ich farmaceuticky prijateľné soli, zlúčenina predstavovaná všeobecným vzorcom I:



(I)

kde R je

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

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

kde  $R^3$  je substituovaný alebo nesubstituovaný  $C_1$ - $C_4$  alkyl, substituovaný alebo nesubstituovaný hydrokarbyl, substituovaný alebo nesubstituovaný heterocyklyl, substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo alkylénaryl, substituovaný alebo nesubstituovaný heteroaryl alebo alkylénheteroaryl; index k je od 0 do 5.

$R^{4a}$  a  $R^{4b}$  sú nezávisle

a) vodík

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

kde skupiny  $R^{5a}$  a  $R^{5b}$  sú každá nezávisle vodík, alebo  $C_1$ - $C_4$  lineárny, vetvený alebo cyklický alkyl a ich zmesi.  $R^6$  je  $-OR^7$ ,  $-N(R^7)_2$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-CON(R^7)_2$ ; substituovaný alebo nesubstituovaný  $C_1$ - $C_4$  alkyl, substituovaný alebo nesubstituovaný aryl, alebo substituovaný alebo nesubstituovaný heteroaryl,  $R^7$  je vodík, vo vode rozpustný kation, alebo  $C_1$ - $C_4$  alkyl, index m je od 0 do 5.

$R^1$  je:

a) substituovaný a nesubstituovaný aryl, alebo

b) substituovaný a nesubstituovaný heteroaryl;

dve  $R^2$  jednotky na rovnakom uhlíkovom atóme sú spolu spojené a tvoria spirocyklický kruh so 4 až 7 atómami.  $R^2$  skupiny sú nezávisle vybrané zo skupín:

a) vodíka

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

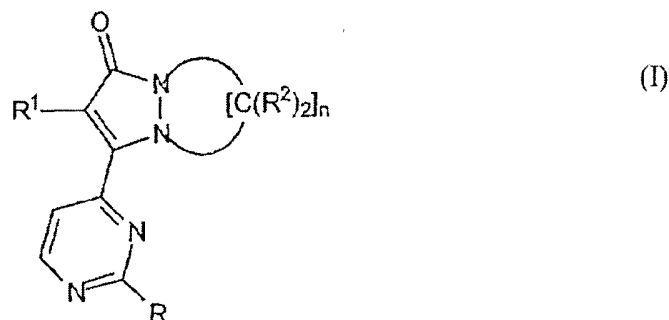
g) dve  $R^2$  môžu byť spojené a tvoriť karbonylovú skupinu;

$R^8$ ,  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$ , a  $R^{10}$  sú každá nezávisle vodík,  $C_1$ - $C_4$  alkyl, a ich zmesi;  $R^{9a}$  a  $R^{9b}$  môžu byť spojené a tvoriť karbocyklický alebo heterocyklický kruh pozostávajúci z troch až siedmych atómov; dve  $R^{10}$  skupiny môžu byť spojené a tvoriť karbocyklický alebo heterocyklický kruh pozostávajúci z troch až siedmych atómov; j je index od 0 do 5; index n je od 3 do 5.

b) jednu alebo viacero farmaceuticky prijateľných inerných látok.

14. Spôsob ovládania extracelulárneho uvoľnenia zápalových cytokínov u ľudí a vyšších cicavcov vyznačujúci sa tým, že sa ľudom a vyšším cicavcom podá farmaceutické zloženie obsahujúce:

a) účinné množstvo jedného alebo viacerých bicyklických pyrazolónov zahrňujúcich všetky enantiomericke a diastereoizomericke formy a ich farmaceuticky prijateľné soli, zlúčenina predstavovaná všeobecným vzorcom I:



kde R je

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

$R^3$  je substituovaný alebo nesubstituovaný  $C_1$ - $C_4$  alkyl, substituovaný alebo nesubstituovaný hydrokarbyl, substituovaný alebo nesubstituovaný heterocyklyl, substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo alkylénaryl, substituovaný alebo nesubstituovaný heteroaryl alebo alkylénheteroaryl; index k je od 0 do 5.

$R^{4a}$  a  $R^{4b}$  sú nezávisle

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

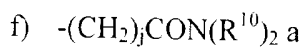
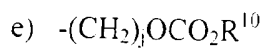
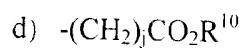
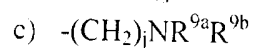
kde skupiny  $R^{5a}$  a  $R^{5b}$  sú každá nezávisle vodík, alebo  $C_1$ - $C_4$  lineárny, vetvený alebo cyklický alkyl a ich zmesi,  $R^6$  je  $-OR^7$ ,  $-N(R^7)_2$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-CON(R^7)_2$ ; substituovaný alebo nesubstituovaný  $C_1$ - $C_4$  alkyl, substituovaný alebo nesubstituovaný aryl, alebo substituovaný alebo nesubstituovaný heteroaryl,  $R^7$  je vodík, vo vode rozpustný katión, alebo  $C_1$ - $C_4$  alkyl, index m je od 0 do 5.

$R^1$  je:

- a) substituovaný a nesubstituovaný aryl, alebo
- b) substituovaný a nesubstituovaný heteroaryl;

dve  $R^2$  jednotky na rovnakom uhlíkovom atóme sú spolu spojené a tvoria spirocyklický kruh so štyrmi až siedmymi atómami,  $R^2$  skupiny sú nezávisle vyberané zo skupín:

- a) vodíka



g) dve  $\text{R}^2$  môžu byť spojené a tvoriť karbonylovú skupinu;

$\text{R}^8$ ,  $\text{R}^{9a}$ ,  $\text{R}^{9b}$ , a  $\text{R}^{10}$  sú každá nezávisle vodík,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  alkyl, a ich zmesi;  $\text{R}^{9a}$  a  $\text{R}^{9b}$  môžu byť spojené a tvoriť karbocyklický alebo heterocyklický kruh pozostávajúci z troch až siedmych atómov; dve  $\text{R}^{10}$  skupiny môžu byť spojené a tvoriť a karbocyklický alebo heterocyklický kruh pozostávajúci z troch až siedmych atómov; j je index od 0 do 5; index n je od 3 do 5.

b) jedna alebo viacero farmaceuticky prijateľných inertných látok.