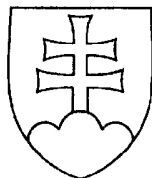


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(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. 8. 2004**  
Vestník ÚPV SR č.: **8/2004**  
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:  
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US02/30134**  
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO03/024970**

(11), (21) Číslo dokumentu:

**148-2004**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. 7:

**C07D487/04,  
A61P 29/00**

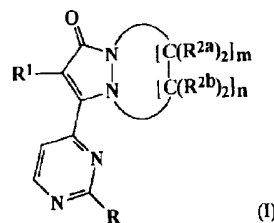
(71) Prihlasovateľ: **THE PROCTER & GAMBLE COMPANY, Cincinnati, OH, US;**

(72) Pôvodca: **Clark Michael Phillip, Loveland, OH, US;**  
**Laufersweiler Matthew John, Cincinnati, OH, US;**  
**Djung Jane Far-Jine, Mason, OH, US;**  
**De Biswanath, Cincinnati, OH, US;**

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

(54) Názov: **Zlúčeniny inhibujúce uvoľňovanie prozápalových cytokínov**

(57) Anotácia:  
Zlúčeniny schopné brániť extracelulárnemu uvoľňovaniu prozápalových cytokínov všeobecného vzorca (I), kde R obsahuje étery alebo amíny, R<sup>1</sup> je a) substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo b) substituovaný alebo nesubstituovaný heteroaryl, všetky skupiny R<sup>2a</sup> a R<sup>2b</sup> sú nezávisle vodík, étery, amíny, amidy, karboxyláty alebo tieto uvedené skupiny môžu tvoriť dvojité väzby, karbonyl alebo skupiny R<sup>2a</sup> a R<sup>2b</sup> môžu spolu tvoriť substituovaný alebo nesubstituovaný kruh obsahujúci 4 až 8 atómov, pričom uvedený kruh je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z kruhu i) karbocyklického, ii) heterocyklického, iii) arylu, iv) heteroarylu, v) bicyklického systému a vi) heterocyklického systému vrátane ich všetkých enantiomérnych a diastereoizomérnych foriem a ich farmaceuticky prijateľných solí.



Zlúčeniny inhibujúce uvoľňovanie prozápalových cytokínov

### Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka zlúčenín, ktoré inhibujú extracelulárne uvoľňovanie prozápalových cytokínov, ktoré sú zodpovedné za jedno alebo viacej ochorení človeka alebo vyšších cicavcov. Predložený vynález sa ďalej týka prostriedkov obsahujúcich uvedené zlúčeniny a spôsobu ochrany pred enzýmami, znižovania ich účinku pôsobenia alebo inej kontroly enzýmov, o ktorých sa predpokladá, že sú aktívnymi zložkami zodpovednými za tu opísané stavy chorôb.

### Doterajší stav techniky

Interleukín-1 (IL-1) a faktor nekrotizujúci nádory- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) patria medzi dôležité biologické látky, ktoré sú známe pod spoločným názvom cytokíny. Tieto molekuly sprostredkujú zápalovú reakciu spojenú s imunologickým rozpoznaním infekčných činidiel.

O týchto prozápalových cytokínoch sa predpokladá, že sú dôležitými mediátormi mnohých stavov chorôb alebo syndrémov, okrem iných sú to reumatická artritída, osteoartritída, syndróm dráždivého čreva (IBS), kardiopulmonálna dysfunkcia, akútne respiračné ochorenie, kachexia, a preto sú zodpovedné za progresiu a prejavy stavov chorôb u ľudí.

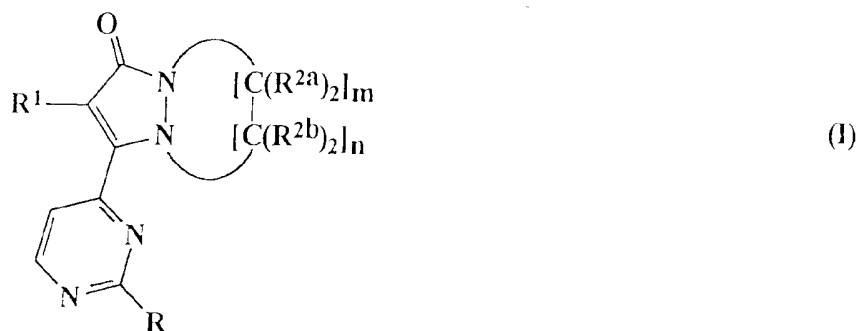
Z týchto dôvodov je už dlho pocitovaná potreba nájsť zlúčeniny a farmaceutické prostriedky obsahujúce zlúčeniny, ktoré môžu blokovat', obmedzovať, kontrolovať, mierniť alebo brániť uvoľňovaniu cytokínov z buniek, ktoré ich produkujú.

### Podstata vynálezu

Predložený vynález spĺňa vyššie uvedené potreby v tom, že bolo prekvapivo zistené, že určité pyrazolóny s [5,6]- a [5,6,6]- kondenzovaným kruhom a ich deriváty sú účinné v zabraňovaní uvoľňovania prozápalových cytokínov, medzi inými

interleukínu-1 (IL-1) a faktora nekrotizujúceho nádory (TNF), z buniek, a tým takto bránia enzýmom v aktivite, obmedzujú alebo inak kontrolujú enzýmy, o ktorých sa predpokladá, že sú aktívnymi zložkami zodpovednými za tu opísané ochorenia.

Prvý predmet predloženého vynálezu sa týka zlúčenín všeobecného vzorca I,



kde skupina R je

- a) vodík,
- b)  $-\text{O}(\text{CH}_2)_k\text{R}^3$  alebo
- c)  $-\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$ ,

skupina  $\text{R}^3$  je substituovaný alebo nesubstituovaný  $\text{C}_{1-4}$  alkyl, substituovaný alebo nesubstituovaný cyklický uhľovodíkový zvyšok, substituovaný alebo nesubstituovaný heterocyklický zvyšok, substituovaný alebo nesubstituovaný aryl, substituovaný alebo nesubstituovaný heteroaryl, index k je 0 až 5,

všetky skupiny  $\text{R}^{4a}$  a  $\text{R}^{4b}$  sú nezávisle

- a) vodík alebo
- b)  $-\text{[C}(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b})_x\text{R}^6$ ,

všetky skupiny  $\text{R}^{5a}$  a  $\text{R}^{5b}$  sú nezávisle vodík,  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$ ,  $\text{C}_{1-4}$  priamy, rozvetvený alebo cyklický alkyl a ich zmesi. skupina  $\text{R}^6$  je vodík,  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$ ,  $\text{C}_{1-4}$  substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl alebo substituovaný alebo nesubstituovaný heteroaryl, skupina  $\text{R}^7$  je vodík, vo vode rozpustný kation,  $\text{C}_{1-4}$  alkyl alebo substituovaný alebo nesubstituovaný aryl, index x je 0 až 5.

skupina  $\text{R}^1$  je

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

všetky skupiny  $\text{R}^{2a}$  a  $\text{R}^{2b}$  sú nezávisle vybrané zo skupiny pozostávajúcej z

- a) vodíka,
- b)  $-\text{O}(\text{CH}_2)_j\text{R}^6$ ,

- c)  $-\text{O}(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ ,
- d)  $-(\text{CH}_2)_j\text{CO}_2\text{R}^{10}$ ,
- e)  $-(\text{CH}_2)_j\text{OCO}_2\text{R}^{10}$ ,
- f)  $(\text{CH}_2)_j\text{CON}(\text{R}^{10})_2$ ,
- g) dvoch skupín  $\text{R}^{2a}$  alebo dvoch skupín  $\text{R}^{2b}$  na rovnakom uhlíkovom atóme, ktoré môžu navzájom spojené za vzniku karbonylovej skupiny,
- h) jednej skupiny  $\text{R}^{2a}$  a jednej skupiny  $\text{R}^{2b}$  navzájom spojených za vzniku dvojitej väzby,
- i) jednej skupiny  $\text{R}^{2a}$  a jednej skupiny  $\text{R}^{2b}$  navzájom spojených za vzniku substituovaného alebo nesubstituovaného kruhu obsahujúceho 4 až 8 atómov, pričom uvedený kruh je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z kruhu
  - i) karbocyklického,
  - ii) heterocyklického,
  - iii) arylu,
  - iv) heteroarylu,
  - v) bicyklického systému a
  - vi) heterobicyklického systému,

j) a ich zmesi,

skupiny  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^{9a}$ ,  $\text{R}^{9b}$  a  $\text{R}^{10}$  sú všetky nezávisle vodík,  $\text{C}_{1-4}$  alkyl a ich zmesi,

skupiny  $\text{R}^{9a}$  a  $\text{R}^{9b}$  sa môžu navzájom spojiť za vzniku karbocyklického alebo heterocyklického kruhu obsahujúceho 3 až 7 atómov, dve skupiny  $\text{R}^{10}$  sa môžu navzájom spojiť za vzniku karbocyklického alebo heterocyklického kruhu obsahujúceho 3 až 7 atómov, index  $j$  je 0 až 5, index  $m$  je 1 až 5, index  $n$  je 1 až 5, súčet  $m + n$  je 2 až 6,

vrátane všetkých ich enantiomérnych a diastereoizomérnych foriem a farmaceuticky prijateľné soli.

Ďalší predmet predloženého vynálezu sa týka farmaceutických prostriedkov, pomocou ktorých sa môžu zlúčeniny predloženého vynálezu vložiť do človeka alebo vyššieho cicavca, pričom uvedené prostriedky obsahujú

- a) účinné množstvo jednej alebo viacerých zlúčenín predloženého vynálezu a
- b) jeden alebo viacej prijateľných nosičov.

Ďalší predmet vynálezu sa týka spôsobu kontroly jedného alebo viacerých ochorení cicavcov, alebo stavov, ktoré sú spojené alebo modulované prozápalovými cytokínmi, pričom tento spôsob obsahuje krok podania účinného množstva prostriedku

obsahujúceho jednu alebo viacej zlúčenín podľa predloženého vynálezu človeku alebo vyššiemu cicavcovi.

Tieto a ďalšie predmety, rysy a výhody sa odborníkom v odbore stanú zrejmyými z nasledujúceho opisu a priložených nárokov. Pokiaľ nie je uvedené inak, potom sú všetky percentá, podiely a pomery váhové. Všetky teploty sú v stupňoch Celsia ( $^{\circ}$  C), pokiaľ nie je uvedené inak. Všetky citované dokumenty a ich relevantné časti sú tu uvedené v odkazoch, pričom citácia ktoréhokoľvek dokumentu nie je chápaná ako priznanie, že vo vzťahu k predloženému vynálezu ide o prechádzajúce dielo v odbore.

Predložený vynález sa týka zlúčenín, ktoré sú schopné mediovať, kontrolovať alebo inak inhibovať extracelulárne uvoľňovanie určitých cytokínov, najmä prozápalových cytokínov, pričom uvedené cytokíny hrajú úlohu pri stimulácii, príčinách alebo manifestácii širokej palety ochorení, chorobných stavov alebo syndrémov.

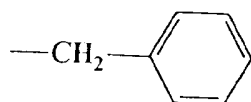
Pre ciele predloženého vynálezu je možné tu definovať termín uhľovodíkový zvyšok, a to ako akúkoľvek organickú jednotku alebo skupinu, ktorá sa skladá z uhlíkových atómov a vodíkových atómov. V termíne uhľový zvyšok sú zahrnuté i heterocykly, ktoré sú opísané nižšie. Príklady rôznych nesubstituovaných neheterocyklických uhľovodíkových skupín zahŕňujú pentyl, 3-etyloktyl, 1,3-dimetylfenyl, cyklohexyl, *cis*-3-hexyl, 7,7-dimetylbicyklo-[2.2.1]hept-1-yl a 2-naftyl.

V definícii uhľovodíkového zvyšku sú zahrnuté aromatické (aryly) a nearomatické karbocyklické kruhy, ktorých nelimitujúce príklady zahŕňujú cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, 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(karyofenyl), spiro-pentyl, dicyklopentanspiranyl, dekalinyl, fenyl, benzyl, naftyl, indenyl, 2*H*-indenyl, azulenyl, fenantryl, antryl, fluorenyl, acenaftyleenyl, 1,2,3,4-tetrahydronaftalenyl a podobne.

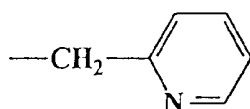
Termín heterocyklus zahŕňa ako aromatické (heteroaryl), tak nearomatické heterocyklické kruhy, ktorých nelimitujúce príklady zahŕňujú pyrolyl, 2*H*-pyrolyl, 3*H*-pyrolyl, pyrazolyl, 2*H*-imidazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, izoxazolyl, oxazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 2*H*-pyranyl, 4*H*-pyranyl, 2*H*-pyran-2-on-yl, pyridínyl, pyridazínyl, pyrimidínyl, pyrazínyl, piperazínyl, s-triazínyl, 4*H*-1,2-oxazínyl, 2*H*-1,3-oxazínyl, 1,4-oxazínyl, morfolínyl, azepínyl, oxepínyl, 4*H*-1,2-diazepínyl, indenyl-2*H*-indenyl, benzofuranyl, izobenzofuranyl, indolyl, 3*H*-indolyl, 1*H*-indolyl, benzoxyzolyl, 2*H*-1-benzopyranyl, chinolínyl, izochinolínyl, chinazolínyl, 2*H*-1,4-benzoxazínyl, pyrolidínyl, pyrolínyl,

chinoxaliny, furanyl, tiofenyl, benzimidazolyl a podobne, pričom každý môže byť substituovaný alebo nesubstituovaný.

Príkladom skupiny definovanej termínom alkylénaryl je benzylová skupina vzorca



zatiaľ čo príkladom skupiny definovanej termínom alkylénheteroaryl je 2-pikolová skupina vzorca



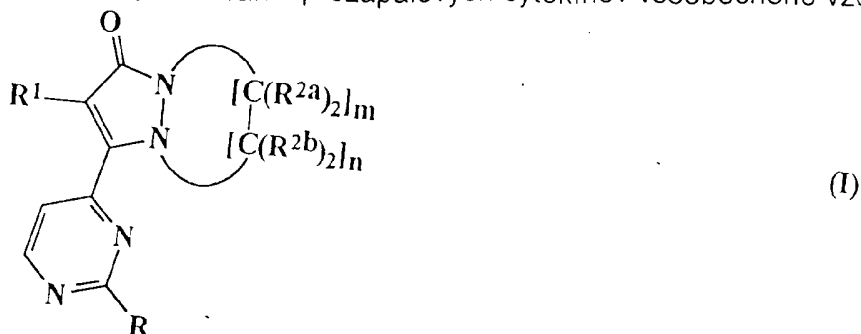
Termín substituovaný sa používa v celej prihláške. Termín substituovaný je definovaný tak, že zahŕňa skupiny alebo jednotky, ktoré môžu nahradiť vodíkový atóm, dva vodíkové atómy alebo tri vodíkové atómy uhlíkovej skupiny. Termín substituovaný môže taktiež zahŕňať nahradenie vodíkových atómov na dvoch susedných uhlíkoch za vzniku novej skupiny alebo jednotky. Napríklad substitučná skupina, ktorá vyžaduje nahradenie jediného vodíkového atómu, zahŕňa halogén, hydroxyl a podobne. Nahradenie dvoch vodíkových atómov zahŕňa karbonyl, oximinoskupinu a podobne. Nahradenie dvoch vodíkových atómov zo susedných uhlíkových atómov zahŕňa epoxyskupinu a podobne. Nahradenie troch vodíkov zahŕňa kyanoskupinu a podobne. Epoxidová skupina je príkladom substitučnej skupiny, ktorá vyžaduje nahradenie vodíkového atómu na susedných uhlíkoch. Termín substituovaný sa používa v celej predloženej prihláške na označenie uhľovodíkovej skupiny, okrem iného aromatického kruhu, alkylového reťazca, ktorý môže mať jeden alebo viacej vodíkových atómov nahradených substituentom. Keď je skupina opísaná ako substituovaná skupina, môže byť nahradený akýkoľvek počet vodíkových atómov. Napríklad 4-hydroxyfenyl je substituovaný aromatický karbocyklický kruh, (*N,N*-dimetyl-5-amino)oktyl je substituovaná  $C_8$  alkylová skupina, 3-guanidínopropyl je substituovaná  $C_3$  alkylová skupina a 2-karboxypyridínyl je substituovaná heteroarylová skupina. Nasledujú neľmitujúce príklady skupín, ktoré môžu slúžiť k nahradeniu vodíkových atómov, keď je uhľovodíková skupina opísaná ako substituovaná.

- i)  $-[C(R^{12})_2]_p(CH=CH)_qR^{12}$ , kde index  $p$  je 0 až 12, index  $q$  je 0 až 12,

- ii)  $-\text{C}(\text{Z})\text{R}^{12}$ ,
- iii)  $-\text{C}(\text{Z})_2\text{R}^{12}$ ,
- iv)  $-\text{C}(\text{Z})\text{CH}=\text{CH}_2$ .
- v)  $-\text{C}(\text{Z})\text{N}(\text{R}^{12})_2$ ,
- vi)  $-\text{C}(\text{Z})\text{NR}^{12}\text{N}(\text{R}^{12})_2$
- vii)  $-\text{CN}$ ,
- viii)  $-\text{CNO}$ ,
- ix)  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CCl}_3$ ,  $-\text{CBr}_3$ ,
- x)  $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$ ,
- xi)  $-\text{NR}^{12}\text{CN}$ ,
- xii)  $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{Z})\text{R}^{12}$ ,
- xiii)  $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{Z})\text{N}(\text{R}^{12})_2$ ,
- xiv)  $-\text{NHN}(\text{R}^{12})_2$ ,
- xv)  $-\text{NHOR}^{12}$ ,
- xvi)  $-\text{NCS}$ ,
- xvii)  $-\text{NO}_2$ ,
- xviii)  $-\text{OR}^{12}$ ,
- xix)  $-\text{OCN}$ ,
- xx)  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCCl}_3$ ,  $-\text{OCBr}_3$ ,
- xxi)  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$  a ich zmesi,
- xxii)  $-\text{SCN}$ ,
- xxiii)  $-\text{SO}_3\text{M}$ ,
- xxiv)  $-\text{OSO}_3\text{M}$ ,
- xxv)  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{12})_2$ ,
- xxvi)  $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ ,
- xxvii)  $-\text{P}(\text{O})\text{H}_2$ ,
- xxviii)  $-\text{PO}_2$ ,
- xxix)  $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ,
- xxx) a ich zmesi,

kde skupina  $\text{R}^{12}$  je vodík, substituovaný alebo nesubstituovaný  $\text{C}_{1-20}$  priamy, rozvetvený alebo cyklický alkyl,  $\text{C}_{6-20}$  aryl,  $\text{C}_{7-20}$  alkylénaryl a ich zmesi, M je vodík alebo solitvorný kation, Z je  $=\text{O}$ ,  $=\text{S}$ ,  $=\text{NR}^{12}$  a ich zmesi. Vhodné solitvorné katióny zahŕňujú ióny sodné, litné, draselné, vápenaté, horečnaté, amónne a podobné.

Prvý predmet predloženého vynálezu sa ako celok týka nových zlúčenín, vhodných na inhibíciu uvoľňovania prozápalových cytokínov všeobecného vzorca I



kde skupina R je substituent v polohe 2 pyrimidín-4-ylovej časti všeobecnej štruktúry, kde uvedenou skupinou R je

a) éter vzorca  $-O(CH_2)_kR^3$  alebo

b) primárna alebo sekundárna aminoskupina vzorca  $-NR^{4a}R^{4b}$ ,

kde skupina  $R^3$  je substituovaný alebo nesubstituovaný  $C_{1-4}$  alkyl, substituovaný alebo nesubstituovaný cyklický uhľovodíkový zvyšok, substituovaný alebo nesubstituovaný heterocyklický zvyšok, substituovaný alebo nesubstituovaný aryl, substituovaný alebo nesubstituovaný heteroaryl, index k je 0 až 5.

Ďalej sú uvedené rôzne možnosti skupín R podľa predloženého vynálezu, kde skupina R je éter vzorca  $-O(CH_2)_kR^3$ . Zostavovateľ však nie je obmedzený na tu uvedené iterácie a príklady.

A) Skupiny R zahrňujúce étery vzorca  $-OR^3$  (index k je rovný 0) a skupina  $R^3$  je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl.

i) Jednou z možností je, že skupinu R tvoria étery vzorca  $-OR^3$  a skupina  $R^3$  je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl. Tento prípad zahŕňa nasledujúce nelimitujúce príklady skupiny R, ako je fenyloxy, 2-fluórfenyloxy, 3-fluórfenyloxy, 4-fluórfenyloxy, 2,4-difluórfenyloxy, 3-trifluórmetylfenyloxy, 4-trifluórmetylfenyloxy, 2,4-trifluórmetylfenyloxy a podobne.

ii) Inou možnosťou je, že skupinu R tvoria étery vzorca  $-OR^3$  a skupina  $R^3$  je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl. Tento prípad zahŕňa nasledujúce nelimitujúce príklady, ako je 2-metylfenyloxy, 3-metylfenyloxy, 4-metylfenyloxy, 2,4-dimetylfenyloxy, 2-kyanfenyloxy, 3-kyanfenyloxy, 4-kyanfenyloxy, 4-etylfenyloxy a podobne.

iii) Ďalšou možnosťou je, že skupinu R tvoria étery vzorca  $-OR^3$  a skupina  $R^3$  je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl. Tento prípad zahŕňa nasledujúce



nelimitujúce príklady, ako je (2-metoxy)fenoxyskupina, (3-metoxy)fenoxyskupina, (4-metoxy)fenoxyskupina, 3-[(*N*-acetyl)amino]fenoxyskupina, 3-benzol[1,3]dioxol-5-yl a podobne.

B) Skupiny R zahrňujúce étery vzorca  $-OR^3$  (index k sa rovná 0) a skupina  $R^3$  je substituovaný alebo nesubstituovaný heteroaryl.

i) Prvou možnosťou je, že skupinu R tvoria étery vzorca  $-OR^3$  a skupina  $R^3$  je nesubstituovaný heteroaryl. Tento prípad zahŕňa nasledujúce nelimitujúce príklady, ako je pyrimidín-2-yl, pyrimidín-4-yl, pyridín-2-yl, pyridín-3-yl, pyridín-4-yl a podobne.

ii) Druhou možnosťou je, že skupinu R tvoria étery vzorca  $-OR^3$  a skupina  $R^3$  je substituovaný heteroaryl. Tento prípad zahŕňa nasledujúce nelimitujúce príklady, ako je 2-aminopyrimidín-4-yl a podobne.

C) Skupiny R zahrňujúce étery vzorca  $-OCH_2R^3$  (index k sa rovná 1) a skupina  $R^3$  je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl.

i) Prvou možnosťou je, že skupinu R tvoria étery vzorca  $-OCH_2R^3$  a skupina  $R^3$  je substituovaný alebo nesubstituovaný heteroaryl. Tento prípad zahŕňa nasledujúce nelimitujúce príklady, ako je pyrimidín-2-yl, pyrimidín-4-yl, 2-aminopyrimidín-4-yl, 4-aminopyrimidín-6-yl, pyridín-2-yl, pyridín-3-yl, pyridín-4-yl a podobne.

ii) Druhou možnosťou je, že skupina R je éter vzorca  $-OCH_2R^3$  a skupina  $R^3$  je substituovaný alebo nesubstituovaný alkylénheteroaryl. Tento prípad zahŕňa nasledujúce nelimitujúce príklady, ako je pyridín-3-yletyl, (2-metyl-2-pyridín-3-yl)etyl a podobne.

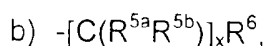
D) Skupiny R zahrňujúce étery vzorca  $-OR^3$  (index k sa rovná 1) a skupina  $R^3$  je substituovaný alebo nesubstituovaný  $C_{1-4}$  alkyl.

i) Prvou možnosťou je, že skupinu R tvorí éter vzorca  $-OR^3$  a skupina  $R^3$  je nesubstituovaný  $C_{1-4}$  priamy, rozvetvený alebo cyklický alkyl. Tento prípad zahŕňa nasledujúce nelimitujúce príklady, ako je metyl, etyl, izopropyl, (*S*)-1-metylpropyl a podobne.

ii) Druhou možnosťou je, že skupinu R tvorí éter vzorca  $-OR^3$  a skupina  $R^3$  je substituovaný  $C_{1-4}$  priamy, rozvetvený alebo cyklický alkyl. Tento prípad zahŕňa nasledujúce nelimitujúce príklady, ako je 2-metoxyetyl, (*S*)-1-metyl-3-metoxypopyl a podobne.

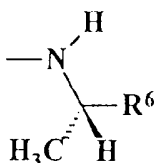
Ďalej sú uvedené rôzne možnosti skupín R podľa predloženého vynálezu, kde skupinou R je amín vzorca  $-NR^{4a}R^{4b}$ , skupiny  $R^{4a}$  a  $R^{4b}$  sú každá nezávisle

a) vodík alebo



všetky skupiny  $R^{5a}$  a  $R^{5b}$  sú nezávisle vodík,  $-OR^7$ ,  $-N(R^7)_2$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-CON(R^7)_2$ ,  $C_{1-4}$  priamy, rozvetvený alebo cyklický alkyl a ich zmesi, skupina  $R^6$  je vodík,  $-OR^7$ ,  $-N(R^7)_2$ ,  $-COR^7$ ,  $-CON(R^7)_2$ , substituovaný alebo nesubstituovaný  $C_{1-4}$  alkyl, substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo substituovaný alebo nesubstituovaný heteroaryl, skupina  $R^7$  je vodík, vo vode rozpustný kation,  $C_{1-4}$  alkyl alebo substituovaný alebo nesubstituovaný aryl, index  $x$  je 0 až 5. Zostavovateľ však nie je obmedzený na tu uvedené iterácie a príklady.

A) Skupiny R zahrňujúce chirálne aminoskupiny, kde skupina  $R^{4a}$  je vodík, skupina  $R^{5a}$  je vodík a skupina  $R^{5b}$  je metyl, pričom uvedené skupiny majú všeobecný vzorec



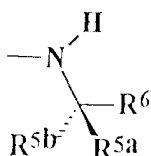
a vyznačené stereochemické usporiadanie.

i) Prvou možnosťou je, že skupinou R je amín obsahujúci skupinu  $R^6$ , ktorou je substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl. Tento prípad zahŕňa nasledujúce nelimitujúce príklady, ako je (*S*)-1-metyl-1-fenylmetylamínoskupina, (*S*)-1-metyl-1-(4-fluórfenyl)metylamínoskupina, (*S*)-1-metyl-1-(4-metylfenyl)metylamínoskupina, (*S*)-1-metyl-1-(4-metoxifenyl)metylamínoskupina, (*S*)-1-metyl-(2-aminofenyl)metylamínoskupina, (*S*)-1-metyl-1-(4-aminofenyl)metylamínoskupina a podobne.

ii) Druhou možnosťou je, že skupinou R je amín obsahujúci skupinu  $R^6$ , ktorou je substituovaný alebo nesubstituovaný heteroaryl. Tento prípad zahŕňa nasledujúce nelimitujúce príklady, ako je (*S*)-1-metyl-1-(pyridín-2-yl)metylamínoskupina, (*S*)-1-metyl-1-(pyridín-3-yl)metylamínoskupina, (*S*)-1-metyl-1-(pyridín-4-yl)metylamínoskupina, (*S*)-1-metyl-(furan-2-yl)metylamínoskupina, (*S*)-1-metyl-1-(3-benzo[1,3]dioxol-5-yl)metylamínoskupina a podobne.

iii) Tretou možnosťou je, že skupinou R je amín obsahujúci skupinu  $R^6$ , ktorou je  $C_{1-4}$  substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl. Tento prípad zahŕňa nasledujúce nelimitujúce príklady, ako je (*S*)-1-metylpropylamínoskupina, (*S*)-1-metyl-2-(metoxy)metylamínoskupina.

B) Skupiny R zahrňujúce chirálne aminoskupiny, kde skupinou  $R^{4a}$  je vodík, skupiny  $R^{5a}$  a  $R^{5b}$  sú každá  $C_{1-4}$  alkyl, pričom uvedené skupiny majú všeobecný vzorec

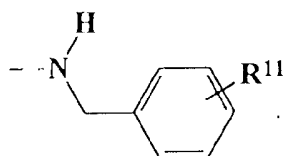


a vyznačené stereochemické usporiadanie, kde skupiny  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  a  $R^6$  nie sú rovnaké.

i) Prvou možnosťou je, že skupinou R je amín, ktorý nemá chirálne centrum, pričom jej nelimitujúce príklady zahŕňajú 1,1-dimetyletylamín, 1,1-dimetylbenzylamín a podobne.

ii) Druhou možnosťou je, že skupinou R je amín obsahujúci skupinu  $R^6$ , ktorou je substituovaný alebo nesubstituovaný  $C_{1-4}$  alkyl. Tento príklad zahŕňa nasledujúce nelimitujúce príklady, ako je (*S*)-1-metyl-2-hydroxy-2-metylpropylamín, (*S*)-1-metyl-2-hydroxy-2-metylbutylamín a podobne.

C) Skupiny zahrňujúce alkylénarylamíny, kde skupinou  $R^{4a}$  je vodík, obidve skupiny  $R^{5a}$  a  $R^{5b}$  zo skupiny  $R^{4b}$  sú vodík, skupina  $R^6$  je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl, pričom uvedená skupina má všeobecný vzorec

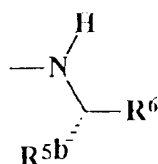


kde skupinou  $R^{11}$  je vodík alebo substituovaná skupina definovaná vyššie.

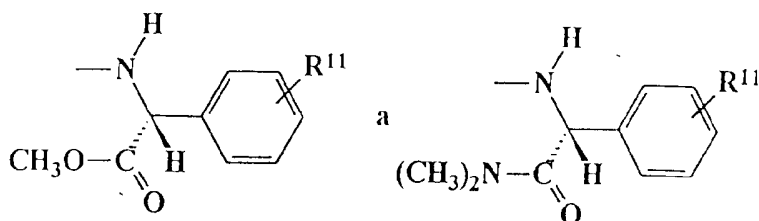
i) Prvý prípad zahŕňa nasledujúce nelimitujúce príklady skupín R, ako je benzylaminoskupina, (2-aminofenyl)metylskupina, (4-fluórfenyl)-metylaminoskupina, (4-metoxifenyl)metylaminoskupina, (4-propánsulfonylfenyl)metylaminoskupina a podobne.

ii) Druhý prípad zahŕňa nasledujúce nelimitujúce príklady skupín R, ako je (2-metylfenyl)metylaminoskupina, (3-metylfenyl)metylaminoskupina, (4-metylfenyl)metylaminoskupina a podobne.

D) Skupiny R zahrňujúce amíny, kde skupina  $R^{4a}$  je vodík, skupina  $R^{4b}$  obsahuje skupinu  $R^{5a}$ , ktorou je vodík a skupinu  $R^{5b}$ , ktorou je  $-CO_2R^7$  alebo  $-CON(R^7)_2$ , pričom uvedená skupina má všeobecný vzorec

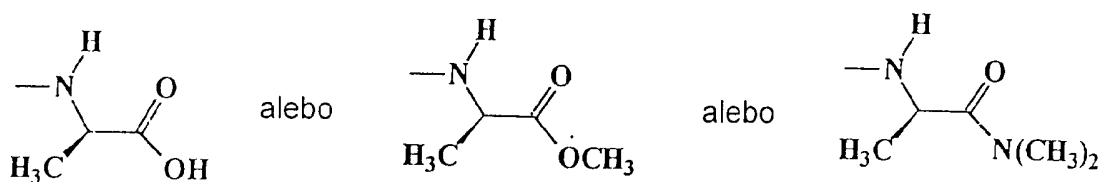


i) Prvou možnosťou je, že skupinou R je amín obsahujúci skupinu R<sup>6</sup>, ktorou je substituovaný fenyl. Tento prípad zahŕňa nasledujúce nelimitujúce príklady, ako je



kde skupinou R<sup>11</sup> je vodík alebo substituent definovaný vyššie.

ii) Druhou možnosťou je, že skupinou R je amín obsahujúci skupinu R<sup>6</sup>, ktorou je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl. Tento prípad zahŕňa nasledujúce nelimitujúce príklady



Skupiny R<sup>1</sup> sú vybrané zo

- a) substituovaného alebo nesubstituovaného arylu alebo
- b) substituovaného alebo nesubstituovaného heteroarylu.

Prvý prípad skupín R<sup>1</sup> zahŕňa halogénom substituované fenylové skupiny, pričom ich nelimitujúce príklady zahŕňajú 4-fluórfenyl, 2,4-difluórfenyl, 4-chlórfenyl a podobne.

Skupiny R<sup>2a</sup> a R<sup>2b</sup> sú každá nezávisle vybrané zo skupiny pozostávajúcej z

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

g) dvoch skupín R<sup>2a</sup> alebo dvoch skupín R<sup>2b</sup> na rovnakom uhlíkovom atóme, ktoré môžu byť navzájom spojené za vzniku karboxylovej skupiny,

h) jednej skupiny  $R^{2a}$  a jednej skupiny  $R^{2b}$  navzájom spojených za vzniku dvojitej väzby.

i) jednej skupiny  $R^{2a}$  a jednej skupiny  $R^{2b}$  navzájom spojených za vzniku substituovaného alebo nesubstituovaného kruhu obsahujúceho 4 až 8 atómov, pričom uvedený kruh je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z kruhu

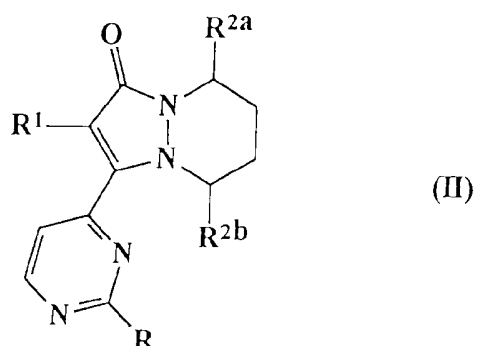
- i) karbocyklického,
  - ii) heterocyklického,
  - iii) arylu,
  - iv) heteroarylu,
  - v) bicyklického systému a
  - vi) heterobicyklického systému
- j) a ich zmesi,

skupiny  $R^6$ ,  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$  a  $R^{10}$  sú každá nezávisle vodík,  $C_{1-4}$  alkyl a ich zmesi,

skupiny  $R^{9a}$  a  $R^{9b}$  sa môžu navzájom spojiť za vzniku karbocyklického alebo heterocyklického kruhu obsahujúceho 3 až 7 atómov, dve skupiny  $R^{10}$  sa môžu navzájom spojiť za vzniku karbocyklického alebo heterocyklického kruhu obsahujúceho 3 až 7 atómov, index  $j$  je 0 až 5.

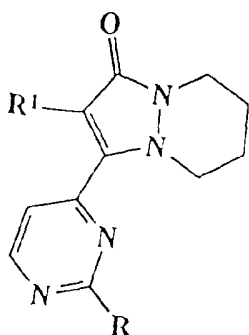
#### [5,6]-kondenzované kruhové systémy

Prvý predmet predloženého vynálezu sa týka kruhovej štruktúry, kde indexy  $m$  a  $n$  sú každý rovný 2 a tak zahŕňa štruktúru 2-( $R^1$ -substituovaného)-3-(2- $R$ -substituovaného-pyrimidin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[1,2- $\alpha$ ]pyridazín-1-ónu všeobecného vzorca II

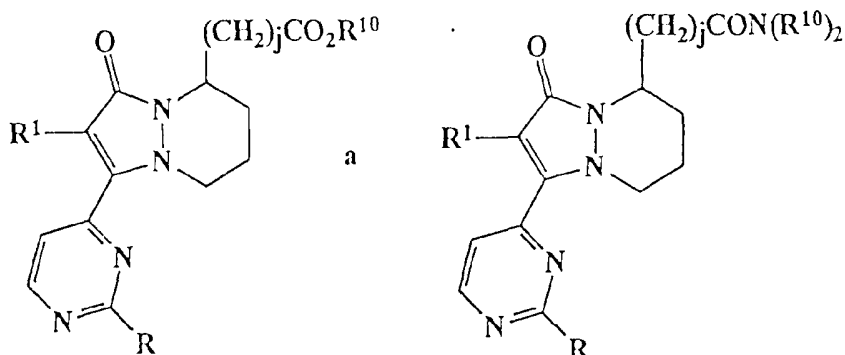


kde skupiny  $R^{2a}$  a  $R^{2b}$  sú každá nezávisle vodík,  $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$ ,  $-(CH_2)_jCON(R^{10})_2$  a ich zmesi.

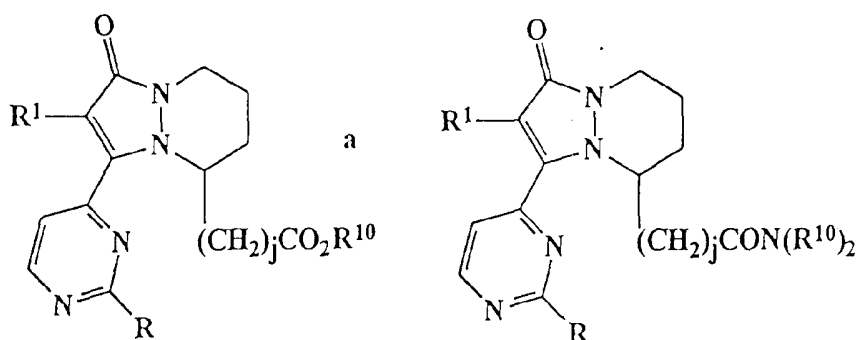
Variant tejto štruktúry zahŕňa základnú štruktúru všeobecného vzorca



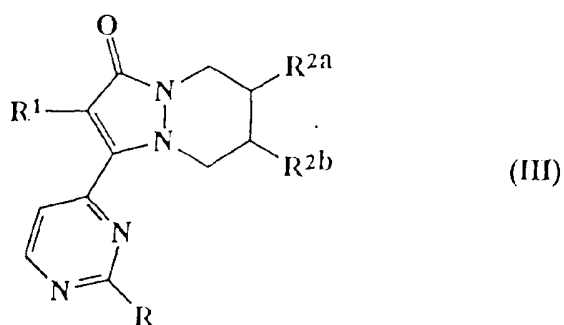
estery a amidy v polohe 8 od 5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[1,2- $\alpha$ ]pyridazín-1-ónu všeobecného vzorca



rovnako ako estery a amidy v polohe 5 od 5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[1,2- $\alpha$ ]-pyridazín-1-ónu všeobecného vzorca



Druhý predmet predloženého vynálezu sa týka skupín  $R^{2a}$  a  $R^{2b}$ , obsahujúcich štruktúru 2-( $R^1$ -substituovaného)-3-(2- $R$ -substituovaného-pyrimidín-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[1,2- $\alpha$ ]pyridazín-1-ónu všeobecného vzorca III

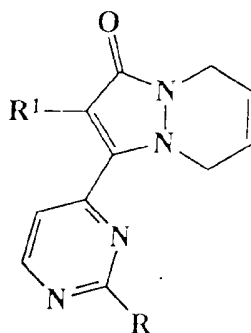


kde každá zo skupín  $R^{2a}$  a  $R^{2b}$  sú nezávisle vybrané zo skupiny pozostávajúcej z

- a) vodíka,
- b)  $-O(CH_2)_jR^8$  a
- c)  $-(CH_2)_jNR^{9a}R^{9b}$ .

Tieto prípady zahŕňajú 6-hydroxy-2-( $R^1$ -substituované)-3-(2-R-substituované-pyrimidín-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[1,2- $\alpha$ ]pyridazín-1-óny, 7-hydroxy-2-( $R^1$ -substituované)-3-(2-R-substituované-pyrimidín-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[1,2- $\alpha$ ]pyridazín-1-óny, 6-(dimetylamino)-2-( $R^1$ -substituované)-3-(2-R-substituované-pyrimidín-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[1,2- $\alpha$ ]pyridazín-1-óny, 6-morfolino-2-( $R^1$ -substituované)-3-(2-R-substituované-pyrimidín-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[1,2- $\alpha$ ]pyridazín-1-óny.

Tretí predmet predloženého vynálezu sa týka skupín  $R^{2a}$  a  $R^{2b}$ , ktoré obsahujú štruktúry, kde sa dve susedné skupiny  $R^{2a}$  a  $R^{2b}$  navzájom spoja za vzniku dvojitej väzby, ako napríklad u štruktúry 2-( $R^1$ -substituovaného)-3-(2-R-substituovaného pyrimidín-4yl)-5,8-dihydropyrazolo[1,2- $\alpha$ ]pyridazín-1-ónu všeobecného vzorca

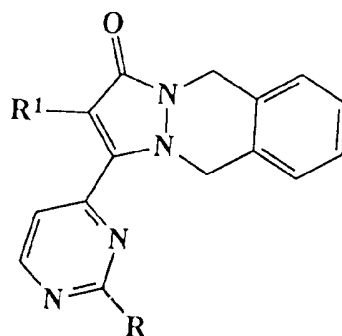


[5,6X]-kondenzované kruhové systémy.

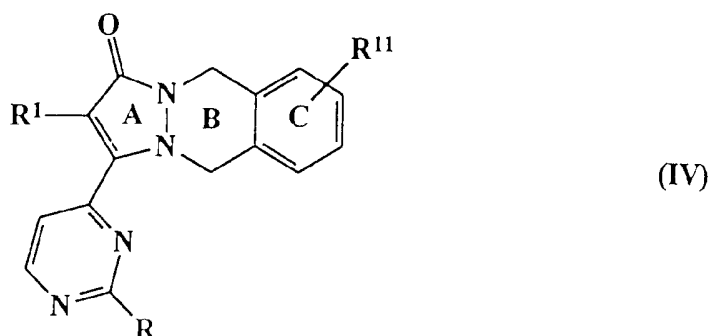
Predložený vynález sa taktiež týka [5,6,X]-kondenzovaných kruhových systémov, kde X je kruh vytvorený tak, že sa jedna skupina  $R^{2a}$  a jedna skupina  $R^{2b}$  navzájom spoja za vzniku substituovaného alebo nesubstituovaného kruhu obsahujúceho 4 až 8 atómov. Vytvorené kruhy sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej z kruhu

- i) karbocyklického,
- ii) heterocyklického,
- iii) arylu,
- iv) heteroarylu
- v) bicyklického systému a
- vi) heterobicyklického systému.

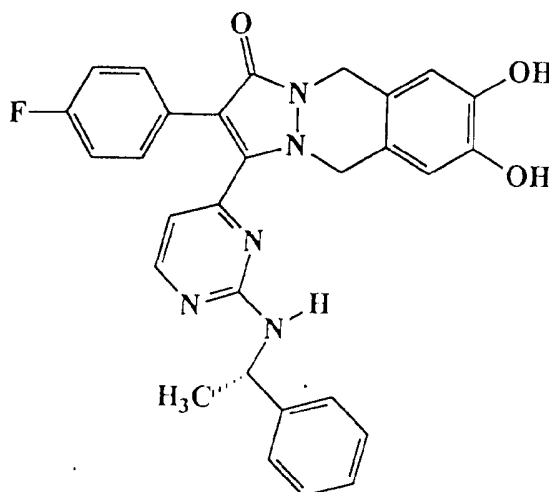
Prvé uskutočnenie tohto predmetu sa týka kruhových systémov, kde jedna skupina  $R^{2a}$  a jedna skupina  $R^{2b}$  sa navzájom spoja za vzniku 6-členného arylového kruhu, okrem iného [5,6,6]-kondenzovaného kruhového systému, 2-( $R^1$ -substituovaného)-3-(2- $R$ -substituovaného-pyrimidín-4-yl)-5,10-dihydropyrazolo[1,2-*b*]ftalazin-1-ónu všeobecného vzorca



Prípady tohto predmetu zahŕňajú analógy, ktoré sú substituované na uhlíkovom kruhu, napríklad zlúčeniny všeobecného vzorca IV

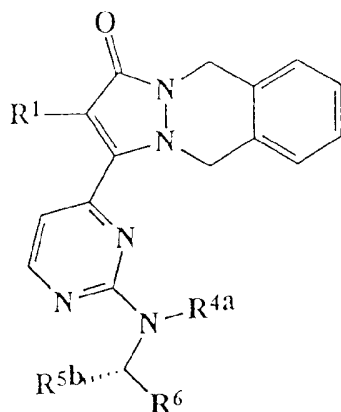


kde skupinou  $R^{12}$  je substituent opísaný vyššie. Nelimitujúce príklady [5,6,6]-kruhové štruktúry predloženého vynálezu sú kruhové štruktúry 2-( $R^1$ -substituovaného)-3-(2- $R$ -substituovaného-pyrimidín-4-yl)-5,10-dihydropyrazolo[1,2-*b*]ftalazín-1-ónu, napríklad zlúčenina všeobecného vzorca





Prvá skupina analógov kategórie I, ktoré sú schopné inhibovať uvoľňovanie prozápalových cytokínov podľa predloženého vynálezu, sa týka zlúčenín obsahujúcich štruktúru 5,10-dihydropyrazolo[1,2-*b*]ftalazín-1-ónu všeobecného vzorca



kde skupiny R sú amíny všeobecného vzorca  $\text{-NH}(\text{CHR}^5)\text{R}^6$  a skupiny  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^{4a}$ ,  $\text{R}^5$  a  $\text{R}^6$  sú opísané nižšie v tabuľke I. Stereochemické usporiadanie  $\text{R}^{5b}$  je konfigurácia znázornená pre prípad, kde skupinou  $\text{R}^{5b}$  nie je vodík.

Tabuľka I

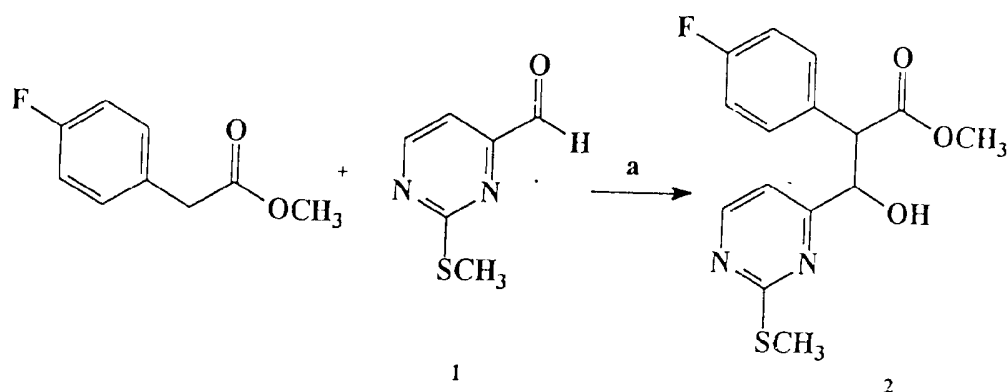
Číslo	$\text{R}^1$	$\text{R}^{4a}$	$\text{R}^{5b}$	$\text{R}^6$
1	4-fluórfenyl	H	H	fenyl
2	4-fluórfenyl	H	H	4-fluórfenyl
3	4-fluórfenyl	H	H	2-aminofenyl
4	4-fluórfenyl	H	H	2-metylfenyl
5	4-fluórfenyl	H	H	4-metylfenyl
6	4-fluórfenyl	H	H	4-metoxymfenyl
7	4-fluórfenyl	H	H	4-(propánsulfonyl)fenyl
8	4-fluórfenyl	H	H	3-benzo[1,3]dioxol-5-yl
9	4-fluórfenyl	H	H	pyridín-2-yl
10	4-fluórfenyl	H	H	pyridín-3-yl
11	4-fluórfenyl	H	H	H
12	4-fluórfenyl	H	H	metyl

13	4-fluórfenyl	H	H	etyl
14	4-fluórfenyl	H	H	vinyl
15	4-fluórfenyl	H	H	cyklopropyl
16	4-fluórfenyl	H	H	cyklohexyl
17	4-fluórfenyl	H	H	metoxymetyl
18	4-fluórfenyl	H	H	metoxyetyl
19	4-fluórfenyl	H	H	1 -hydroxy- 1 -metyletyl
20	4-fluórfenyl	H	H	-CO <sub>2</sub> H
21	4-fluórfenyl	H	metyl	fenyl
22	4-fluórfenyl	H	metyl	4-fluórfenyl
23	4-fluórfenyl	H	metyl	2-aminofenyl
24	4-fluórfenyl	H	metyl	2-metylfenyl
25	4-fluórfenyl	H	metyl	4-metylfenyl
26	4-fluórfenyl	H	metyl	4-metoxifyenyl
27	4-fluórfenyl	H	metyl	4-(propánsulfonyl)fenyl
28	4-fluórfenyl	H	metyl	3-benzo[1,3]dioxol-5-yl
29	4-fluórfenyl	H	metyl	pyridín-2-yl
30	4-fluórfenyl	H	metyl	pyridín-3-yl
31	4-fluórfenyl	H	metyl	H
32	4-fluórfenyl	H	metyl	metyl
33	4-fluórfenyl	H	metyl	etyl
34	4-fluórfenyl	H	metyl	vinyl
35	4-fluórfenyl	H	metyl	cyklopropyl
36	4-fluórfenyl	H	metyl	cyklohexyl
37	4-fluórfenyl	H	metyl	metoxymetyl
38	4-fluórfenyl	H	metyl	metoxyetyl

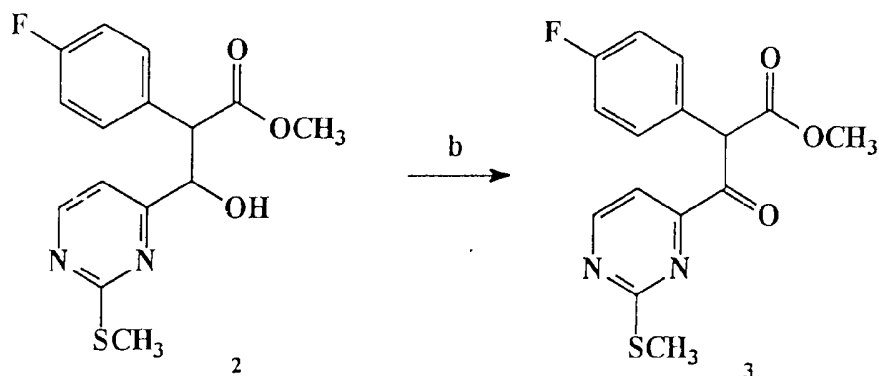
39	4-fluórfenyl	H	metyl	1-hydroxy-1-metyletyl
40	4-fluórfenyl	H	metyl	-CO <sub>2</sub> H
41	3-trifluórmetylfenyl	H	metyl	fenyl
42	3-trifluórmetylfenyl	H	metyl	4-fluórfenyl
43	3-trifluórmetylfenyl	H	metyl	2-aminofenyl
44	3-trifluórmetylfenyl	H	metyl	2-metylfenyl
45	3-trifluórmetylfenyl	H	metyl	4-metylfenyl
46	3-trifluórmetylfenyl	H	metyl	4-metoxymetyl
47	3-trifluórmetylfenyl	H	metyl	4-(propánsulfonyl)fenyl
48	3-trifluórmetylfenyl	H	metyl	3-benzo[1,3]dioxol-5-yl
49	3-trifluórmetylfenyl	H	metyl	pyridín-2-yl
50	3-trifluórmetylfenyl	H	metyl	pyridín-3-yl
51	3-trifluórmetylfenyl	H	metyl	H
52	3-trifluórmetylfenyl	H	metyl	metyl
53	3-trifluórmetylfenyl	H	metyl	etyl
54	3-trifluórmetylfenyl	H	metyl	vinyl
55	3-trifluórmetylfenyl	H	metyl	cyklopropyl
56	3-trifluórmetylfenyl	H	metyl	cyklohexyl
57	3-trifluórmetylfenyl	H	metyl	metoxymetyl
58	3-trifluórmetylfenyl	H	metyl	metoxyetyl
59	3-trifluórmetylfenyl	H	metyl	1-hydroxy-1-metyletyl
60	3-trifluórmetylfenyl	H	metyl	-CO <sub>2</sub> H

Ďalej nasleduje schéma prípravy zlúčenin patriacich do kategórie I podľa prvého predmetu predloženého vynálezu. Prvá fáza zahŕňa využitie medziproduktov typu I, napríklad medziproduktu 3 a to na zavedenie vybranej skupiny R<sup>1</sup> do základnej štruktúry

## Všeobecná schéma pre medziprodukty typu I



Reagencie a podmienky : a) LDA, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ , 45 min.



Reagencie a podmienky : b)  $\text{CrO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 16 hodín pri laboratórnej teplote.

### Príklady uskutočnenia vynálezu

#### Príklad 1

Metylester 2-(4-fluórfenyl)-3-(2-metylsulfanylpirimidín-4-yl)-3-oxopropiónovej kyseliny, 3

Ďalej je uvedený postup prípravy 2-metylsulfanylpirimidín-4-karbaldehydu, 1, ktorý je upravený podľa postupu z práce H. Brederick a spol. Chem. Ber. 97, str. 3407 až 3417 (1964), ktorá je uvedená v odkazoch.

Do dvanásťlitrovej trojhrdlovej banky sa v inertnej atmosfére odmeria dimetylacetyl-*N,N*-dimetylformamid (801 g) a dimetylacetal 2-oxoproponoátaldehydu (779 g). Zmes sa 18 hodín zahrieva pod spätným tokom, počas tohto času sa teplota nechá klesnúť zo  $109$  na  $80^{\circ}\text{C}$ . Potom sa roztok ochladí a pridá sa metanol (4 l), aby sa surový produkt rozpustil. Roztok sa potom ochladí na  $20^{\circ}\text{C}$  a pridá sa tiomočovina (892

g, 11,7 mol). Počas hodinového miešania zmesi v štyroch rovnakých dávkach sa pridá metanolát sodný (741 g, 13,7 mol), pričom teplota roztoku sa udržiava v rozmedzí 18 až 28 °C. Zmes sa mieša 5 hodín pri laboratórnej teplote; ochladí na 20 °C a potom sa počas 1,25 hodiny pridá metyljodid (2 kg), pričom teplota roztoku sa udržiava v rozmedzí 17 až 29 °C. V miešaní pri laboratórnej teplote sa pokračuje 18 hodín. Potom sa metanol a nezreagovaný metyljodid odstráni zahriatím roztoku na 35 °C pri tlaku 53,3 hPa (40 torr) za zisku 4.46 kg tmavého produktu, ktorý sa rozdelí medzi 14 l vody a 5 l etylacetátu. Vodná frakcia sa druhý raz extrahuje etylacetátom, organické vrstvy sa spoja a za zníženého tlaku skoncentrujú za zisku 685 g oleja, ktorý sa prečistí na silikagéli za vzniku 522 g 4-dimetoxymetyl-2-metylsulfanylpyrimidínu.

Dimetylacetal získaný vyššie opísaným spôsobom sa potom zahrievaním pri 60 °C počas 3 hodín v 1M HCl zhydrolyzuje na voľný aldehyd. Po neutralizácii sa pomocou etylacetátu vyextrahuje 347 g surového produktu, ktorý sa prečistí na silikagéli za vzniku 401 g 2-metylsulfanylpyrimidín-4-karbaldehydu, 1.

Príprava metylesteru 2-(4-fluórfenyl)-3-(2-metylsulfanylpyrimidín-4-yl)-3-hydroxypropiónovej kyseliny, 2

K ochladenému (-78 °C) roztoku diizopropylamidu lítneho (21,4 ml 2M roztoku v THF, 42,8 mmol) v THF (70 ml) sa po kvapkách pridá roztok metyl-4-fluórfenylacetátu (6,0 g, 35,7 mmol) v THF (30 ml). Roztok sa 1 hodinu mieša pri -78 °C, potom sa do reakčnej zmesi po kvapkách pridá roztok 2-metylsulfanylpyrimidín-4-karbaldehydu, 1, (6,0 g, 39,3 mmol) v THF (30 ml). V miešaní pri -78 °C sa pokračuje 45 minút a potom sa reakcia zastaví vliatím reakčného roztoku do vodného nasýteného roztoku NH<sub>4</sub>Cl. Vodná fáza sa extrahuje etylacetátom. Organické fázy sa spoja, vysušia (MgSO<sub>4</sub>), sfiltrujú a za zníženého tlaku skoncentrujú. Surový odparok sa prečistí na silikagéli (33 % EtOAc/hexány) za zisku 8,7 g (76 %) požadovaného produktu ako zmesi diastereoizomérov (1:1).

Príprava metylesteru 2-(4-fluórfenyl)-3-(2-metylsulfanylpyrimidín-4-yl)-3-oxo-propiónovej kyseliny, 3

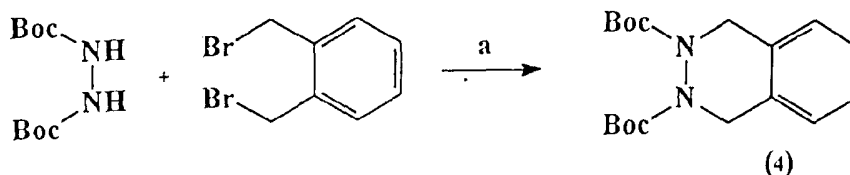
K suspenzii CrO<sub>3</sub> v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 ml) sa pridá pyridín. Zmes sa intenzívne mieša 1 hodinu pri laboratórnej teplote. Do suspenzie oxidu chromového sa po kvapkách pridá 50 ml roztoku surového metylesteru 2-(4-fluórfenyl)-3-(2-metylsulfanylpyrimidín-4-yl)-3-hydroxypropiónovej kyseliny, 2, v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, pripraveného vyššie opísaným postupom.

Reakčná zmes sa 16 hodín mieša pri laboratórnej teplote, zriedi éterom (1 l) a sfiltruje cez celit. Filtrát sa za zníženého tlaku skoncentruje a výsledný odparok sa prečistí na silikagéli (25 % EtOAc/hexány) za zisku 3,7 g (43 % výtťažok) požadovaného produktu ako žltej pevnej látky.

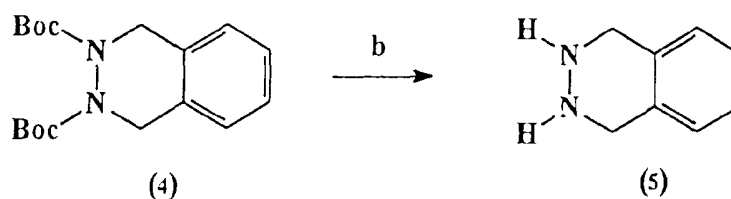
Nasledujúci príklad sa týka tvorby kruhových systémov 6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[1,2-*a*]pyrazol-1-ónu, ktoré využívajú pyrazolidín, avšak použité činidlo je možné nahradiť inými cyklickými hydrazinovými činidlami, aby sa získali iné štruktúry podľa predloženého vynálezu, okrem iného je možné na prípravu 5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[1,2-*a*]pyridazín-1-ónov použiť hexahydropyridazín. V nižšie uvedenom príklade sa medziprodukt 3, pripravený postupom opísaným vyššie, použije na aplikáciu 4-fluórfenylovej skupiny ako substituentu R<sup>1</sup>, avšak substitúciu na túto skupinu je možné uskutočniť aj počas prípravy β-ketoesterového medziproduktu.

Nasledujúca schéma opisuje prípravu medziproduktu typu II, napríklad medziproduktu 5, ktorý obsahuje štruktúru kruhov B a C.

Všeobecná schéma pre medziprodukty typu II



Reagencie a podmienky : a) NaH, DMF, 90 °C, 3 hodiny



Reagencia a podmienky : b) SOCl<sub>2</sub>, MeOH, 72 hodín pri laboratórnej teplote.

## Príklad 2

1,2,3,4-Tetrahydroftalazín, 5

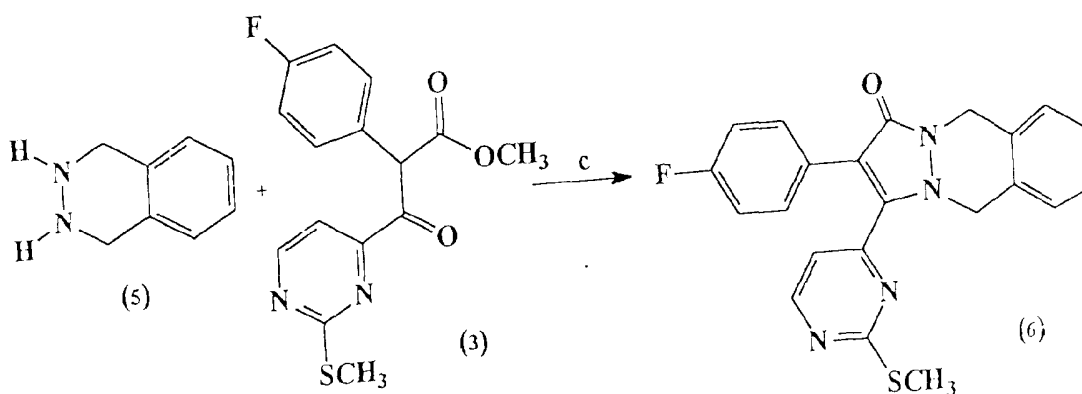
Príprava di-*tert*-butylesteru 1,4-dihydroftalazín-2,3-dikarboxylovej kyseliny, 4

K roztoku di-*tert*-butylhydrazodiformiátu (3,0 g, 13,0 mmol) v DMF (20 ml) sa pri laboratórnej teplote pridá NaH (0,5 g, 13,0 mmol). Po jednoodinovom miešaní pri laboratórnej teplote sa do reakčnej zmesi pridá 1,2-*bis*(brómmetyl)benzén (3,4 g, 13,0 mmol). Po jednoodinovom miešaní pri laboratórnej teplote sa do reakčnej zmesi pridá ďalšia časť NaH (0,5 g, 13,0 mmol). Zmes sa potom 3 hodiny zahrieva pri 90 °C, potom sa ochladí na laboratórnu teplotu a 15 hodín sa pokračuje v miešaní pri laboratórnej teplote. Reakcia sa potom zastaví vliatím reakčného roztoku do vodného nasýteného roztoku NH<sub>4</sub>Cl. Vodná fáza sa extrahuje éterom, organická fáza sa vysuší (MgSO<sub>4</sub>), sfiltruje a za zníženého tlaku skoncentruje. Surový produkt sa prečistí na silikagéli (5 % EtOAc/hexány) za vzniku 1,0 g (23 % výtťažok) požadovaného produktu ako čierneho oleja.

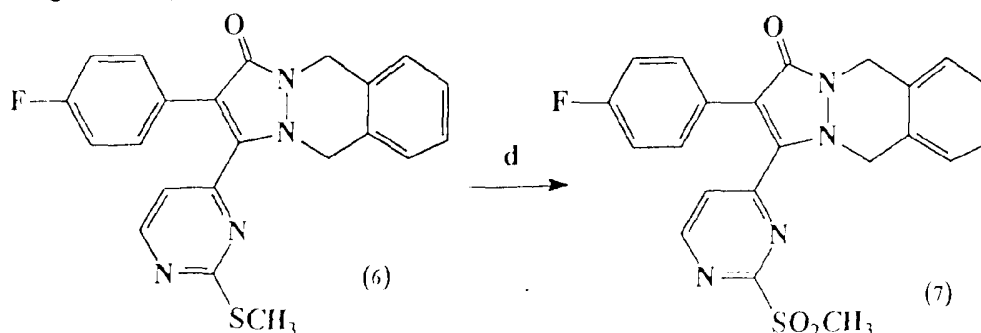
#### Príprava 1,2,3,4-tetrahydroftalazínu, 5

Di-*tert*-butylester 1,4-dihydroftalazín-2,3-dikarboxylovej kyseliny, 4, (1,0 g, 3 mmol) sa rozpustí v MeOH (20 ml) a po kvapkách sa pridá SOCl<sub>2</sub> (0,5 ml). Po 72 hodinách miešania pri laboratórnej teplote sa za zníženého tlaku odstráni rozpúšťadlo za zisku 0,6 g požadovaného produktu ako bielej pevnej látky.

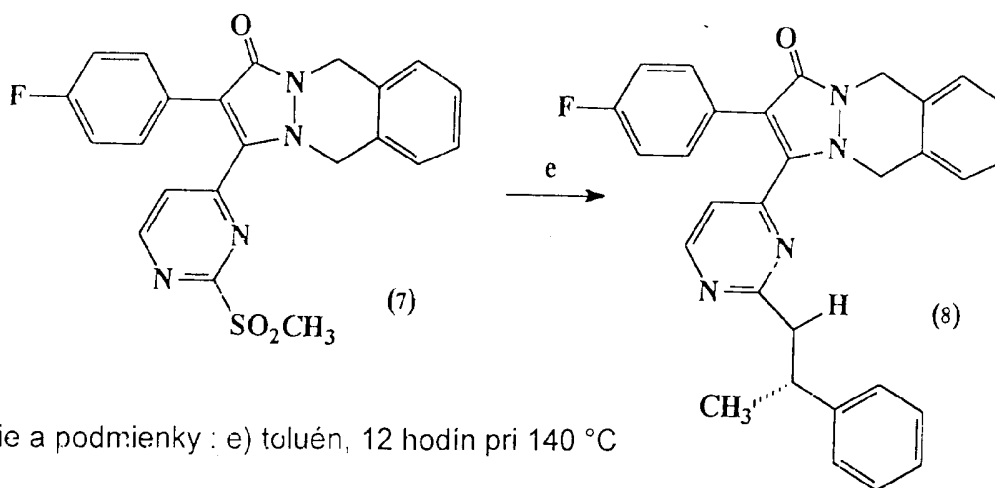
Nasledujúca schéma opisuje vznik štruktúry 3-pyrimidín-4-yl-5,10-dihydropyrazolo[1,2-*b*]ftalazín-1-ónu, a to pomocou reakčného kroku, ktorý kondenzuje medziprodukty 3 a 5. Výsledný medziprodukt sa potom prevedie na konečnú zlúčeninu, ktorá má vybranú skupinu R.



Reagencie a podmienky : c) pyridín, 16 hodín pod spätným tokom.



Reagencie a podmienky : d) OXONE® , THF/MeOH, 2 hodiny pri laboratórnej teplote.



Reagencie a podmienky : e) toluén, 12 hodín pri 140 °C

### Príklad 3

2-(4-Fluórfenyl)-3-[2-(S)-(1-fenyletylamino)pyrimidin-4-yl]-5,10-dihydropyrazolo[1,2-*b*]ftalazín-1-ón, 8

Príprava 1-(4-fluórfenyli)-3-(2-metylsulfanylpyrimidín-4-yl)-5,10-dihydropyrazolo[1,2-*b*]ftalazín-1-ónu, 6

K roztoku 1,2,3,4-tetrahydroftalazínu, 5, (0,3 g, 1,4 mmol) v pyridíne (5 ml) sa pridá metylester 2-(4-fluórfenyl)-3-(2-metylsulfanylpyrimidín-4-yl)-3-oxo-propiónovej kyseliny, 3, (0,4 g, 1,4 mmol). Potom sa reakčná zmes zahrieva 16 hodín pod spätným tokom. Za zníženého tlaku sa odparí rozpúšťadlo a výsledný odparok sa prečistí preparatívnou HPLC za zisku 0,2 g (45 % výt'azok) požadovaného produktu ako tmavej látky.

Príprava 2-(4-fluórfenyl)-3-(2-metánsulfonylpyrimidín-4-yl)-5,10-dihydropyrazolo[1,2-*b*]ftalazín-1-ónu, 7

K roztoku 1-(4-fluórfenyl)-3-(2-metylsulfanylpyrimidín-4-yl)-5-10-dihydropyrazolo [1,2-*b*]ftalazín-1-ónu, 6, (2,4 g, 6,8 mmol) v zmesi THF:MeOH (1:1,80 ml) sa po kvapkách pridá roztok OXON®u (16,8 g, 27,2 mmol) vo vode (80 ml). Po dvoch hodinách miešania pri laboratórnej teplote sa reakčná zmes zriedi vodným nasýteným

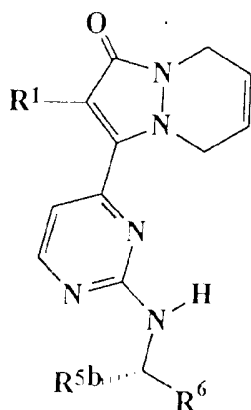


roztokom NaHCO<sub>3</sub> a trikrát extrahuje etylacetátom. Spojené organické fázy sa vysušia (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), sfiltrujú a skoncentrujú za zníženého tlaku a zisku 1,5 g (58 % výtazok) požadovaného produktu ako žltej pevnej látky.

Príprava 2-(4-fluórfenyl)-3-[2-(S)-(1-fenyletylamino)pyrimidin-4-yl]-5,10dihydropyrazolo [1,2-*b*]ftalazín-1-ónu. 8

2-(4-Fluórfenyl)-3-(2-metánsulfonylpyrimidin-4-yl)-5,10-dihydropyrazolo-[1,2-*b*]ftalazín-1-ón, 7, (0,9 g, 2,3 mmol) sa rozpustí v toluéne (18 ml) spoločne s (*S*)-(-)- $\alpha$ -methylbenzylaminom (10,5 ml, 81,6 mmol). Výsledná zmes sa zahrieva 12 hodín pri 140 °C, ochladí na laboratórnu teplotu a za zníženého tlaku sa odparí rozpúšťadlo. Výsledný odparok sa prečistí na silikagéli (EtOAc/hexány = 1 : 1) za zisku 0,8 g (80 % výtazok) žiadaného produktu ako červenej lepkavej pevnej látky.

Analógy zlúčenín kategórie II podľa predloženého vynálezu, ktoré sú schopné inhibovať uvoľňovanie prozápalových cytokínov, sa týkajú zlúčenín obsahujúcich štruktúru 5,8-dihydropyrazolo[1,2-*b*]pyridazín-1-ónu, kde skupiny R<sup>2a</sup> a R<sup>2b</sup> sa navzájom spoja za vzniku dvojitej väzby, pričom uvedená štruktúra má nasledujúci všeobecný vzorec



kde skupiny R<sup>1</sup>, R<sup>5b</sup> a R<sup>6</sup> sú opísané v Tabuľke II. Stereochemické usporiadanie skupiny R<sup>5b</sup> je konfiguráciou znázornenou pre prípad, keď skupiny R<sup>5b</sup> alebo R<sup>6</sup> nie sú vodík.

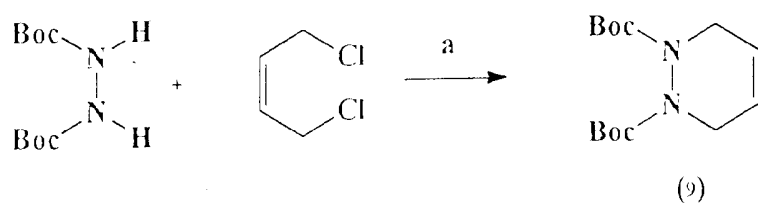
Tabuľka II

Číslo	R <sup>1</sup>	R <sup>5b</sup>	R <sup>6</sup>
61	4-fluórfenyl	H	fenyl
62	4-fluórfenyl	H	4-fluórfenyl

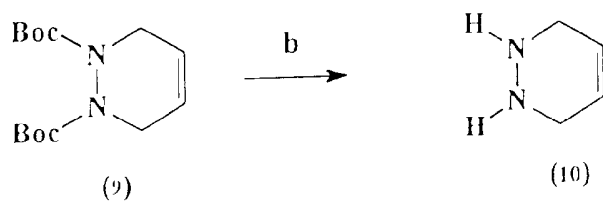
63	4-fluórfenyl	H	2-aminofenyl
64	4-fluórfenyl	H	2-metylfenyl
65	4-fluórfenyl	H	4-metylfenyl
66	4-fluórfenyl	H	4-metoxifenyl
67	4-fluórfenyl	H	4-(propánsulfonyl)fenyl
68	4-fluórfenyl	H	3-benzo[1.3]dioxol-5-yl
69	4-fluórfenyl	H	pyridín-2-yl
70	4-fluórfenyl	H	pyridín-3-yl
71	4-fluórfenyl	H	H
72	4-fluórfenyl	H	metyl
73	4-fluórfenyl	H	etyl
74	4-fluórfenyl	H	vinyl
75	4-fluórfenyl	H	cyklopropyl
76	4-fluórfenyl	H	cyklohexyl
77	4-fluórfenyl	H	metoxymetyl
78	4-fluórfenyl	H	metoxyetyl
79	4-fluórfenyl	H	1-hydroxy-1-metyletyl
80	4-fluórfenyl	H	-CO <sub>2</sub> H
81	4-fluórfenyl	metyl	fenyl
	4-fluórfenyl	metyl	4-fluórfenyl
83	4-fluórfenyl	metyl	2-aminofenyl
84	4-fluórfenyl	metyl	2-metylfenyl
85	4-fluórfenyl	metyl	4-metylfenyl
86	4-fluórfenyl	metyl	4-metoxifenyl
87	4-fluórfenyl	metyl	4-(propánsulfonyl)fenyl
88	4-fluórfenyl	metyl	3-benzo[1.3]dioxol-5-yl

89	4-fluórfenyl	metyl	pyridín-2-yl
90	4-fluórfenyl	metyl	pyridín-3-yl
91	4-fluórfenyl	metyl	H
92	4-fluórfenyl	metyl	metyl
93	4-fluórfenyl	metyl	etyl
94	4-fluórfenyl	metyl	vinyl
95	4-fluórfenyl	metyl	cyklopropyl
96	4-fluórfenyl	metyl	cyklohexyl
97	4-fluórfenyl	metyl	metoxymetyl
98	4-fluórfenyl	metyl	metoxyetyl
99	4-fluórfenyl	metyl	1 -hydroxy- 1 -metyetyl
100	4-fluórfenyl	metyl	-CO <sub>2</sub> H

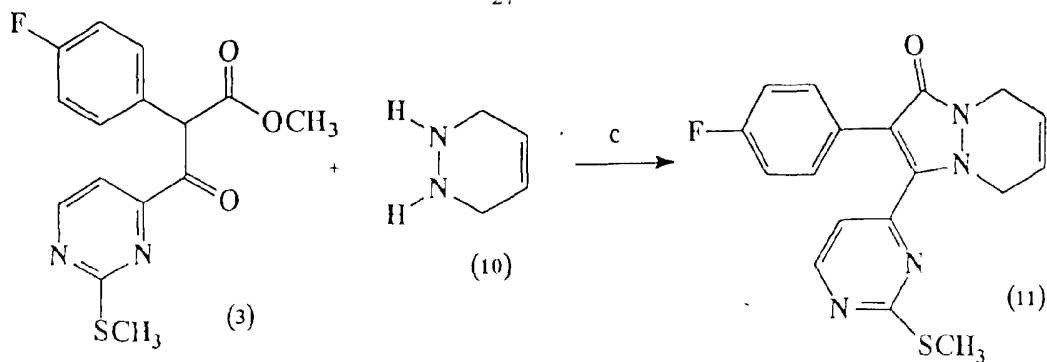
Zlúčeniny, ktoré obsahujú analógy zlúčenín kategórie II, je možné pripraviť nižšie opísanou syntézou znázornenou nasledujúcou schémou.



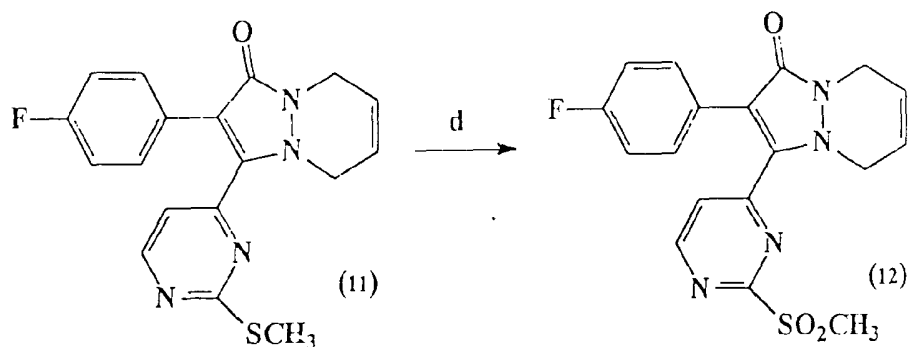
Reagencie a podmienky : a) NaH, DMF, 0 až 90 °C, 4 hodiny



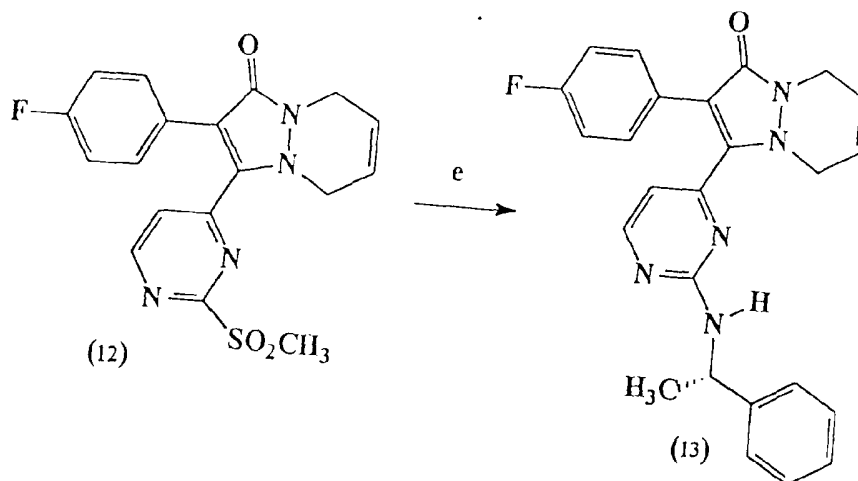
Reagencie a podmienky : b) SOCl<sub>2</sub>, MeOH, 0 °C, 17 hodín



Reagencie a podmienky : c) pyridín, 90 °C, 16 hodín.



Reagencie a podmienky : d) OXONE<sup>®</sup>, THF/MeOH/voda, 2 hodiny pri laboratórnej teplote



Reagencie a podmienky : e) (S)-(-)- $\alpha$ -metylbenzylamín, toluén, 12 hodín pri 140 °C.

#### Príklad 4

2-(4-Fluórfenyl)-3-[2-(1-fenyletylamino)pyrimidín-4-yl]-5,8-dihydropyrazolo[1,2-a]-pyridazín-1-ón, 13

Príprava di-*terc*-butylesteru 3,6-dihydropyridazín-1,2-dikarboxylovej kyseliny, 9

K roztoku di-*tert*-butylhydrazodiformiátu (18,6, 80,0 mmol) v DMF (220 ml) ochladeného na 0 °C sa po častiach pridá NaH (8,0 g 60 % suspenzie v minerálnom oleji, 200,0 mmol). Roztok sa nechá 45 minút za miešania ohriať na laboratórnu teplotu a k reakčnej zmesi sa po kvapkách pridá *cis*-1,4-dichlór-2-butén (8,4 ml, 80,0 mmol). Potom sa zmes zahrieva 4 hodiny pri 90 °C, ochladí sa na laboratórnu teplotu a mieša sa ďalších 15 hodín. Reakcia sa ukončí vliatím obsahu reakčnej nádoby do ľadovej vody. Výsledná fáza sa extrahuje éterom, spojené organické fázy sa premyjú vodným nasýteným roztokom NaHCO<sub>3</sub>, vysušia, sfiltrujú a za zníženého tlaku skoncentrujú. Získaný surový produkt sa vnesie do hexánu a výsledná pevná látka sa oddelí filtráciou za zisku 24 g požadovaného produktu ako bieleho prášku.

#### Príprava 1,2,3,4-tetrahydropyridazínu, 10

K roztoku di-*tert*-butylesteru 3,6-dihydropyridazín-1,2-dikarboxylovej kyseliny, 9, (10,0 g, 35,2 mmol) v MeOH (140 ml) sa pri 0 °C po kvapkách pridá SOCl<sub>2</sub> (22,0 ml). Po postupnom ohriatí na laboratórnu teplotu a 17 hodinách miešania sa za zníženého tlaku odparí rozpúšťadlo a získa sa tmavá pevná látka. Vyizolovaná pevná látka sa potom rozpustí v MeOH (10 ml) a zriedi éterom (250 ml). Výsledná biela pevná látka sa oddelí filtráciou za zisku 4,3 g (79 % výtťažok) požadovaného produktu ako dihydrochloridovej soli.

#### Príprava 2-(4-fluórfenyl)-3-(2-metylsulfanylpyrimidín-4-yl)-2,3,5,8-tetrahydropyrazolo-[1,2-*a*]pyridazín-1-ónu, 11

K roztoku 1,2,3,4-tetrahydropyridazínu, 5, (5,4 g, 34,2 mmol) v pyridíne (100 ml) sa pridá metylester 2-(4-fluórfenyl)-3-(2-metylsulfanylpyrimidín-4-yl)-3-oxopropiónovej kyseliny, 3, (7,3 g, 22,8 mmol). Reakčná zmes sa 16 hodín zahrieva na 90 °C. Potom sa za zníženého tlaku odparí rozpúšťadlo a výsledný odparok sa prečistí na silikagéli (100 % EtOAc) za zisku 3,5 g (43 % výtťažok) požadovaného produktu ako žltej pevnej látky.

#### Príprava 2-(4-fluórfenyl)-3-(2-metánsulfonylpyrimidín-4-yl)-2,3,5,8-tetrahydropyrazolo-[1,2-*a*]pyridazín-1-ónu, 12

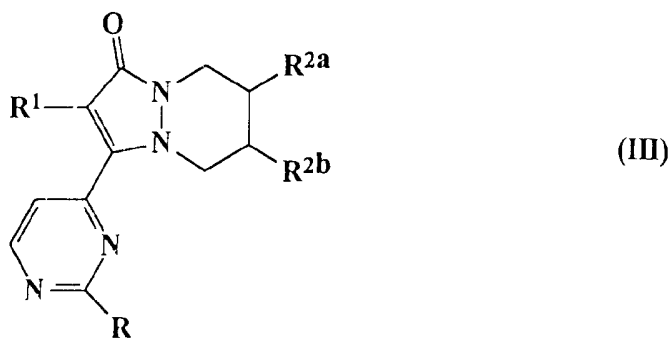
K roztoku 2-(4-fluórfenyl)-3-(2-metylsulfanylpyrimidín-4-yl)-2,3,5,8-tetrahydropyrazolo[1,2-*a*]pyridazín-1-ónu, 11, (2,4 g, 6,8 mmol) v zmesi THF:MeOH (1:1, 80 ml) sa po kvapkách pridá roztok OXON<sup>®</sup>u (16,8 g, 27,2 mmol) vo vode (80 ml). Po dvojhodinovom

miešani pri laboratórnej teplote sa reakčná zmes zriedi vodným nasýteným roztokom NaHCO<sub>3</sub> a extrahuje EtOAc (trikrát). Spojené organické fázy sa vysušia, odfiltrujú a skoncentrujú za zníženého tlaku za zisku 1,5 g (58 % výtťažok) požadovaného produktu ako žltej pevnej látky.

Príprava 2-(4-fluórfenyl)-3-[2-(1-(*S*)-fenyletylamino)pyrimidín-4-yl]-5,8-dihydropyrazolo[1,2-*a*]pyridazín-1-ónu, 13

2-(4-Fluórfenyl)-3-(2-metánsulfonylpyrimidín-4-yl)-2,3,5,8-tetrahydropyrazolo[1,2-*a*]pyridazín-1-ón. 12, (0,9 g, 2,3 mmol) sa rozpustí v toluéne (18 ml) a pridá sa (*S*)-(-)- $\alpha$ -metylbenzylamin (10,5 ml, 81,6 mmol). Výsledná zmes sa zahrieva 12 hodín pri 140 °C, ochladí a za zníženého tlaku sa odparí rozpúšťadlo. Výsledný surový produkt sa prečistí na silikagéli (EtOAc/hexány=1:1) za zisku 0,8 g (80 % výtťažok) požadovaného produktu ako červenej lepkavej pevnej látky.

Analógy zlúčenín kategórie II podľa predloženého vynálezu, ktoré sú schopné inihibovať uvoľňovanie prozápalových cytokínov, sa týkajú zlúčenín obsahujúcich štruktúru 5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[1,2-*a*]-pyridazín-1-ónu všeobecného vzorca III



kde skupiny R, R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup> a R<sup>2b</sup> sú opísané v Tabuľke III.

Tabuľka III

Číslo	R <sup>1</sup>	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R
101	4-fluórfenyl	H	-OH	1-( <i>S</i> )-fenyletylamino
102	4-fluórfenyl	H	-OH	1-( <i>S</i> )-(4-fluórfenyl)etylamino
103	4-fluórfenyl	H	-OH	1-( <i>S</i> )-(2-aminofenyl)etylamino

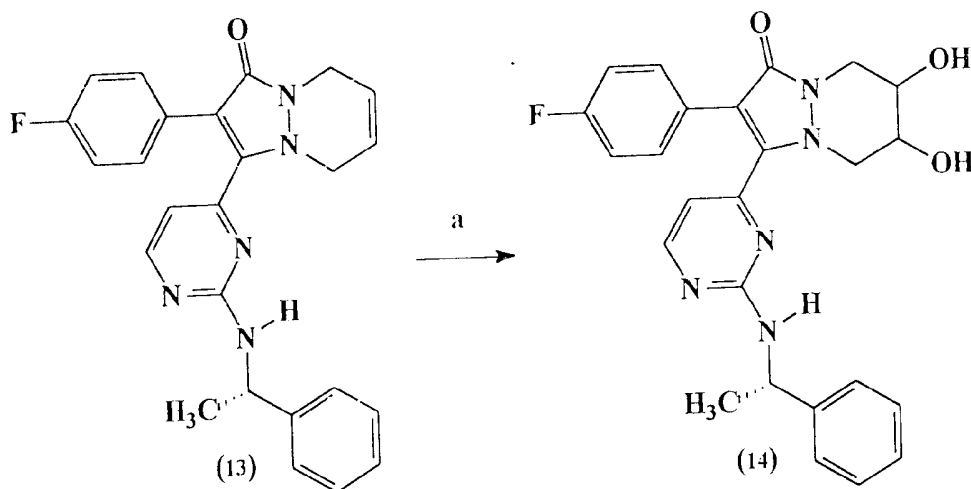
104	4-fluórfenyl	H	-OH	1 -(S)-(2-metylfenyl)etylamino
105	4-fluórfenyl	H	-OH	1 -(S)-(4-metylfenyl)etylamino
106	4-fluórfenyl	H	-OH	1 -(S)-(4-metoxifenyl)etylamino
107	4-fluórfenyl	H	-OH	1-(S)-(4-propánsulfonylfenyl)etylamino
108	4-fluórfenyl	H	-OH	1-(S)-(3-benzo[1,3]dioxol-5-yl)etylamino
109	4-fluórfenyl	H	-OH	1 -(S)-(pyridín-2-yl)etylamino
110	4-fluórfenyl	H	-OH	1 -(S)-(pyridín-3-yl)etylamino
111	4-fluórfenyl	H	-OH	metylamino
112	4-fluórfenyl	H	-OH	etylamino
113	4-fluórfenyl	H	-OH	propylamino
114	4-fluórfenyl	H	-OH	cyklopropylamino
115	4-fluórfenyl	H	-OH	cyklopropylmetylamino
116	4-fluórfenyl	H	-OH	<i>tert</i> -butylamino
117	4-fluórfenyl	H	-OH	1 -(S)-(cyklopropyl)etylamino
118	4-fluórfenyl	H	-OH	1-(S)-(cyklopropylmetyl)etylamino
119	4-fluórfenyl	H	-OH	1 -(R)-(α)-(karboxy)benzylamino
120	4-fluórfenyl	H	-OH	1 -(S)-(α)-(metyl)benzylamino
121	4-fluórfenyl	-OH	-OH	1 -(S)-fenyletylamino
122	4-fluórfenyl	-OH	-OH	1 -(S)-(4-fluórfenyl)etylamino
123	4-fluórfenyl	-OH	-OH	1 -(S)-(2-aminofenyl)etylamino
124	4-fluórfenyl	-OH	-OH	1 -(S)-(2-metylfenyl)etylamino
125	4-fluórfenyl	-OH	-OH	1 -(S)-(4-metylfenyl)etylamino
126	4-fluórfenyl	-OH	-OH	1-(S)-(4-metoxifenyl)etylamino
127	4-fluórfenyl	-OH	-OH	1-(S)-(4-propánsulfonylfenyl)etylamino
128	4-fluórfenyl	-OH	-OH	1 -(S)-(3-benzo[1,3]dioxol-5-yl)etylamino

129	4-fluórfenyl	-OH	-OH	1 -(S)-(pyridin-2-yl)etylamino
130	4-fluórfenyl	-OH	-OH	1 -(S)-(pyridín-3-yl)etylamino
131	4-fluórfenyl	-OH	-OH	metylamino
132	4-fluórfenyl	-OH	-OH	etylamino
133	4-fluórfenyl	-OH	-OH	propylamino
134	4-fluórfenyl	-OH	-OH	cyklopropylamino
135	4-fluórfenyl	-OH	-OH	cyklopropylmetylamino
136	4-fluórfenyl	-OH	-OH	<i>tert</i> -butylamino
137	4-fluórfenyl	-OH	-OH	1 -(S)-(cyklopropyl)etylamino
138	4-fluórfenyl	-OH	-OH	1-(S)-(cyklopropylmetyl)etylamino
139	4-fluórfenyl	-OH	-OH	1 -(R)-(α)-(karboxy)benzylamino
140	4-fluórfenyl	-OH	-OH	1 -(S)-(α)-(metyl)benzylamino
141	4-fluórfenyl	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	1 -(S)-fenyletylamino
142	4-fluórfenyl	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	1 -(S)-(4-fluórfenyl)etylamino
143	4-fluórfenyl	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	1 -(S)-(2-aminofenyl)etylamino
144	4-fluórfenyl	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	1 -(S)-(2-metylfenyl)etylamino
145	4-fluórfenyl	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	1 -(S)-(4-metylfenyl)etylamino
146	4-fluórfenyl	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	1 -(S)-(4-metoxifenyl)etylamino
147	4-fluórfenyl	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	1-(S)-(4-propánsulfonylfenyl)etylamino
148	4-fluórfenyl	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	1 -(S)-(3-benzo[1,3]dioxol-5-yl)etylamino
149	4-fluórfenyl	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	1 -(S)-(pyridín-2-yl)etylamino
150	4-fluórfenyl	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	1 -(S)-(pyridín-3-yl)etylamino
151	4-fluórfenyl	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	metylamino
152	4-fluórfenyl	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	etylamino
153	4-fluórfenyl	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	propylamino



154	4-fluórfenyl	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	cyklopropylamino
155	4-fluórfenyl	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	cyklopropylmetylamo
156	4-fluórfenyl	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	<i>tert</i> -butylamino
157	4-fluórfenyl	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	1-( <i>S</i> )-(cyklopropyl)etylamo
158	4-fluórfenyl	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	1-( <i>S</i> )-(cyklopropylmetyl)etylamo
159	4-fluórfenyl	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	1-( <i>R</i> )-(α)-(karboxy)benzylamo
160	4-fluórfenyl	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	1-( <i>S</i> )-(α)-(metyl)benzylamo

V druhom prípade zlúčenín kategórie II je možné tieto medziprodukty, ako je zlúčenina 13, využiť na prípravu analógov uvedených v tabuľke IV, napríklad zlúčeniny 14.



Reagencie a podmienky: a) OsO<sub>4</sub>, K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>, *tert*-BuOH:H<sub>2</sub>O, 12 hodín pri laboratórnej teplote.

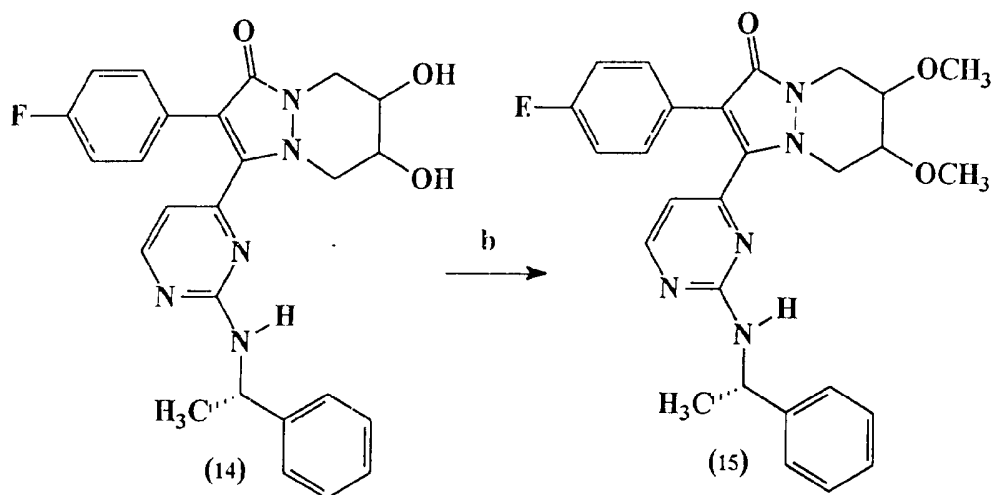
#### Príklad 5

2-(4-Fluórfenyl)-6,7-dihydroxy-3-[2-(1-fenyletylamino)pyrimidin-4-yl]-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[1,2-*a*]pyridazin-ón, 14

Príprava 2-(4-fluórfenyl)-6,7-dihydroxy-3-[2-(1-fenyletylamino)pyrimidin-4-yl]-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[1,2-*a*]pyridazin-1-ónu, 14

K roztoku 2-(4-fluórfenyl)-3-[2-1(fenyletylamino)pyrimidín-4-yl]-5,8-dihydropyrazolo[1,2-*a*]pyridazín-1-ónu, 13, (0,8 g, 1,88 mmol) v zmesi *tert*-BuOH:H<sub>2</sub>O (1:1, 24 ml) sa pridá K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> (1,9 g, 5,64 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,8 g, 5,6 mmol). Výsledná zmes sa mieša 12 hodín pri laboratórnej teplote. Reakcia sa zastaví pridaním vodného nasýteného roztoku KHSO<sub>4</sub>(10 ml). Vodná fáza sa extrahuje EtOAc (trikrát) a spojené organické fázy sa vysušia, odfiltrujú a za zníženého tlaku skoncentrujú. Výsledný surový produkt sa prečistí na silikagéli (100 % EtOAc) za zisku 0,4 g (48 % výtťažok) požadovaného produktu.

Navyše zlúčeninu, ako je zlúčenina 14, je možné využiť ako medziprodukt pre ďalšie analógy, napríklad zlúčeninu 15



Reagencie a podmienky : b) NaH, CH<sub>3</sub>I, toluén, 62 hodín pri laboratórnej teplote

#### Príklad 6

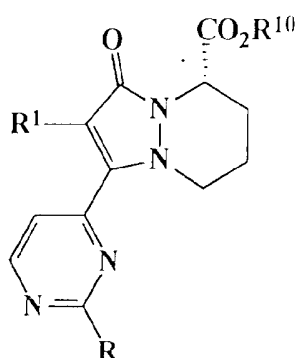
2-(4-Fluórfenyl)-6,7-dimetoxy-3-[2-(1-(*S*)-fenyletylamino)pyrimidín-4-yl]-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[1,2-*a*]pyridazín-1-ón, 15

Príprava 2-(4-fluórfenyl)-6,7-dimetoxy-3-[2-(1-(*S*)-fenyletylamino)pyrimidín-4-yl]-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[1,2-*a*]pyridazín-1-ónu, 15

K roztoku 2-(4-fluórfenyl)-6,7-dihydroxy-3-[2-(1-fenyletylamino)pyrimidín-4-yl]-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[1,2-*a*]pyridazín-1-ónu, 14 (0,42 g, 0,91 mmol) v THF (2 ml) sa pridá NaH (0,09 g, 2,30 mmol). Po jednoodinovom miešaní pri laboratórnej teplote sa do reakčnej zmesi po kvapkách pridá metyljodid (0,14 g, 2,30 mmol). Po 62 hodinách

miešania pri laboratórnej teplote sa zmes za zníženého tlaku skonzentruje, rozpusti v EtOAc a premyje vodným nasýteným roztokom NaHCO<sub>3</sub>. Organická fáza sa vysuší, odfiltruje, skonzentruje za zníženého tlaku a výsledný odparok sa prečistí na silikagéli (100 % EtOAc) za zisku 0,07 g (16 % výtťažok) požadovaného produktu ako žltej pevnej látky.

V prvom aspekte sa analógy zlúčenín kategórie III podľa predloženého vynálezu, ktoré sú schopné inhibovať uvoľňovanie zápalových cytokínov, týkajú zlúčenín obsahujúcich štruktúru 5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[1,2-a]-pyridazín-1-ónu všeobecného vzorca



kde skupina R obsahuje éter. Skupiny R, R<sup>1</sup> a R<sup>10</sup> sú opísané nižšie v Tabuľke IV a analógy majú vyznačené stereochemické usporiadanie.

Tabuľka IV

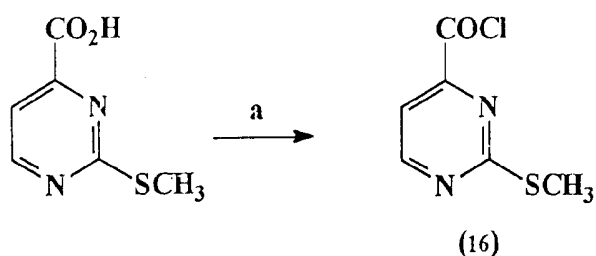
Číslo	R <sup>10</sup>	R <sup>1</sup>	R
61	H	4-fluórfenyl	fenoxy
62	H	4-fluórfenyl	2-fluórfenoxy
63	H	4-fluórfenyl	3-fluórfenoxy
64	H	4-fluórfenyl	4-fluórfenoxy
65	H	4-fluórfenyl	2,6-difluórfenoxy
66	H	4-fluórfenyl	2-kyanofenoxy
67	H	4-fluórfenyl	3-kyanofenoxy
68	H	4-fluórfenyl	2-trifluórmetylfenoxy

69	H	4-fluórfenyl	4-trifluórmetylfenoxy
70	H	4-fluórfenyl	2-metylfenoxy
71	H	4-fluórfenyl	4-metylfenoxy
72	H	4-fluórfenyl	2,4-dimetylfenoxy
73	H	4-fluórfenyl	3-N-acetylamínofenoxy
74	H	4-fluórfenyl	2-metoxifenoxy
75	H	4-fluórfenyl	4-metoxifenoxy
76	H	4-fluórfenyl	3-benzo[1.3]dioxol-5-yl
77	metyl	4-fluórfenyl	fenoxy
78	metyl	4-fluórfenyl	2-fluórfenoxy
79	metyl	4-fluórfenyl	3-fluórfenoxy
80	metyl	4-fluórfenyl	4-fluórfenoxy
81	metyl	4-fluórfenyl	2,6-difluórfenoxy
82	metyl	4-fluórfenyl	2-kyanofenoxy
83	metyl	4-fluórfenyl	3-kyanofenoxy
84	metyl	4-fluórfenyl	2-trifluórmetylfenoxy
85	metyl	4-fluórfenyl	4-trifluórmetylfenoxy
86	metyl	4-fluórfenyl	2-metylfenoxy
87	metyl	4-fluórfenyl	4-metylfenoxy
88	metyl	4-fluórfenyl	2,4-dimetylfenoxy
89	metyl	4-fluórfenyl	3-N-acetylamínofenoxy
90	metyl	4-fluórfenyl	2-metoxifenoxy
91	metyl	4-fluórfenyl	4-metoxifenoxy
92	metyl	4-fluórfenyl	3-benzo[1.3]dioxol-5-yl
93	H	4-chlórfenyl	fenoxy

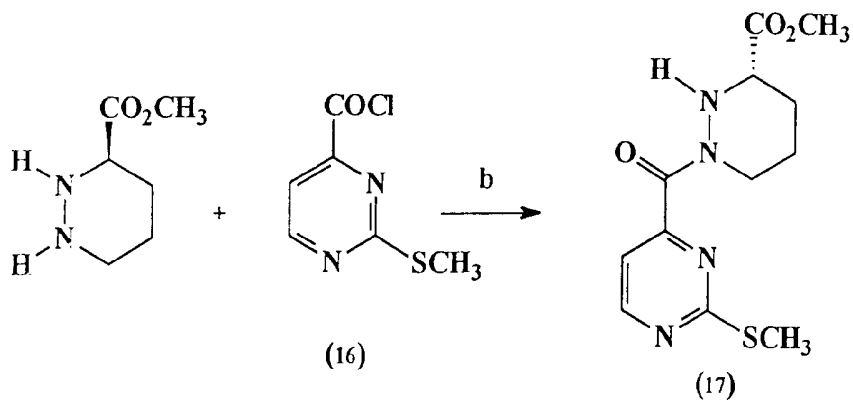
94	H	4-chlórfeńyl	2-fluórfeńoxy
95	H	4-chlórfeńyl	3-fluórfeńoxy
96	H	4-chlórfeńyl	4-fluórfeńoxy
97	H	4-chlórfeńyl	2,6-difluórfeńoxy
98	H	4-chlórfeńyl	2-kyanofeńoxy
99	H	4-chlórfeńyl	3-kyanofeńoxy
100	H	4-chlórfeńyl	2 -trifluórmetylfenoxý
101	H	4-chlórfeńyl	4-trifluórmetylfenoxý
102	H	4-chlórfeńyl	2-metylfenoxý
103	H	4-chlórfeńyl	4-metylfenoxý
104	H	4-chlórfeńyl	2,4-dimetylfenoxý
105	H	4-chlórfeńyl	3 -N-acetylamínofeńoxy
106	H	4-chlórfeńyl	2-metoxýfeńoxy
107	H	4-chlórfeńyl	4-metoxýfeńoxy
108	H	4-chlórfeńyl	3-benzo[1,3]dioxol-5-yl
109	metyl	4-chlórfeńyl	feńoxy
110	metyl	4-chlórfeńyl	2-fluórfeńoxy
111	metyl	4-chlórfeńyl	3-fluórfeńoxy
112	metyl	4-chlórfeńyl	4-fluórfeńoxy
113	metyl	4-chlórfeńyl	2,6-difluórfeńoxy
114	metyl	4-chlórfeńyl	2 -kyanofeńoxy
115	metyl	4-chlórfeńyl	3-kyanofeńoxy
116	metyl	4-chlórfeńyl	2-trifluórmetylfenoxý
117	metyl	4-chlórfeńyl	4-trifluórmetylfenoxý
118	metyl	4-chlórfeńyl	2-metylfenoxý
119	metyl	4-chlórfeńyl	4-metylfenoxý

120	metyl	4-chlórľfenyl	2,4-dimetylľfenoxý
121	metyl	4-chlórľfenyl	3-N-acetylaminofenoxý
122	metyl	4-chlórľfenyl	2-metoxýľfenoxý
123	metyl	4-chlórľfenyl	4-metoxýľfenoxý
124	metyl	4-chlórľfenyl	3-benzo[1,3]dioxol-5-yl

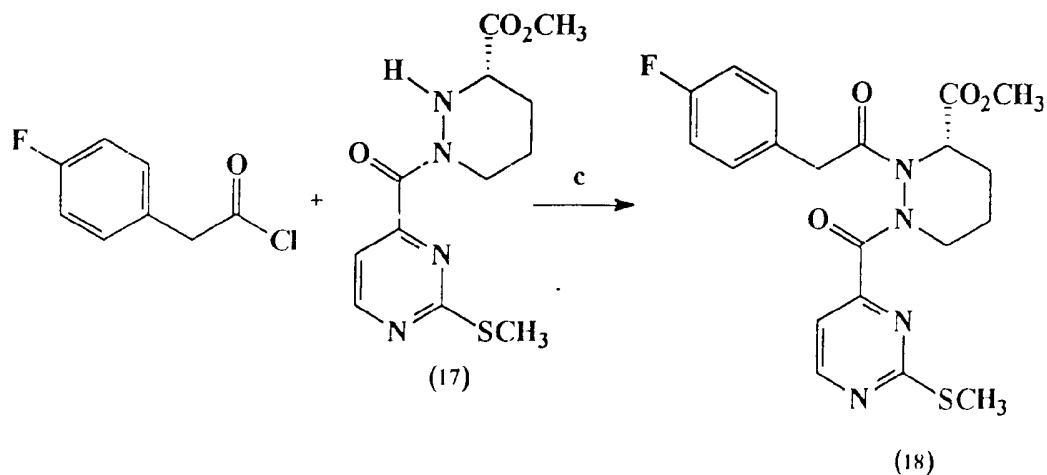
Zľučeny, ktoré obsahujú analógy prvého aspektu zľučení kategórie III, je možné pripraviť syntézou opísanou nižšie v nasledujúcej schéme.



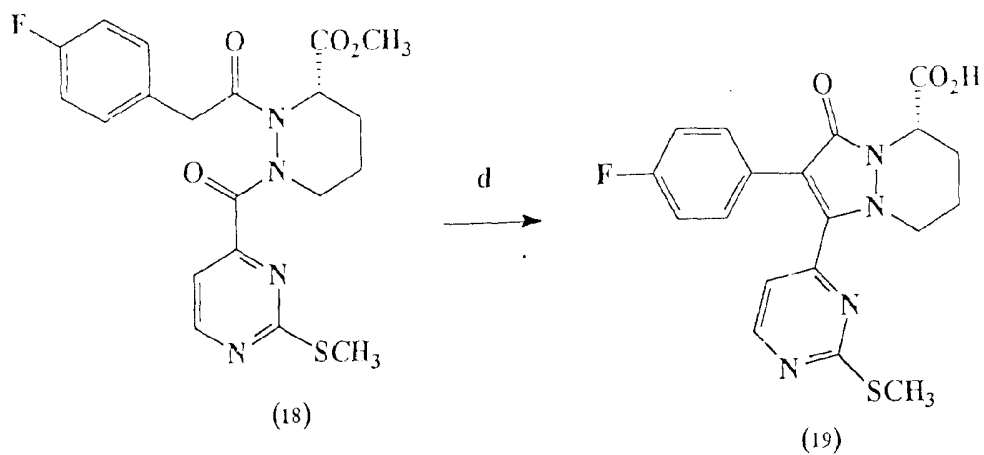
Reagencie a podmienky : a)  $C_2O_2Cl_2$ ,  $CH_2Cl_2$ , 18 hodín pri laboratórnej teplote.



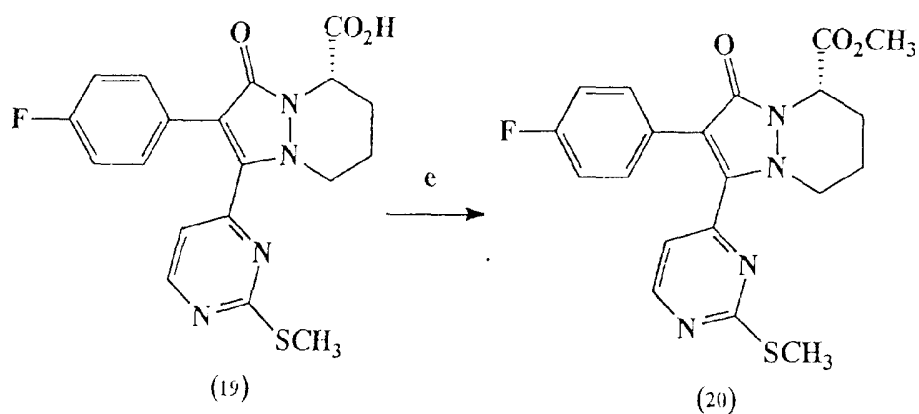
Reagencie a podmienky : b)  $CH_2Cl_2$ , 3 hodiny pri laboratórnej teplote.



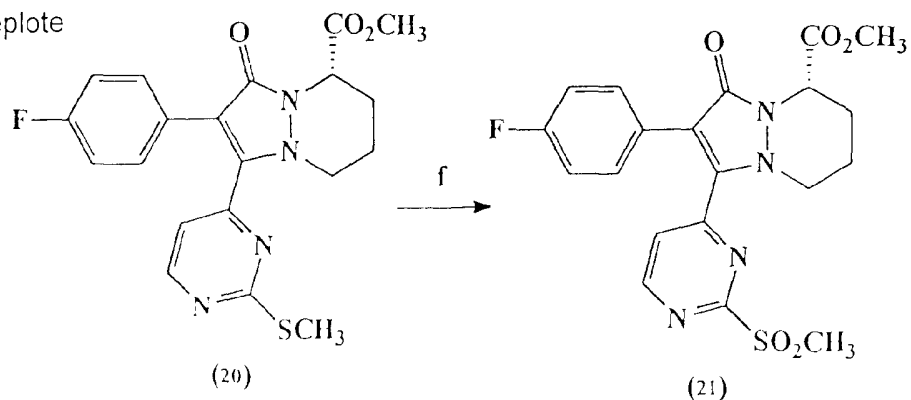
Reagencie a podmienky : c) TEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 18 hodín pri laboratórnej teplote.



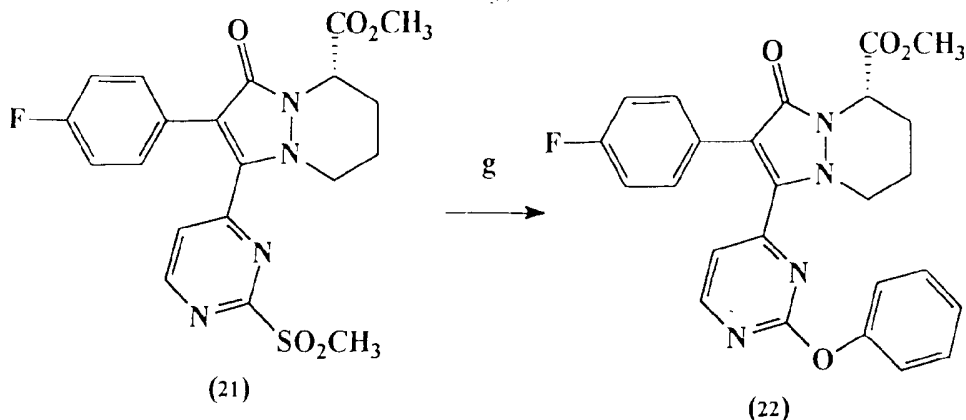
Reagencie a podmienky : d) NaOH, MeOH, 20 minút pri laboratórnej teplote



Reagencie a podmienky : e) TMS-CHN<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 20 minút pri laboratórnej teplote



Reagencie a podmienky : f) OXONE<sup>®</sup>, THF/MeOH, 4 hodiny pri laboratórnej teplote.



Reagencie a podmienky: g) fenol, NaH, THF, 1 hodinu pri laboratórnej teplote.

#### Príklad 7

Metylester 2-(4-fluórfenyl)-3-oxo-1-(3-fenoxyfenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrazolo-[1,2-a]pyridazín-5-karboxylovej kyseliny, 22

#### Príprava 2-metylsulfanylpurimidín-4-karbonylchloridu, 16

K roztoku 2-metylsulfanylpurimidín-4-karboxylovej kyseliny (20 g, 117,7 mmol) v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) sa pridá oxalylchlorid (17,2 g, 197 mmol) a DMF (20 kvapiek). Reakčný roztok sa mieša 18 hodín pri laboratórnej teplote, potom sa za zníženého tlaku odstráni rozpúšťadlo za zisku 21,2 g (95 % výťažok) požadovaného produktu ako tmavej zelenej pevnej látky.

#### Príprava metylesteru 1-(metylsulfanylpurimidín-4-karbonyl)hexahydro-pyridazín-3-karboxylovej kyseliny, 17

K roztoku metylesteru hexahydro-pyridazín-3-karboxylovej kyseliny (1,5 g, 8,3 mmol) v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80 ml) sa pridá 2-metylsulfanylpurimidín-4-karbonylchlorid, 16 (1,41 g, 7,5 mmol) a trietylamin (1,2 ml, 8,3 mmol). Zmes sa mieša 3 hodiny pri laboratórnej teplote. Reakčný roztok sa potom zriedi 1M HCl (100 ml) a organická fáza sa zdekantuje. Vodná fáza sa extrahuje ďalším rozpúšťadlom a organické vrstvy sa spoja, vysušia a za zníženého tlaku skoncentrujú. Surový produkt sa prečistí na silikagéli (etylacetát/hexán=1:1) za zisku 0,9 g (36 % výťažok) požadovaného produktu ako žltej pevnej látky.

#### Príprava metylesteru 2-(4-fluórbenzoyl)-1-(2-metylsulfanylpurimidín-4-karbonyl)hexahydro-pyridazín-3-karboxylovej kyseliny, 18

K roztoku metylesteru 1-(metylsulfanylpurimidín-4-karbonyl)hexahydro-pyrida-



zín-3-karboxylovej kyseliny, 17, (0,9 g, 3 mmol) v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80 ml) sa pridá 4-fluórfenylacetylchlorid (0,63 ml, 4,6 mmol) a trietylamín (0,55 ml, 3,6 mmol). Reakčný roztok sa mieša 18 hodín pri laboratórnej teplote a potom sa zriedi 1M HCl (50 ml) a organická vrstva sa zdekantuje. Organická fáza sa extrahuje ďalším rozpúšťadlom, potom sa organické vrstvy spoja, vysušia a skoncentrujú za zníženého tlaku za zisku surového produktu. Surový materiál sa prečistí na silikagéli (etylacetát/hexán=1:1) za zisku 1,15 g (89 % výtťažok) požadovaného produktu ako žltej pevnej látky.

Príprava 2-(4-fluórfenyl)-1-(3-metylsulfanylpyrimidín-4-yl)-3-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrazolo[1,2-a]pyridazín-5-karboxylovej kyseliny, 19

K roztoku metylesteru 2-(4-fluórbenzylol)-1-(2-metylsulfanylpyrimidín-4-karbonyl)hexahydro-pyridazín-3-karboxylovej kyseliny, 18, (1,13 g, 2,62 mmol) v metanole (40 ml) sa pridá NaOH (1,26 g, 31,4 mmol). Reakčná zmes sa mieša 20 minút pri laboratórnej teplote a potom sa zriedi 1M HCl (50ml). Roztok sa extrahuje etylacetátom (3x250 ml), organické vrstvy sa spoja, vysušia a za zníženého tlaku skoncentrujú za zisku 0,83 g (79 % výtťažok) oleja, ktorý sa použije bez ďalšieho prečistenia.

Príprava metylesteru 2-(4-fluórfenyl)-1-(3-metylsulfanylpyrimidín-4-yl)-3-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrazolo[1,2-a]pyridazín-5-karboxylovej kyseliny, 20

K roztoku 2-(4-fluórfenyl)-1-(3-metylsulfanylphenyl)-3-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrazolo[1,2-a]pyridazín-5-karboxylovej kyseliny, 19, (0,83 g, 2,1 mmol) v metylénchloride (50 ml) sa pridá trimetylsilyldiazometán (1,5 ml 2M roztoku v hexáne, 3 mmol). Reakčná zmes sa mieša 20 minút pri laboratórnej teplote, potom sa za zníženého tlaku skoncentruje za zisku surového produktu ako oleja, ktorý sa prečistí na silikagéli (hexán/etylacetát = 1 : 4) za zisku 0,51 g (59 % výtťažok) požadovaného produktu ako žltej penovej látky.

Príprava metylesteru 2-(4-fluórfenyl)-1-(metánsulfonylpyrimidín-4-yl)-3-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrazolo[1,2-a]pyridazín-5-karboxylovej kyseliny, 21

Miešaný roztok prípravku metylesteru 2-(4-fluórfenyl)-1-(3-metylsulfanylphenyl)-3-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrazolo[1,2-a]pyridazín-5-karboxylovej kyseliny, 20, (0,51 g, 1,23 mmol) v metanole (30 ml) sa ochladí na 0 °C. Oxone<sup>®</sup> (2,27 g, 3,7 mmol) sa

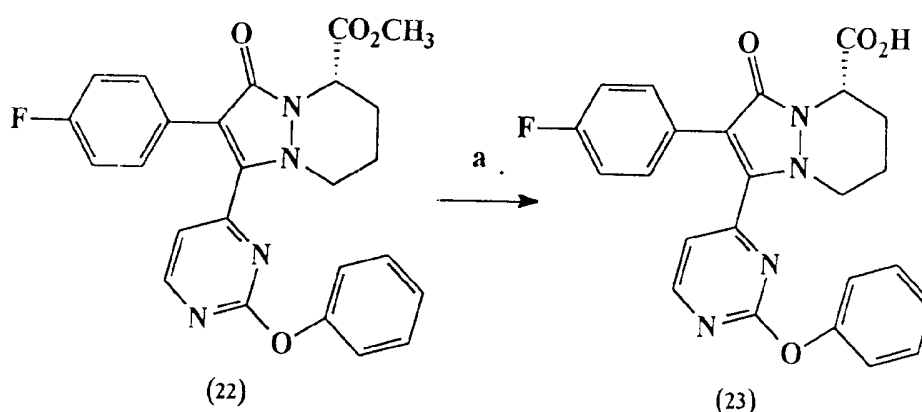
rozpustí vo vode (30 ml) a počas 1 hodiny sa po kvapkách pridá k reakčnému roztoku. Roztok sa ohreje na laboratórnu teplotu a mieša sa celkom 3 ďalšie hodiny. Potom sa pridá NaHCO<sub>3</sub> (nasýtený roztok), až je pH asi 7. Reakčný roztok sa potom niekoľkokrát extrahuje etylacetátom, organické fázy sa spoja, vysušia a za zníženého tlaku skoncentrujú za zisku 0,5 g (91 % výtazok) požadovaného produktu ako žltej penovej látky.

Príprava metylesteru 2-(4-fluórfenyli)-1-(2-fenoxypyrimidín-4-yl)-3-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrazolo[1,2-a]pyridazín-5-karboxylovej kyseliny, 22

K roztoku metylesteru 2-(4-fluórfenyli)-1-(3-metánsulfonylpyrimidín-4-yl)-3-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrazolo[1,2-a]pyridazín-5-karboxylovej kyseliny, 21, (0,033 g, 0,074 mmol) v THF (3 ml) sa pridá fenol a NaH (0,009 g, 0,22 mmol). Reakčná zmes sa mieša 1 hodinu pri laboratórnej teplote. Reakcia sa zastaví prídavkom 1M HCl (20 ml) a roztok sa extrahuje etyacetátom (3 x 25 ml). Organické fázy sa spoja, premyjú soľankou, vysušia a za zníženého tlaku skoncentrujú za zisku surového produktu, ktorý sa prečistí na silikagéli (hexány/etylacetát = 1:3) za zisku 0,012 (35 % výtazok) požadovaného produktu ako bielej pevnej látky.

<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,64 (d=4,6 Hz 1H), 7,59 až 7,63 (m, 2 H), 7,40 až 7,45 (m, 3 H), 7,28 až 7,30 (m, 1 H), 7,18 (d, J=8,4 Hz, 2 H), 7m,036 až 7,08 (m, 2 H), 4,50 až 4,56 (m, 1 H), 3,99 až 4,04 (m, 1 H), 3,86 (s, 1 H), 3,01 až 3,10 (m, 1 H), 2,33 až 2,41 (m, 1 H), 1,86 (široký s, 2 H), 1,64 (široký s, 3 H), ESI/MS : 462(M+H).

Nasledujúcim postupom je možné vytvoriť ďalšie zlúčeniny kategórie III.



Reagencie a podmienky : a) LiOH, MeOH/voda, 3 hodiny pri laboratórnej teplote.

Príklad 8

Príprava 2-(4-fluórfenyl)-1-(2-fenoxypyrimidin-4-yl)-3-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrazolo[1,2-a]pyridazin-5-karboxylovej kyseliny, 23

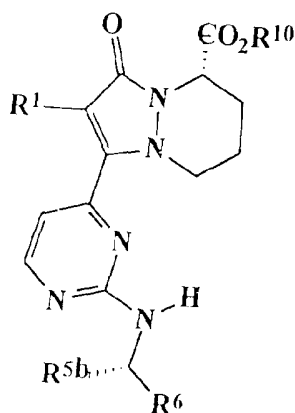
K roztoku metylesteru 2-(4-fluórfenyl)-1-(2-fenoxypyrimidin-4-yl)-3-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrazolo[1,2-a]pyridazin-5-karboxylovej kyseliny, 22, (0,02 g, 0,0143 mmol) v metanole (1 ml) a vode (1 ml) sa pridá LiOH (0,016 g, 0,65 mmol). Reakčný roztok sa mieša 3 hodiny pri laboratórnej teplote, potom sa reakcia zastaví prídavkom 1M HCl (20 ml). Reakčný roztok sa extrahuje etylacetátom (3 x 50 ml), organické vrstvy sa spoja, premyjú soľankou, vysušia a za zníženého tlaku skoncentrujú za zisku 0,012 g (63 % výťažok) požadovaného produktu ako žltej pevnej látky.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,45 (dd,  $J=4,6$ , 2,1 Hz, 1 H), 7,14 až 7,44 (m, 7 H), 6,84 až 6,95 (m, 3 H), 4,93 (dd,  $J=11,7$ , 9,3 Hz, 1 H), 4,23 (široký d,  $J=12,9$  Hz, 1 H), 3,04 až 3,11 (m, 1H), 2,46 až 2,52 (m, 2 H), 1,71 až 1,93 (m, 2 H), APCI/MS: 447 (M+H).

2-(4-Fluórfenyl)-1-[2-(4-fluórfenoxy)pyrimidin-4-yl]-3-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrazolo[1,2-a]pyridazin-5-karboxylová kyselina:

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,50(d,  $J=5,1$  Hz, 1 H), 7,36 (dd,  $J=8,7$ , 5,4 Hz, 2 H), 7,20 až 7,31 (m, 4 H), 7,02 (t,  $J=8,7$  Hz, 2 H), 6,97 (d,  $J=5,1$  Hz, 1 H), 5,23 až 5,25 (m, 1 H), 4,24 (d,  $J=11,4$  Hz, 1 H), 3,74 (s, 3H), 2,94 až 2,99 (m, 1 H), 2,54 až 2,59 (m, 1 H), 1,82 až 2,00 (m, 3 H), ESI/MS : 479 (M+H).

Druhý prípad analógov kategórie podľa predloženého vynálezu, ktoré sú schopné inhibovať uvoľňovanie prozápalových cytokínov, sa týka zlúčenín obsahujúcich štruktúru 5,6,7,8-tetrahydropyrazodolo[1,2-a]pyridazin-1-ónu vzorca



kde skupiny R sú amíny vzorca  $-\text{NH}(\text{CHR}^{5b})\text{R}^6$  a skupiny  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^{5b}$ ,  $\text{R}^6$  a  $\text{R}^{10}$  sú opísané nižšie v tabuľke V. Stereochemické usporiadanie skupiny  $\text{R}^{5b}$  je znázornené pre konfiguráciu, keď skupinou  $\text{R}^{5b}$  nie je vodík.

Tabuľka V

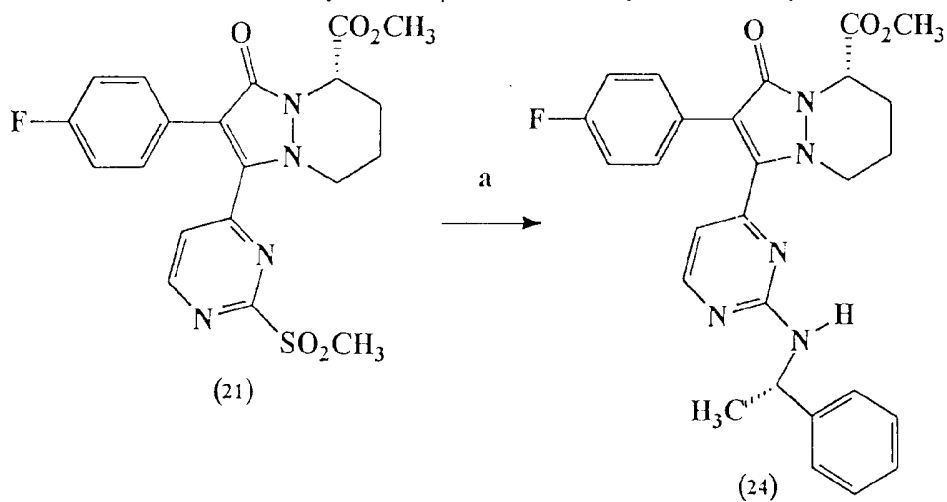
Číslo	R	R <sup>5b</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7a</sup>
125	4-fluórfenyl	H	H	H
126	4-fluórfenyl	H	metyl	H
127	4-fluórfenyl	H	etyl	H
128	4-fluórfenyl	H	vinyl	H
129	4-fluórfenyl	H	cyklopropyl	H
130	4-fluórfenyl	H	cyklohexyl	H
131	4-fluórfenyl	H	metoxymetyl	H
132	4-fluórfenyl	H	metoxyetyl	H
133	4-fluórfenyl	H	1-hydroxy-1-myletyl	H
134	4-fluórfenyl	H	-CO <sub>2</sub> H	H
135	4-fluórfenyl	H	fenyl	H
136	4-fluórfenyl	H	4-fluórfenyl	H
137	4-fluórfenyl	H	2-aminofenyl	H
138	4-fluórfenyl	H	2-metylfenyl	H
139	4-fluórfenyl	H	4-metylfenyl	H
140	4-fluórfenyl	H	4-metoxifyenyl	H
141	4-fluórfenyl	H	4-(propánsulfonyl)fenyl	H
142	4-fluórfenyl	H	3-benzo[1,3]dioxol-5-yl	H
143	4-fluórfenyl	H	pyridín-2-yl	H
144	4-fluórfenyl	H	pyridín-3-yl	H
145	4-fluórfenyl	metyl	H	H

146	4-fluórfenyl	metyl	metyl	H
147	4-fluórfenyl	metyl	etyl	H
148	4-fluórfenyl	metyl	vinyl	H
149	4-fluórfenyl	metyl	cyklopropyl	H
150	4-fluórfenyl	metyl	cyklohexyl	H
151	4-fluórfenyl	metyl	metoxymetyl	H
152	4-fluórfenyl	metyl	metoxyetyl	H
153	4-fluórfenyl	metyl	1-hydroxy-1-metyetyl	H
154	4-fluórfenyl	metyl	-CO <sub>2</sub> H	H
155	4-fluórfenyl	metyl	fenyl	H
156	4-fluórfenyl	metyl	4-fluórfenyl	H
157	4-fluórfenyl	metyl	2-aminofenyl	H
158	4-fluórfenyl	metyl	2-metylfenyl	H
159	4-fluórfenyl	metyl	4-metylfenyl	H
160	4-fluórfenyl	metyl	4-metoxifenyl	H
161	4-fluórfenyl	metyl	4-(propánsulfonyl)fenyl	H
162	4-fluórfenyl	metyl	3-benzo[1,3]dioxol-5-yl	H
163	4-fluórfenyl	metyl	pyridín-2-yl	H
164	4-fluórfenyl	metyl	pyridín-3-yl	H
165	4-fluórfenyl	H	H	metyl
166	4-fluórfenyl	H	metyl	metyl
167	4-fluórfenyl	H	etyl	metyl
168	4-fluórfenyl	H	vinyl	metyl
169	4-fluórfenyl	H	cyklopropyl	metyl

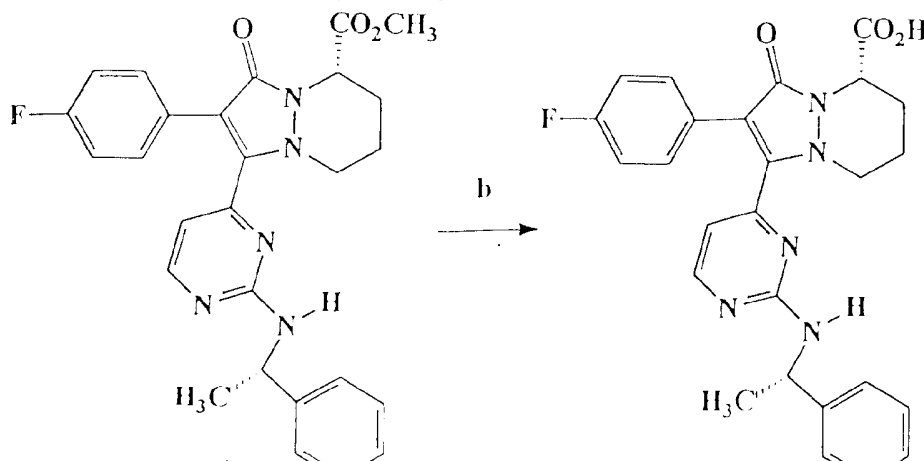
170	4-fluórfenyl	H	cyklohexyl	metyl
171	4-fluórfenyl	H	metoxymetyl	metyl
172	4-fluórfenyl	H	metoxyetyl	metyl
173	4-fluórfenyl	H	1-hydroxy-1-metyletyl	metyl
174	4-fluórfenyl	H	-CO <sub>2</sub> H	metyl
175	4-fluórfenyl	H	fenyl	metyl
176	4-fluórfenyl	H	4-fluórfenyl	metyl
177	4-fluórfenyl	H	2-aminofenyl	metyl
178	4-fluórfenyl	H	2-metylfenyl	metyl
179	4-fluórfenyl	H	4-metylfenyl	metyl
180	4-fluórfenyl	H	4-metoxifenyl	metyl
181	4-fluórfenyl	H	4-(propánsulfonyl)fenyl	metyl
182	4-fluórfenyl	H	3-benzo[1,3]dioxol-5-yl	metyl
183	4-fluórfenyl	H	pyridín-2-yl	metyl
184	4-fluórfenyl	H	pyridín-3-yl	metyl
185	4-fluórfenyl	metyl	H	metyl
186	4-fluórfenyl	metyl	metyl	metyl
187	4-fluórfenyl	metyl	etyl	metyl
188	4-fluórfenyl	metyl	vinyl	metyl
189	4-fluórfenyl	metyl	cyklopropyl	metyl
190	4-fluórfenyl	metyl	cyklohexyl	metyl
191	4-fluórfenyl	metyl	metoxymetyl	metyl
192	4-fluórfenyl	metyl	metoxyetyl	metyl
193	4-fluórfenyl	metyl	1-hydroxy-1-metyletyl	metyl

194	4-fluórfenyl	metyl	-CO <sub>2</sub> H	metyl
195	4-fluórfenyl	metyl	fenyl	metyl
196	4-fluórfenyl	metyl	4-fluórfenyl	metyl
197	4-fluórfenyl	metyl	2-aminofenyl	metyl
198	4-fluórfenyl	metyl	2-metylfenyl	metyl
199	4-fluórfenyl	metyl	4-metylfenyl	metyl
200	4-fluórfenyl	metyl	4-metoxifenyl	metyl
201	4-fluórfenyl	metyl	4-(propánsulfonyl)fenyl	metyl
202	4-fluórfenyl	metyl	3-benzo[1,3]dioxol-5-yl	metyl
203	4-fluórfenyl	metyl	pyridín-2-yl	metyl
204	4-fluórfenyl	metyl	pyridín-3-yl	metyl

Zlúčeniny, ktoré sú analógy podľa druhého aspektu zlúčenín kategórie III, je možné pripraviť nižšie opísanou syntézou podľa nasledujúcej schémy.



Reagencie a podmienky : a) (S)-(-)- $\alpha$ -metylbenzylamín, toluén, 4 hodiny pri 100 °C



Reagencie a podmienky b) LiOH, MeOH/voda, 3 hodiny pri laboratórnej teplote

#### Príklad 9

Metylester 2-(4-fluórfenyl)-3-oxo-1-[2-(1-(S)-(fenyletylamino)pyrimidín-4-yl)]-5,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrazolo[1,2-a]pyridazín-5-karboxylovej kyseliny, 24

Príprava metylesteru 2-(4-fluórfenyl)-3-oxo-1-[2-(1-(S)-fenyletylamino)-pyrimidín-4-yl]-5,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrazolo[1,2-a]pyridazín-5-karboxylovej kyseliny, 24

K roztoku metylesteru 2-(4-fluórfenyl)-1-(3-metánsulfonylpyrimidín-4-yl)-3-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrazolo[1,2-a]pyridazín-5-karboxylovej kyseliny, 21, (0,10 g, 0,22 mmol) v toluéne (1,4 ml) sa pridá (S)-(-)- $\alpha$ -metylbenzylamín (1,4 ml, 1,12 mmol). Reakčný roztok sa zahrieva 4 hodiny pri 100 °C, potom sa reakčná zmes ochladí a zriedi 1 M HCl. Výsledný roztok sa extrahuje etylacetátom (3 x 25 ml), organické vrstvy sa spoja, vysušia a za zníženého tlaku skoncentrujú za zisku 0,071 g (66 % výtťažok) požadovaného produktu ako pevnej bielej látky.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,22 (ddd,  $J=11,4, 5,1, 2,1$  Hz, 1 H), 7,22 až 7,37 (m, 7 H) 6,97 (dt,  $J=8,7, 2,1$  Hz, 2 H), 6,41 (ddd,  $J=15,6, 5,1, 2,1$  Hz, 1H), 5,72 až 5,83 (M, 1 h), 5,2 (šIROKÝ S, 2 h), 5,52 AŽ 5,62 (M, 1 h), 3,77 (S, 3 h), 3,47 (D,  $j=2,7, \text{Hz}$ , 21 H), 2,47 až 2,51 (m, 2 H), 2,00 (široký s, 1 H), 1,41 (d,  $J=6,6, 3\text{H}$ ) APCI/MS : 487 (M+H).

#### Príklad 10

2-(4-Fluórfenyl)-3-oxo-1-[2-(1-(S)-(fenyletylamino)pyrimidín-4-yl)]-5,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrazolo[1,2-a]pyridazín-5-karboxylová kyselina, 25

Príprava 2-(4-fluórfenyl)-3-oxo-1-[2-(1-(S)-(fenyletylamino)pyrimidín-4-yl)]-5,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrazolo[1,2-a]pyridazín-5-karboxylovej kyseliny, 25

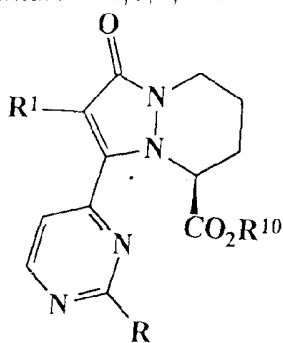
K roztoku prípravku metylesteru 2-(4-fluórfenyl)-3-oxo-1-[2-(S)-(1-fenyletylami-



no)pyrimidín-4-yl]-5,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrazolo[1,2-a]pyridazín-5-karboxylovej kyseliny, 24, (0,066 g, 0,14 mmol) v metanole (2 ml) a vode (2 ml) sa pridá LiOH (0,033 g, 1,36 mmol). Zmes sa mieša 3 hodiny pri laboratórnej teplote, potom sa zriedi 1M HCl (25 ml), potom sa roztok extrahuje etylacetátom (3 x 50 ml). Spojené organické vrstvy sa premyjú solankou, vysušia a za zníženého tlaku skoncentrujú za zisku 0,043 g (65 % výťažok) požadovaného produktu ako žltej pevnej látky.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,13 až 8,19 (m, 1 H), 7,22 až 7,34 (m, 7 H), 6,97 (t,  $J=8,7$  Hz, 2 H), 6,34 (dd,  $J=15,3, 5,1$  Hz, 1 H), 5,11 až 5,24 (m, 2 H), 3,56 (široký s, 1 H), 2,96 (široký s, 1 H), 2,52 až 2,64 (m, 2 H), 1,79 až 1,96 (m, 2 H), 1,57 (d,  $J=6,9$  Hz, 3 H). ESI/MS : 474 (M+H).

Metylester 2-(4-fluórfenyl)-3-oxo-1-[2-(1-(S)-metylmetyoxyetylamo)-pyrimidín-4-yl]-5,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrazolo[1,2-a]pyridazín-5-karboxylovej kyseliny.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,25 (d,  $J=5,1$  Hz, 1 H), 7,43 (dd,  $J=9,0, 7$  Hz, 2 H), 6,99 (t,  $J=9,0$  Hz, 2 H), 6,44 (d,  $J=5,1$  Hz, 1 H), 5,50 až 5,54 (m, 1 H), 5,26 (d,  $J=3,6$  Hz, 1H), 4,15 až 4,25 (m, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,37 až 3,47 (m, 4 H), 2,95 až 3,06 (m, 1 H), 2,51 až 2,62 (m, 1 H), 1,92 až 2,02 (m, 3 H), 1,23 až 1,30 (m, 3 H), ESI/MS : 456 (M+H).

V treťom aspekte analógov zlúčenín kategórie III podľa predloženého vynálezu, ktoré sú schopné inhibovať uvoľňovanie prozápalových cytokínov, sa tieto látky týkajú zlúčenín obsahujúcich štruktúru 5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[1,2-a]-pyridazín-1-ónu všeobecného vzorca



kde skupina R je éterová skupina vzorca  $-\text{OR}^3$ . Tabuľka VI opisuje rôzne možnosti skupín R,  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^{10}$ .

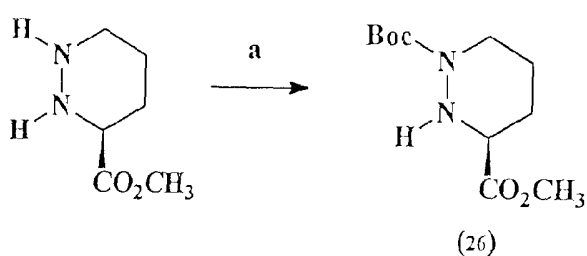
Tabuľka VI

Číslo	$\text{R}^{10}$	$\text{R}^1$	R

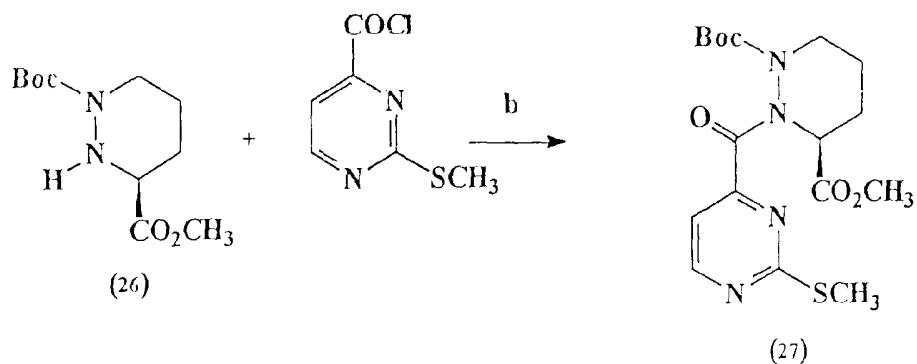
205	H	4-fluórfenyl	fenoxy
206	H	4-fluórfenyl	2-fluórfenoxy
207	H	4-fluórfenyl	3-fluórfenoxy
208	H	4-fluórfenyl	4-fluórfenoxy
209	H	4-fluórfenyl	2,6-difluórfenoxy
210	H	4-fluórfenyl	2-kyanofenoxy
211	H	4-fluórfenyl	3-kyanofenoxy
212	H	4-fluórfenyl	2-trifluórmetylfenoxy
213	H	4-fluórfenyl	4-trifluórmetylfenoxy
214	H	4-fluórfenyl	2-metylfenoxy
215	H	4-fluórfenyl	4-metylfenoxy
216	H	4-fluórfenyl	2,4-dimetylfenoxy
217	H	4-fluórfenyl	3-jV-acetylamínofenoxy
218	H	4-fluórfenyl	2-metoxifenoxy
219	H	4-fluórfenyl	4-metoxifenoxy
220	H	4-fluórfenyl	3-benzo[1,3]dioxol-5-yl
221	metyl	4-fluórfenyl	fenoxy
222	metyl	4-fluórfenyl	2-fluórfenoxy
223	metyl	4-fluórfenyl	3-fluórfenoxy
224	metyl	4-fluórfenyl	4-fluórfenoxy
225	metyl	4-fluórfenyl	2,6-difluórfenoxy
226	metyl	4-fluórfenyl	2-kyanofenoxy
227	metyl	4-fluórfenyl	3-kyanofenoxy
228	metyl	4-fluórfenyl	2-trifluórmetylfenoxy
229	metyl	4-fluórfenyl	4-trifluórmetylfenoxy

230	metyl	4-fluórfenyl	2-etylfenoxy
231	metyl	4-fluórfenyl	4-metylfenoxy
232	metyl	4-fluórfenyl	2,4-dimetylfenoxy
233	metyl	4-fluórfenyl	3-N-acetylaminofenoxi
234	metyl	4-fluórfenyl	2-metoxifenoxi
235	metyl	4-fluórfenyl	4-metoxifenoxi
236	metyl	4-fluórfenyl	3-benzo[1.3]dioxol-5-yl

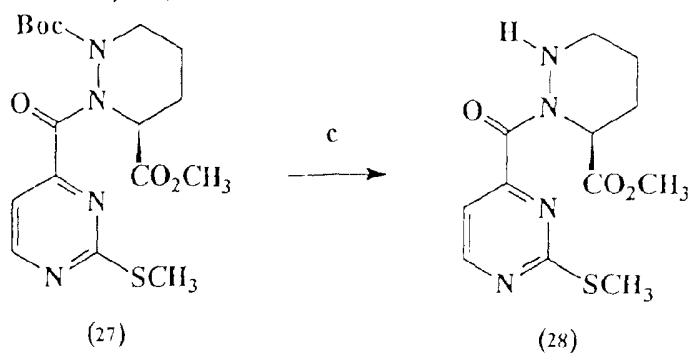
Zlúčeniny, ktoré zahŕňujú analógy zlúčenín kategórie III, je možné pripraviť postupom opísaným podľa nasledujúcej schémy.



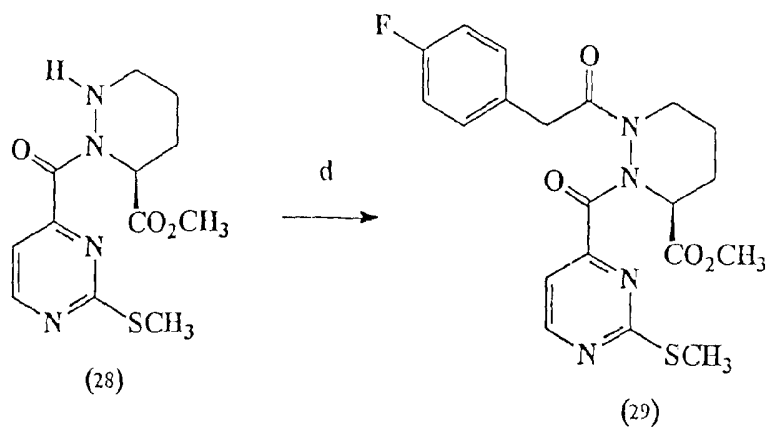
Reagencie a podmienky : a) (Boc)<sub>2</sub>O, TEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 12 hodín pri laboratórnej teplote.



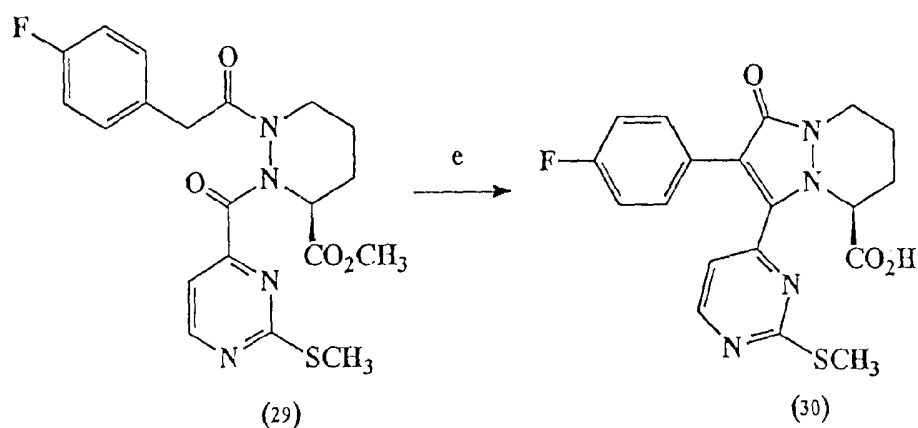
Reagencie podmienky : b) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, TEA, 10 hodín pri laboratórnej teplote.



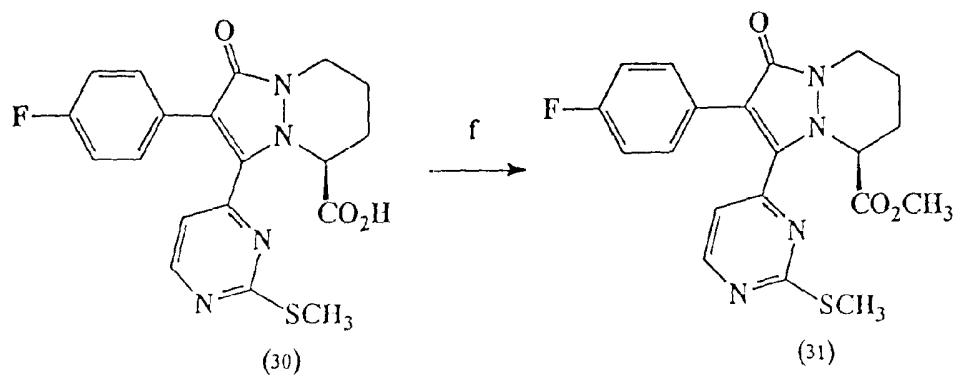
Reagencie a podmienky : c) TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /voda, 2 hodiny pri 0 °C a 1 hodinu pri laboratórnej teplote.



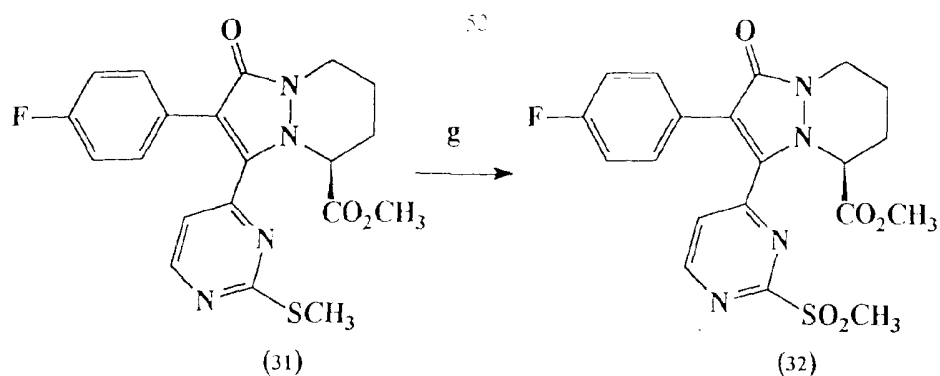
Reagencie a podmienky : d) TEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 12 hodín pri laboratórnej teplote.



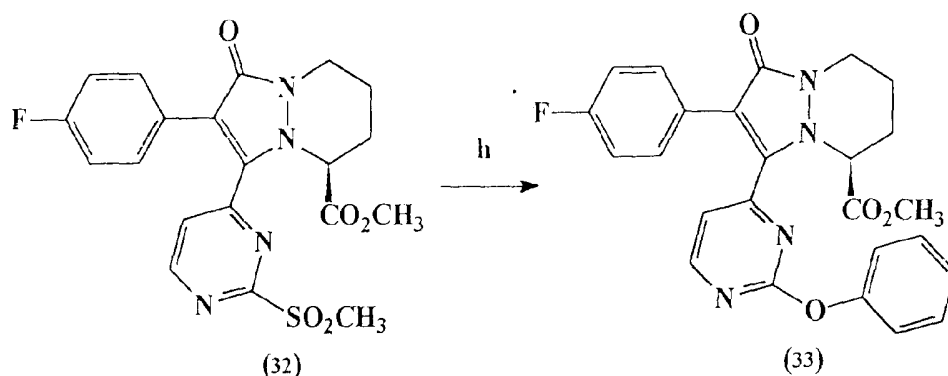
Reagencie a podmienky : e) NaOH, MeOH, 15 hodín pri laboratórnej teplote.



Reagencie a podmienky : f)  $\text{CH}_2\text{N}_2$ ,  $\text{Et}_2/\text{EtOAc}$ , 5 minút pri laboratórnej teplote.



Reagencie a podmienky : g) Oxone<sup>®</sup>, THF/MeOH, voda. 5 hodín pri laboratórnej teplote.



Reagencie a podmienky : h) fenol, NaOH, THF, 8 hodín pri laboratórnej teplote.

#### Príklad 11

Metylester 2-(4-fluórfenyl)-1-oxo-3-(2-fenoxyprymidín-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[1,2-*a*]pyridazín-5(*S*)-karboxylovej kyseliny, 33

Príprava 1-*tert*-butyl-3-(*S*)-metylesteru tetrahydropyridazín-1,3-dikarboxylovej kyseliny, 26

K metylesteru piperazínkarboxylovej kyseliny (3,44 g, 19 mmol) v metylénchloride (150 ml) sa pridá (Boc)<sub>2</sub>O (4,2 g, 19 mmol) a trietylamin (2,65 ml, 19 mmol). Reakčná zmes sa mieša 12 hodín a skoncentruje za zníženého tlaku za zisku žltého oleja, ktorý sa prečistí na silikagéli (etylacetát/hexán= 1:1) za zisku 4,5 g (98 % výtazok) požadovaného produktu ako svetložltého oleja.

Príprava 1-*tert*-butyl-3-(*S*)-metylesteru 2-(2-metylsulfanylpyrimidín-4-karbonyl)tetrahydropyridazín-1,3-dikarboxylovej kyseliny, 27

K roztoku 1-*tert*-butyl-3-(*S*)-metylesteru tetrahydropyridazín-1,3-dikarboxylovej kyseliny, 26, (3,91 g, 15,9 mmol) v metylénchloride (200 ml) sa pridá 2-metánsulfanylpyrimidín-4-karbonylchlorid, 16, (3,32 g, 17,6 mmol) a trietylamin (3,5 ml,

25,3 mmol) tak, že pH je približne neutrálne. Výsledná zmes sa mieša 10 hodín pri laboratórnej teplote a zmes sa premyje vodou (100 ml), soľankou (100 ml), vysuší a za zníženého tlaku skoncentruje za zisku oleja, ktorý sa prečistí na silikagéli (etylacetát/hexán=1:1) za zisku 5,22 g (83 % výťažok) požadovaného produktu ako žltého oleja.

Príprava 3-(S)-metylesteru 2-(2-metylsulfanylpyrimidín-4-karbonyl)-tetrahydropyridazín-1,3-dikarboxylovej kyseliny, 28

K roztoku 1-*tert*-butyl-3-(S)-metylesteru-2-(2-metylsulfanylpyrimidín-4-karbonyl)-tetrahydropyridazín-1,3-dikarboxylovej kyseliny, 27, (7 g, 17,6 mmol) v metylénchloride (50 ml) sa pri 0 °C pridá trifluóroctová kyselina (50 ml). Reakčná zmes sa mieša za chladu 2 hodiny, potom 1 hodinu pri laboratórnej teplote, potom sa za zníženého tlaku skoncentruje na odparok, ktorý sa premiestni do toluénu a znova skoncentruje za zisku 7,2 g (100 % výťažok) požadovanej látky ako trifluóracetátovej soli ako žltého oleja, ktorý sa použije bez ďalšieho prečistenia.

Príprava 1-[2-(4-fluórfenyl)-2-oxoetyl]-2-(2-metylsulfanylpyrimidín-4-karbonyl)hexahydropyridazín-3-(S)-karboxylovej kyseliny, 29

K roztoku 3-(S)-metylesteru 2-(2-metylsulfanylpyrimidín-4-karbonyl)-tetrahydropyridazín-1,3-dikarboxylovej kyseliny, 28, (7,2 g, 17,6 mmol) v metylénchloride (150 ml) sa pridá 4-fluórfenylacetylchlorid (3 g, 17,6 mmol) a trietylamin (3,65 ml, 26,4 mmol). Výsledná zmes sa mieša 12 hodín, potom sa skoncentruje za zníženého tlaku za zisku hnedého oleja. Surový odparok sa prečistí preparatívnou HPLC za zisku 5,33 g (70 % výťažok) požadovaného produktu ako žltého oleja.

Príprava 2-(4-fluórfenyl)-3-(2-metylsulfanylpyrimidín-4-yl)-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[1,2-*a*]pyridazín-5-(S)-karboxylovej kyseliny, 30

K roztoku 1-[2-(4-fluórfenyl)-2-oxoetyl]-2-(2-metylsulfanylpyrimidín-4-karbonyl)-hexahydropyridazín-3-(S)-karboxylovej kyseliny, 29, (1 g) v metanole (170 ml) sa pridá NaOH (0,23 g, 5,8 mmol). Výsledná zmes sa mieša 15 hodín a potom sa skoncentruje za zníženého tlaku za zisku odparku, ktorý sa rozpustí vo vode (150 ml). Roztok sa okyslí na pH 1 pomocou 3M HCl a extrahuje etylacetátom (300 ml). Organická vrstva sa skoncentruje za zníženého tlaku a výsledné surové materiály sa prečistia preparatívnou

HPLC za zisku 7.0 g (76 % výtťažok) požadovaného produktu ako krémovo zafarbenej pevnej látky.

Príprava metylesteru 2-(4-fluórfenyl)-3-(2-metylsulfanylpyrimidín-4-yl)-1-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[1,2-*a*]pyridazín-5-(*S*)-karboxylovej kyseliny, 31

K roztoku 2-(4-fluórfenyl)-3-(2-metylsulfanylpyrimidín-4-yl)-1-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[1,2-*a*]pyridazín-5-karboxylovej kyseliny, 30, v dietyléteri/etylacetáte (2,5:1,70 ml) sa pridá čerstvo pripravený diazometán v dietyléteri (5 ml). Reakčná zmes sa mieša 5 minút a potom sa reakcia ukončí pridaním HOAc (0,5 ml). Výsledný roztok sa premyje NaHCO<sub>3</sub>, soľankou, vysuší a za zníženého tlaku skoncentruje za zisku 1 g (98 % výtťažok) požadovaného produktu ako svetložltej pevnej látky.

Príprava metylesteru 2-(4-fluórfenyl)-3-(2-metánsulfonylpyrimidín-4-yl)-1-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[1,2-*a*]pyridazín-5-(*S*)-karboxylovej kyseliny, 32

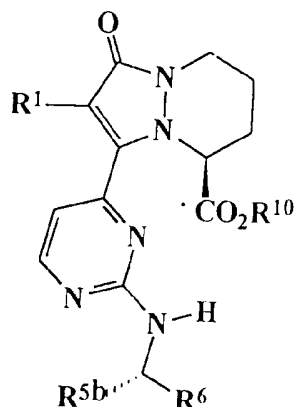
K roztoku metylesteru 2-(4-fluórfenyl)-3-(2-metylsulfanylpyrimidín-4-yl)-1-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[1,2-*a*]pyridazín-5-karboxylovej kyseliny 31, (0,48 g, 1,16 mmol) sa v zmesi THF/metanol=1:1 (50 ml) pridá Oxone<sup>®</sup> (2,14 g, 3,5 mmol) vo vode (50 ml). Reakčná zmes sa mieša 5 hodín pri laboratórnej teplote, za zníženého tlaku sa skoncentruje na 25 ml a pridá sa etylacetát (200 ml). Na organickú fázu sa pôsobí NaHCO<sub>3</sub>, soľankou, vysuší sa a skoncentruje za zníženého tlaku za zisku 0,5 g požadovaného produktu ako žltej pevnej látky.

Príprava metylesteru 2-(4-fluórfenyl)-3-(2-fenoxypyrimidín-4-yl)-1-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[1,2-*a*]pyridazín-5-(*S*)-karboxylovej kyseliny, 33

K roztoku fenolu (0,316 g, 3,36 mmol) v THF (100 ml) sa pridá NaOH (0,112 g, 2,8 mmol). Metylester 2-(4-fluórfenyl)-3-(2-metánsulfonylpyrimidín-4-yl)-1-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[1,2-*a*]pyridazín-5-karboxylovej kyseliny, 32, (0,5 g) sa rozpustí v THF (50 ml) a počas 5 minút sa po kvapkách pridá do vyššie uvedeného roztoku. Výsledná zmes sa mieša 8 hodín pri laboratórnej teplote a potom sa pridá voda (20 ml). Roztok sa extrahuje etylacetátom (100 ml), organická vrstva sa premyje soľankou (50 ml) a za zníženého tlaku skoncentruje za zisku 0,278 g (54 % výtťažok) požadovaného produktu ako žltej pevnej látky. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,75 (m, 2 H), 1,97 (m, 1 H), 2,42 (d, *J*=12,8 Hz, 1 H), 3,27 (m, 1 H), 3,6 (s, 3 H), 4,5 (široký d, *J*=12,8 Hz, 1 H),

5,25 (m, 1 H), 6,87 (d,  $J=5,7$  Hz, 1 H), 7,05 (m, 2H), 7,23 (m, 2 H), 7,35 (m, 3 H), 7,52 (m, 2 H), 8,42 (d,  $J=5,7$  Hz, 1 H) : Presný výpočet hmotnosti pre  $C_{25}H_{21}FN_4O_4$  460,46, MS-ESI (M+1) 461.

Štvrtý prípad analógov kategórie III podľa predloženého vynálezu, ktoré sú schopné inhibovať uvoľňovanie prozápalových cytokinov, sa týka zlúčenín obsahujúcich štruktúru 5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[1,2-*a*]pyridazín-1-ónu všeobecného vzorca



kde skupiny R sú amíny vzorca  $-NH(CHR^{5b})R^6$  a skupiny  $R^1$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^6$  a  $R^{10}$  sú opísané nižšie v tabuľke VII. Stereochemické usporiadanie skupiny  $R^{5b}$  je pre konfiguráciu znázornenú pre každý prípad, keď skupinou  $R^{5b}$  nie je vodík.

Tabuľka VII

Číslo	$H^1$	$R^{5b}$	$R^6$	$R^{10}$
237	4-fluórfenyl	H	H	H
238	4-fluórfenyl	H	metyl	H
239	4-fluórfenyl	H	etyl	H
240	4-fluórfenyl	H	vinyl	H
241	4-fluórfenyl	H	cyklopropyl	H
242	4-fluórfenyl	H	cyklohexyl	H
243	4-fluórfenyl	H	metoxymetyl	H
244	4-fluórfenyl	H	metoxyetyl	H

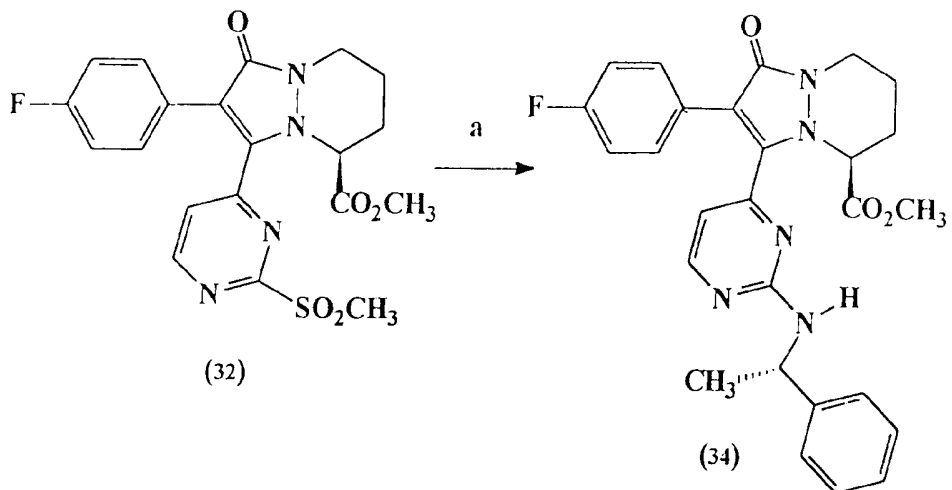


245	4-fluórfenyl	H	1-hydroxy-1-metyletyl	H
246	4-fluórfenyl	H	-CO <sub>2</sub> H	H
247	4-fluórfenyl	H	fenyl	H
248	4-fluórfenyl	H	4-fluórfenyl	H
249	4-fluórfenyl	H	2-aminofenyl	H
250	4-fluórfenyl	H	2-metylfenyl	H
251	4-fluórfenyl	H	4-metylfenyl	H
252	4-fluórfenyl	H	4-metoxifenyl	H
253	4-fluórfenyl	H	4-(propánsulfonyl)fenyl	H
254	4-fluórfenyl	H	3-benzo[1,3]dioxol-5-yl	H
255	4-fluórfenyl	H	pyridín-2-yl	H
256	4-fluórfenyl	H	pyridín-3-yl	H
257	4-fluórfenyl	metyl	H	H
258	4-fluórfenyl	metyl	metyl	H
259	4-fluórfenyl	metyl	etyl	H
260	4-fluórfenyl	metyl	vinyl	H
261	4-fluórfenyl	metyl	cyklopropyl	H
262	4-fluórfenyl	metyl	cyklohexyl	H
263	4-fluórfenyl	metyl	metoxymetyl	H
264	4-fluórfenyl	metyl	metoxyetyl	H
265	4-fluórfenyl	metyl	1-hydroxy-1-metyletyl	H
266	4-fluórfenyl	metyl	-CO <sub>2</sub> H	H
267	4-fluórfenyl	metyl	fenyl	H
268	4-fluórfenyl	metyl	4-fluórfenyl	H
269	4-fluórfenyl	metyl	2-aminofenyl	H

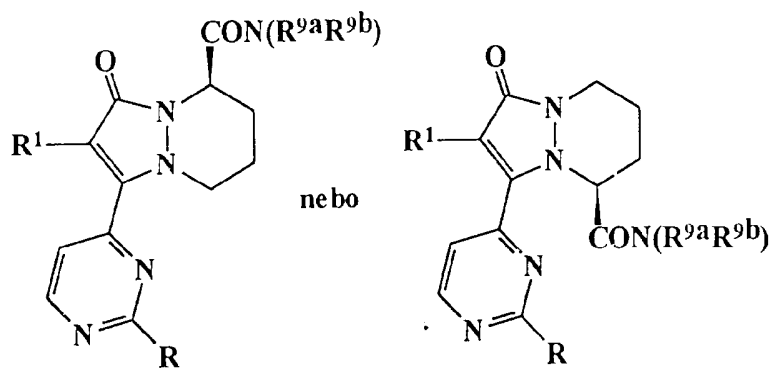
270	4-fluórfenyl	metyl	2-metylfenyl	H
271	4-fluórfenyl	metyl	4-metylfenyl	H
272	4-fluórfenyl	metyl	4-metoxifenyl	H
273	4-fluórfenyl	metyl	4-(propánsulfonyl)fenyl	H
274	4-fluórfenyl	metyl	3-benzo[1.3]dioxol-5-yl	H
275	4-fluórfenyl	metyl	pyridín-2-yl	H
276	4-fluórfenyl	metyl	pyridín-3-yl	H
277	4-fluórfenyl	H	H	metyl
278	4-fluórfenyl	H	metyl	metyl
279	4-fluórfenyl	H	etyl	metyl
280	4-fluórfenyl	H	vinyl	metyl
281	4-fluórfenyl	H	cyklopropyl	metyl
282	4-fluórfenyl	H	cyklohexyl	metyl
283	4-fluórfenyl	H	metoxymetyl	metyl
284	4-fluórfenyl	H	metoxyetyl	metyl
285	4-fluórfenyl	H	1-hydroxy-1-metyetyl	metyl
286	4-fluórfenyl	H	-CO <sub>2</sub> H	metyl
287	4-fluórfenyl	H	fenyl	metyl
288	4-fluórfenyl	H	4-fluórfenyl	metyl
289	4-fluórfenyl	H	2-aminofenyl	metyl
290	4-fluórfenyl	H	2-metylfenyl	metyl
291	4-fluórfenyl	H	4-metylfenyl	metyl
292	4-fluórfenyl	H	4-metoxifenyl	metyl
293	4-fluórfenyl	H	4-(propánsulfonyl)fenyl	metyl
294	4-fluórfenyl	H	3-benzo[1.3]dioxol-5-yl	metyl

295	4-fluórfenyl	H	pyridín-2-yl	metyl
296	4-fluórfenyl	H	pyridín-3-yl	metyl
297	4-fluórfenyl	metyl	H	metyl
298	4-fluórfenyl	metyl	metyl	metyl
299	4-fluórfenyl	metyl	etyl	metyl
300	4-fluórfenyl	metyl	vinyl	metyl
301	4-fluórfenyl	metyl	cyklopropyl	metyl
302	4-fluórfenyl	metyl	cyklohexyl	metyl
303	4-fluórfenyl	metyl	metoxymetyl	metyl
304	4-fluórfenyl	metyl	metoxyetyl	metyl
305	4-fluórfenyl	metyl	1-hydroxy-1-metyletyl	metyl
306	4-fluórfenyl	metyl	-CO <sub>2</sub> H	metyl
307	4-fluórfenyl	metyl	fenyl	metyl
308	4-fluórfenyl	metyl	4-fluórfenyl	metyl
309	4-fluórfenyl	metyl	2-aminofenyl	metyl
310	4-fluórfenyl	metyl	2-metylfenyl	metyl
311	4-fluórfenyl	metyl	4-metylfenyl	metyl
312	4-fluórfenyl	metyl	4-metoxymetyl	metyl
313	4-fluórfenyl	metyl	4-(propánsulfonyl)fenyl	metyl
314	4-fluórfenyl	metyl	3-benzo[1,3]dioxol-5-yl	metyl
315	4-fluórfenyl	metyl	pyridín-2-yl	metyl
316	4-fluórfenyl	metyl	pyridín-3-yl	metyl

Zlúčeniny, ktoré obsahujú analógy štvrtého prípadu zlúčenín kategórie III, je možné pripraviť nižšie opísanou syntézou podľa nasledujúcej schémy od východiskového medziproduktu 32.



V piatom aspekte analógov kategórie III, podľa predloženého vynálezu, ktoré sú schopné inhibovať uvoľňovanie prozápalových cytokínov, sa vynález týka zlúčenín obsahujúcich štruktúru 5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[1,2-a]pyridazin-1-ónu všeobecného vzorca



kde skupiny R, R<sup>1</sup>, R<sup>9a</sup> a R<sup>9b</sup> sú definované nižšie v tabuľke VIII.

Tabuľka VIII

Číslo	R <sup>i</sup>	R	R <sup>9a</sup>	R <sup>9c</sup>
317	4-fluórfenyl	Fenoxy	H	H
318	4-fluórfenyl	2-fluórfenoxy	H	H
319	4-fluórfenyl	3-fluórfenoxy	H	H
320	4-fluórfenyl	4-fluórfenoxy	H	H
321	4-fluórfenyl	2,6-difluórfenoxy	H	H
322	4-fluórfenyl	2-kyanofenoxy	H	H
323	4-fluórfenyl	3-kyanofenoxy	H	H
324	4-fluórfenyl	2-trifluórmetylfenoxy	H	H
325	4-fluórfenyl	4-trifluórmetylfenoxy	H	H
326	4-fluórfenyl	2-metylfenoxy	H	H
327	4-fluórfenyl	4-metylfenoxy	H	H
328	4-fluórfenyl	2,4-dimetylfenoxy	H	H
329	4-fluórfenyl	3-N-acetylamínofenoxy	H	H
330	4-fluórfenyl	2-metoxifenoxy	H	H
331	4-fluórfenyl	4-metoxifenoxy	H	H
332	4-fluórfenyl	3-benzo[1,3]dioxol-5-yl	H	H
333	4-fluórfenyl	fenoxy	metyl	metyl
334	4-fluórfenyl	2-fluórfenoxy	metyl	metyl
335	4-fluórfenyl	3-fluórfenoxy	metyl	metyl
336	4-fluórfenyl	4-fluórfenoxy	metyl	metyl
337	4-fluórfenyl	2,6-difluórfenoxy	metyl	metyl
338	4-fluórfenyl	2-kyanofenoxy	metyl	metyl

339	4-fluórfenyl	3-kyanofenoxý	metyl	metyl
340	4-fluórfenyl	2 -trifluórmetylfenoxý	metyl	metyl
341	4-fluórfenyl	4-trifluórmetylfenoxý	metyl	metyl
342	4-fluórfenyl	2-metylfenoxý	metyl	metyl
343	4-fluórfenyl	4-metylfenoxý	metyl	metyl
344	4-fluórfenyl	2 ,4-dimetylfenoxý	metyl	metyl
345	4-fluórfenyl	3 - <i>N</i> -acetylaminofenoxý	metyl	metyl
346	4-fluórfenyl	2-metoxýfenoxý	metyl	metyl
347	4-fluórfenyl	4-metoxýfenoxý	metyl	metyl
348	4-fluórfenyl	3-benzo[1 ,3]dioxol-5-yl	metyl	metyl
349	4-fluórfenyl	1 -( <i>S</i> )-fenyletylamino	H	H
350	4-fluórfenyl	1 -( <i>S</i> )-(4-fluórfenyl)etylamino	H	H
351	4-fluórfenyl	1 -( <i>S</i> )-(2-aminofenyl)etylamino	H	H
352	4-fluórfenyl	1 -( <i>S</i> )-(2-metylfenyl)etylamino	H	H
353	4-fluórfenyl	1 -( <i>S</i> )-(4-metylfenyl)etylamino	H	H
354	4-fluórfenyl	1 -( <i>S</i> )-(4-metoxýfenyl)etylamino	H	H
355	4-fluórfenyl	1-( <i>S</i> )-(4-propánsulfonylfenyl)etylamino	H	H
356	4-fluórfenyl	1 -( <i>S</i> )-(3-benzo[1 ,3]dioxol-5--yl)etylamino	H	H
357	4-fluórfenyl	1 -( <i>S</i> )-(pyridín-2-yl)etylamino	H	H
358	4-fluórfenyl	1 -( <i>S</i> )-(pyridín-3-yl)etylamino	H	H
359	4-fluórfenyl	metylamino	H	H
360	4-fluórfenyl	etylamino	H	H
361	4-fluórfenyl	propylamino	H	H
362	4-fluórfenyl	cyklopropylamino	H	H
363	4-fluórfenyl	cyklopropylmetylamino	H	H
364	4-fluórfenyl	<i>terc</i> -butylamino	H	H

365	4-fluórfenyl	1-( <i>S</i> )-(cyklopropyl)etylaminó	H	H
366	4-fluórfenyl	1-( <i>S</i> )-(cyklopropylmetyl)etylaminó	H	H
367	4-fluórfenyl	1-( <i>R</i> )-(α)-(karboxy)benzylaminó	H	H
368	4-fluórfenyl	1-( <i>S</i> )-(α)-(metyl)benzylaminó	H	H
369	4-fluórfenyl	1-( <i>S</i> )-fenyletylaminó	metyl	metyl
370	4-fluórfenyl	1-( <i>S</i> )-(4-fluórfenyl)etylaminó	metyl	metyl
371	4-fluórfenyl	1-( <i>S</i> )-(2-aminofenyl)etylaminó	metyl	metyl
372	4-fluórfenyl	1-( <i>S</i> )-(2-metylfenyl)etylaminó	metyl	metyl
373	4-fluórfenyl	1-( <i>S</i> )-(4-metylfenyl)etylaminó	metyl	metyl
374	4-fluórfenyl	1-( <i>S</i> )-(4-metoxifenyl)etylaminó	metyl	metyl
375	4-fluórfenyl	1-( <i>S</i> )-4-propánsulfonylfenyl)etylaminó	metyl	metyl
376	4-fluórfenyl	1-( <i>S</i> )-(3-benzo[1,3]dioxol-5-yl)etylaminó	metyl	metyl
377	4-fluórfenyl	1-( <i>S</i> )-(pyridín-2-yl)etylaminó	metyl	metyl
378	4-fluórfenyl	1-( <i>S</i> )-(pyridín-3-yl)etylaminó	metyl	metyl
379	4-fluórfenyl	metylaminó	metyl	metyl
380	4-fluórfenyl	etylaminó	metyl	metyl
381	4-fluórfenyl	propylaminó	metyl	metyl
382	4-fluórfenyl	cyklopropylaminó	metyl	metyl
383	4-fluórfenyl	cyklopropylmetylaminó	metyl	metyl
384	4-fluórfenyl	<i>tert</i> -butylaminó	metyl	metyl
385	4-fluórfenyl	1-( <i>S</i> )-(cyklopropyl)etylaminó	metyl	metyl
386	4-fluórfenyl	1-( <i>S</i> )-(cyklopropylmetyl)etylaminó	metyl	metyl
387	4-fluórfenyl	1-( <i>R</i> )-(α)-(karboxy)benzylaminó	metyl	metyl
388	4-fluórfenyl	1-( <i>S</i> )-(α)-(metyl)benzylaminó	metyl	metyl

Ďalšia iterácia tohto aspektu sa týka zlúčenín, kde sa skupiny R<sup>9a</sup> a R<sup>9b</sup> spoja navzájom za vzniku karbocyklického alebo heterocyklického kruhu obsahujúceho 3 až 7 atómov. Tabuľka IX opisuje zlúčeniny zahrnuté touto iteráciou piateho prípadu zlúčenín kategórie III.

Tabuľka IX

Číslo	R <sup>1</sup>	R	R <sup>9a</sup> -R <sup>9b</sup> kruh
389	4-fluórfenyl	fenoxy	morfolín-4-yl
390	4-fluórfenyl	2-fluórfenoxy	morfolín-4-yl
391	4-fluórfenyl	3-fluórfenoxy	morfolín-4-yl
392	4-fluórfenyl	4-fluórfenoxy	morfolín-4-yl
393	4-fluórfenyl	3-kyanofenoxy	morfolín-4-yl
394	4-fluórfenyl	4-metylfenoxy	morfolín-4-yl
395	4-fluórfenyl	3- <i>N</i> -acetylamínofenoxy	morfolín-4-yl
396	4-fluórfenyl	4-metoxifenoxy	morfolín-4-yl
397	4-fluórfenyl	fenoxy	piperidín-1-yl
398	4-fluórfenyl	2-fluórfenoxy	piperidín-1-yl
399	4-fluórfenyl	3-fluórfenoxy	piperidín-1-yl
400	4-fluórfenyl	4-fluórfenoxy	piperidín-1-yl
401	4-fluórfenyl	3-kyanofenoxy	piperidín-1-yl
402	4-fluórfenyl	4-metylfenoxy	piperidín-1-yl
403	4-fluórfenyl	3- <i>N</i> -acetylamínofenoxy	piperidín-1-yl
404	4-fluórfenyl	4-metoxifenoxy	piperidín-1-yl
405	4-fluórfenyl	fenoxy	piperazín-1-yl
406	4-fluórfenyl	2-fluórfenoxy	piperazín-1-yl
407	4-fluórfenyl	3-fluórfenoxy	piperazín-1-yl



408	4-fluórfenyl	4-fluórfenoxy	piperazín-1-yl
409	4-fluórfenyl	3-kyanofenoxy	piperazín-1-yl
410	4-fluórfenyl	4-metyl-fenoxy	piperazín-1-yl
411	4-fluórfenyl	3- <i>N</i> -acetyl aminofenoxy	piperazín-1-yl
412	4-fluórfenyl	4-metoxifenoxy	piperazín-1-yl
413	4-fluórfenyl	fenoxy	cyklohexyl
414	4-fluórfenyl	2-fluórfenoxy	cyklohexyl
415	4-fluórfenyl	3-fluórfenoxy	cyklohexyl
416	4-fluórfenyl	4-fluórfenoxy	cyklohexyl
417	4-fluórfenyl	3-kyanofenoxy	cyklohexyl
418	4-fluórfenyl	4-metyl-fenoxy	cyklohexyl
419	4-fluórfenyl	3- <i>N</i> -acetylaminofenoxy	cyklohexyl
420	4-fluórfenyl	4-metoxifenoxy	cyklohexyl
421	4-fluórfenyl	1-( <i>S</i> )-fenyletylamino	morfolín-4-yl
422	4-fluórfenyl	1-( <i>S</i> )-(4-fluórfenyl)etylamino	morfolín-4-yl
423	4-fluórfenyl	1-( <i>S</i> )-(pyridín-2-yl)etylamino	morfolín-4-yl
424	4-fluórfenyl	1-( <i>S</i> )-(pyridín-3-yl)etylamino	morfolín-4-yl
425	4-fluórfenyl	etylamino	morfolín-4-yl
426	4-fluórfenyl	propylamino	morfolín-4-yl
427	4-fluórfenyl	cyklopropylamino	morfolín-4-yl
428	4-fluórfenyl	cyklopropylmetylamino	morfolín-4-yl
429	4-fluórfenyl	<i>tert</i> -butylamino	morfolín-4-yl
430	4-fluórfenyl	1-( <i>S</i> )-( $\alpha$ )-(metyl)benzylamino	morfolín-4-yl
431	4-fluórfenyl	1-( <i>S</i> )-fenyletylamino	piperidín-1-yl
432	4-fluórfenyl	1-( <i>S</i> )-(4-fluórfenyl)etylamino	piperidín-1-yl

433	4-fluórfenyl	1-( <i>S</i> )-(pyridín-2-yl)etylaminó	piperidín-1-yl
434	4-fluórfenyl	1-( <i>S</i> )-(pyridín-3-yl)etylaminó	piperidín-1-yl
435	4-fluórfenyl	etylaminó	piperidín-1-yl
436	4-fluórfenyl	propylaminó	piperidín-1-yl
437	4-fluórfenyl	cyklopropylaminó	piperidín-1-yl
438	4-fluórfenyl	cyklopropylmetylaminó	piperidín-1-yl
439	4-fluórfenyl	<i>terc</i> -butylaminó	piperidín-1-yl
440,441	4-fluórfenyl	1-( <i>S</i> )-(α)-(metyl)benzylaminó	piperidín-1-yl
442	4-fluórfenyl	1-( <i>S</i> )-fenyletylaminó	piperazín-1-yl
443	4-fluórfenyl	1-( <i>S</i> )-(4-fluórfenyl)etylaminó	piperazín-1-yl
444	4-fluórfenyl	1-( <i>S</i> )-(pyridín-2-yl)etylaminó	piperazín-1-yl
445	4-fluórfenyl	1-( <i>S</i> )-(pyridín-3-yl)etylaminó	piperazín-1-yl
446	4-fluórfenyl	etylaminó	piperazín-1-yl
447	4-fluórfenyl	propylaminó	piperazín-1-yl
448	4-fluórfenyl	cyklopropylaminó	piperazín-1-yl
449	4-fluórfenyl	cyklopropylmetylaminó	piperazín-1-yl
450	4-fluórfenyl	<i>terc</i> -butylaminó	piperazín-1-yl
451	4-fluórfenyl	1-( <i>S</i> )-(α)-(metyl)benzylaminó	piperazín-1-yl
452	4-fluórfenyl	1-( <i>S</i> )-fenyletylaminó	cyklohexyl
453	4-fluórfenyl	1-( <i>S</i> )-(4-fluórfenyl)etylaminó	cyklohexyl
454	4-fluórfenyl	1-( <i>S</i> )-(pyridín-2-yl)etylaminó	cyklohexyl
455	4-fluórfenyl	1-( <i>S</i> )-(pyridín-3-yl)etylaminó	cyklohexyl
456	4-fluórfenyl	etylaminó	cyklohexyl
457	4-fluórfenyl	propylaminó	cyklohexyl
458	4-fluórfenyl	cyklopropylaminó	cyklohexyl

459	4-fluórfenyl	cyklopropylmetylamino	cyklohexyl
460	4-fluórfenyl	<i>tert</i> -butylamino	cyklohexyl
461	4-fluórfenyl	1-( <i>S</i> )-(α)-(metyl)benzylamino	cyklohexyl

Ďalšie zlúčeniny podľa predloženého vynálezu zahŕňajú

2-(4-fluórfenyl)-5-(piperazín-1-karbonyl)-3-(2-fenoxypyrimidín-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-3*H*-parazolo[1,2-*a*]pyridazín-1-ón,

2-(4-fluórfenyl)-8-(piperazín-1-karbonyl)-3-(2-fenoxypyrimidín-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrazolo[1,2-*a*]pyridazín-1-ón,

2-(4-fluórfenyl)-8-(morfolín-4-karbonyl)-3-(2-fenoxypyrimidín-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrazolo[1,2-*a*]pyridazín-1-ón,

2-(4-fluórfenyl)-5-(morfolín-4-karbonyl)-3-[2-(4-fluórfenoxy)pyrimidín-4-yl]-5,6,7,8-tetrahydro-pyrazolo[1,2-*a*]pyridazín-1-ón,

2-(4-fluórfenyl)-8-(morfolín-4-karbonyl)-3-[2-(4-fluórfenoxy)pyrimidín-4-yl]-5,6,7,8-tetrahydro-pyrazolo[1,2-*a*]pyridazín-1-ón,

2-(4-fluórfenyl)-5-(morfolín-4-karbonyl)-3-{2-[1-(*S*)-(α)-(metyl)benzylamino]-pyrimidín-4-yl}-5,6,7,8-tetrahydro-pyrazolo[1,2-*a*]pyridazín-1-ón.

2-(4-fluórfenyl)-8-(morfolín-4-karbonyl)-3-{2-[1-(*S*)-(α)-(metyl)benzylamino]pyrimidín-4-yl}-5,6,7,8-tetrahydro-pyrazolo[1,2-*a*]pyridazín-1-ón.

Analógy (zlúčeniny) predloženého vynálezu sú zoradené do niekoľkých kategórií, aby zostavovateľom pomohli pri racionálnej syntetickej stratégii prípravy analógov, ktoré tu nie sú v príkladoch uvedené. Usporiadanie do kategórií neznamená zvýšenie či zníženie účinnosť ktoréhokoľvek z prípravkov v tu opísaných aktivitách.

O vyššie uvedených a opísaných zlúčeninách bolo v mnohých prípadoch zistené, že sú účinné (IC<sub>50</sub> v bunkovej skúške opísané nižšie alebo skúškach uvedených v odkazoch) aj pri hladine koncentrácií pod 4 μmol na liter (μM).

Zlúčeniny predloženého vynálezu sú schopné účinne blokovat' produkciu prozápalových cytokínov z buniek, čím takto umožňujú miernit', uľavovat', kontrolovat', zmenšovat', spomaľovat' alebo brániť jednému alebo viacerým ochoreniam alebo syndrómom, ktoré sú spojené s extracelulárnym uvoľňovaním jedného alebo viacerých

cytokínov. Zápalové ochorenia zahŕňajú tie, ktoré sa týkajú nasledujúcich nelimitujúcich príkladov.

i) Interleukín-1 (IL-1) : Molekula zodpovedná za veľký počet ochorení, okrem iných za reumatickú artritídu, osteoartritídu, rovnako ako iných chorôb, ktoré sa týkajú degradácie spojivového tkaniva.

ii) Cyklooxygenáza-2 (COX-2) : Inhibitory uvoľňovania cytokínov pôsobia ako inhibitory indukovanej expresie COX-2, ktorá sa zvyšuje prostredníctvom pôsobenia cytokínov. M.K. O'Banion a spol., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A, 89, 4888 (1998).

iii) Faktor nekrotizujúci nádory- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ): Tento prozápalový cytokín je dôležitým mediátorom u mnohých chorôb alebo syndrémov, okrem iného reumatickej artritídy, osteoartritídy, syndrómu dráždivého čreva (IBS), septického šoku, kardiopulmonálnej dysfunkcie, akútneho respiračného ochorenia a kachexie.

Všetky tieto choroby alebo stavy, na ktoré je žiaduce pôsobiť, môžu vyžadovať rôzne hladiny alebo množstvo tu opísaných zlúčenín, aby sa dosiahla terapeutická úroveň. Zostavovateľ môže určiť toto množstvo akýmikoľvek známymi testovacími postupmi, ktoré sú odborníkom známe.

Predložený vynález sa ďalej týka foriem predložených zlúčenín, ktoré za normálnych fyziologických podmienok vlastných človeku alebo vyšším cicavcom uvoľňujú tu opísané zlúčeniny. Jeden prípad tohto aspektu zahŕňa farmaceuticky prijateľné soli tu opísaných analógov. Za účelom kompatibility so spôsobom podávania, s nosičmi a podobne, tak môže zostavovateľ vybrať jednu formu soli predloženého analógu a dať jej prednosť pred druhou formou, pretože aktívnymi zložkami sú vlastné zlúčeniny a tie zmierňujú tu opísané priebehy ochorenia.

S týmto aspektom súvisia aj rôzne prekurzory pro-liečivových foriem analógov predloženého vynálezu. Taktiež môže byť žiaduce pripraviť zlúčeniny predloženého vynálezu ako chemické individua, ktoré sú same o sebe inaktívne voči tu opísanému účinku cytokínov, ale namiesto toho sú to formy predložených analógov, ktoré až v tele človeka či vyššieho cicavca prejdú chemickou reakciou katalyzovanou normálnou telesnou funkciou, okrem iného enzýmami prítomných v žalúdku, krvnom sére, pričom uvedená chemická reakcia uvoľní východiskový analóg. Termín pro-liečivo sa týka tých druhov, ktoré sa in vivo prevedú na aktívnu farmaceutickú zložku.

## Prípravky

Predložený vynález sa týka prípravkov alebo receptúr, ktoré obsahujú zlúčeniny inhibujúce uvoľňovanie prozápalových cytokínov podľa predloženého vynálezu. Tieto prípravky všeobecne obsahujú

- a) účinné množstvo jedného alebo viacerých biologických pyrazolónov a ich derivátov podľa predloženého vynálezu, ktoré sú účinné v inhibícii uvoľňovania prozápalových cytokínov a
- b) jedného alebo viacerých farmaceuticky prijateľných nosičov.

Pre ciele predloženého vynálezu sa v celom opise predloženého vynálezu používajú termíny excipient a nosič zástupne, pričom uvedené termíny sú tu definované ako zložky, ktoré sa používajú v praxi zostavovania bezpečného a účinného farmaceutického prostriedku.

Odborníkovi je jasné, že nosiče sa primárne používajú na získanie bezpečného, stabilného a funkčného liečiva a slúžia nie iba ako súčasť prenášača, ale taktiež ako prostriedok na dosiahnutie účinnej absorpcie aktívnej zložky iným príjemcom. Nosič tak môže plniť jednoduchú a priamu úlohu, ako je inertné plnivo, alebo tento nosič môže byť súčasťou systému stabilizujúceho pH alebo potahu, aby sa zaistilo bezpečné dodanie zložiek do žalúdka. Zostavovateľ prípravku môže taktiež využiť skutočnosť, že zlúčeniny predloženého vynálezu majú zvýšenú účinnosť na bunky, zlepšené farmakokinetické vlastnosti, ako aj zlepšenú orálnu biodostupnosť.

Predložený vynález sa taktiež týka prípravkov alebo prostriedkov, ktoré obsahujú prekurzor alebo pro-liečivú formu zlúčenín inhibujúcich uvoľňovanie prozápalových cytokínov podľa predloženého vynálezu. Všeobecne tieto prekurzory obsahujúce prípravky predloženého vynálezu obsahujú

- a) účinné množstvo jedného alebo viacerých derivátov bicyklických pyrazolónov podľa predloženého vynálezu, ktoré in vivo uvoľňujú odpovedajúci analóg, ktorý je účinný v inhibícii uvoľňovania prozápalových cytokínov a
- b) jeden alebo viac farmaceuticky prijateľných nosičov.

## Spôsob použitia

Predložený vynález sa týka spôsobu kontroly hladiny jedného alebo viacerých cytokínov indukujúcich zápal, okrem iného interleukínu-1 (IL-1), faktora nekrotizujúceho nádory- $\alpha$  ( $\alpha$ -TNF) a interleukínu-8 (IL-8) a tým kontroly,

sprostredkovania alebo potlačania ochoreni ovplyvňovaných hladinami extracelulárnych prozápalových cytokínov. Tento spôsob obsahuje krok podania účinného množstva prostriedku obsahujúceho jeden alebo viacej inhibítorov prozápalových cytokínov podľa tohto vynálezu, a to človeku alebo vyššiemu cicavcovi.

Pretože inhibitory prozápalových cytokínov podľa tohto vynálezu je možné zaviesť na viac ako jedno kontrolné miesto, je možné takto aj modulovať viac ako jedno ochorenie súčasne. Nelimitujúce príklady ochoreni, ktoré sú ovplyvnené kontrolou alebo inhibíciou prozápalových cytokínov, a tak moduláciou nadmernej cytokínovej aktivity, zahŕňajú osteoartritidu, reumatickú artritidu, cukrovku, infekciu vírusom HIV.

### Postupy

Účinnosť zlučením predloženého vynálezu je možné vyhodnotiť napríklad pomocou zmerania cytokínových inhibičných konštánt, hodnôt  $K_i$  a  $IC_{50}$ , ktoré je možné získať akýmkoľvek spôsobom, ktorý si zostavovateľ vyberie.

- i) UV-VIS fotometrickú substrátovú enzýmovú skúšku, ako je opísaná v práci L. Al Reiter, *Int. J. Peptide Protein Res*, 43, 87 až 96 (1994).
- ii) Fluorescenčnú substrátovú enzýmovú skúšku, ako je opísaná v práci Thornberry a spol., *Nature* 356, 768 až 774 (1992).
- iii) PBMC bunkovú skúšku, ako je opísaná v patente USA 6 204 261 B1, Batchelor a spol., vydanom 20. marca 2001.

Všetky vyššie uvedené citácie sú tu uvedené v odkazoch. Navyše inhibíciu faktora nekrotizujúceho nádory,  $THF-\alpha$ , je možné merať využitím lipopolysacharidom (LPS) stimulovaných ľudských monocytových buniek (THP-1), ako je opísané v práci

- i) K.M. Mohler a spol., Ochrana proti smrtelnej dávke endotoxínu prostredníctvom ovplyvnenia inhibítora nekrotizujúceho nádory (Protection Against a Lethal Dose of Endotoxin by an Inhibitor of Tumour Necrosis Factor Processing) *Nature* 370, 218 až 220 (1994).
- ii) Patent USA 6 297 381 B1, Cirillo a spol., vydaný 2. októbra 2001, tu zahrnutý v odkazoch a vo svojej relevantnej časti citovaný nižšie.

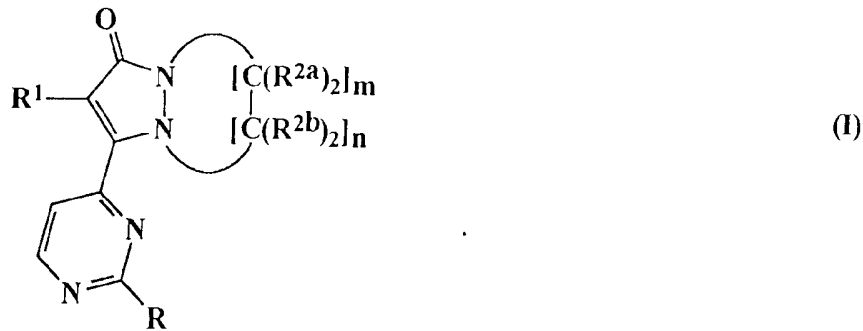
Inhibíciu produkcie cytokínov je možné určiť prostredníctvom merania inhibície  $TNF-\alpha$  v lipopolysacharidom stimulovaných THP bunkách. Všetky bunky a reagenty sa zriedia v RPMI 1640 fenolovou červenou a L-glutamínom, doplnia dodatočným L-glutamínom (celkom 4 mM), penicilínom a streptomycínom (obidva 50 jednotiek/ml)

a fetálnym hovädzím sérom (3 % FBS) (GIBCO, všetky koncentrácie sú koncentrácie výsledné). Skúška sa uskutočňuje za sterilných podmienok, iba príprava testovej zlúčeniny nie je sterilná. Východiskové zásobné roztoky sa vyrobia v DMSO s následným riedením v RPMI 1640, a to dvakrát vyšším, ako je požadovaná výsledná koncentrácia pre skúšku. Zhluky THP.1 buniek ( $2 \times 10^6$  buniek/ml, výsledná koncentrácia, American Type Culture Company, Rockville, Md.) sa vnesú na polypropylenové kultivačné doštičky s 96 otvormi s guľatým dnom (Costar 3790, sterilné) obsahujúce 125  $\mu$ l testovanej zlúčeniny (dvakrát koncentrovanejšie) alebo DMSO nosič (kontrolný, slepé pokusy). Koncentrácia DMSO by nemala prevýšiť výsledne 0,2 %. Bunková zmes sa nechá 30 minút preinkubovať pri 37 °C, 5 % CO<sub>2</sub> pred stimuláciou lipopolysacharidom (LPS, výsledná koncentrácia 1  $\mu$ g/ml, Sigma L-2630, zo serotypu *E. coli* 0111.B4, uchovávaným ako zásobný roztok 1 mg/ml v endotoxínom spracovanom zriedenom vodnom nosiči pri -80 °C). K slepým pokusom (nestimulovaným) sa pridá vodný nosič s výsledným inkubačným objemom 250  $\mu$ l. Inkubácia (4 hodiny) sa uskutočňuje vyššie opísaným spôsobom. Skúška sa ukončí centrifugáciou doštičiek, a to 5 minút pri laboratórnej teplote, 1 600 otáčok za minútu (4033 g), supernatanty sa potom prevedú do čistých doštičiek s 96 otvormi a udržiavajú sa pri -80 °C až do analýzy na ľudský TNF- $\alpha$  pomocou komerčne dostupného kitu ELISA (Biosource č. KHC3015, Camarillo, Ca.). Vypočítaná hodnota IC<sub>50</sub> je koncentrácia testovanej zlúčeniny, ktorá spôsobuje 50 % pokles z maximálnej produkcie TNF- $\alpha$ .

Aj keď tu boli opísané určité uskutočnenia predloženého vynálezu, odborníkom v odbore musí byť zrejmé, že je možné uskutočniť rôzne zmeny a modifikácie, a to bez toho, aby sa odchýlilo od poňatia a rámca tohto vynálezu. Pripojené nároky tak majú za úlohu pokryť tieto zmeny a modifikácie, ktoré sú v rámci tohto vynálezu.

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Zlúčenina všeobecného vzorca I



kde skupina R je

- a) vodík,
- b)  $-\text{O}(\text{CH}_2)_k\text{R}^3$  alebo
- c)  $-\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$ ,

skupina  $\text{R}^3$  je substituovaný alebo nesubstituovaný  $\text{C}_{1-4}$  alkyl, substituovaný alebo nesubstituovaný cyklický uhľovodíkový zvyšok, substituovaný alebo nesubstituovaný heterocyklický zvyšok, substituovaný alebo nesubstituovaný aryl, substituovaný alebo nesubstituovaný heteroaryl, index k je 0 až 5,

všetky skupiny  $\text{R}^{4a}$  a  $\text{R}^{4b}$  sú nezávisle

- a) vodík alebo
- b)  $-\text{[C}(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b})_x\text{R}^6$ ,

všetky skupiny  $\text{R}^{5a}$  a  $\text{R}^{5b}$  sú nezávisle vodík,  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$ ,  $\text{C}_{1-4}$  priamy, rozvetvený alebo cyklický alkyl a ich zmesi, skupina  $\text{R}^6$  je  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$ , substituovaný alebo nesubstituovaný  $\text{C}_{1-4}$  alkyl, substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo substituovaný alebo nesubstituovaný heteroaryl, skupina  $\text{R}^7$  je vodík, vo vode rozpustný kation,  $\text{C}_{1-4}$  alkyl alebo substituovaný alebo nesubstituovaný aryl, index x je 0 až 5,

skupina  $\text{R}^1$  je

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

skupiny  $\text{R}^{2a}$  a  $\text{R}^{2b}$  sú každá nezávisle vybraná zo skupiny pozostávajúcej z

- a) vodíka,

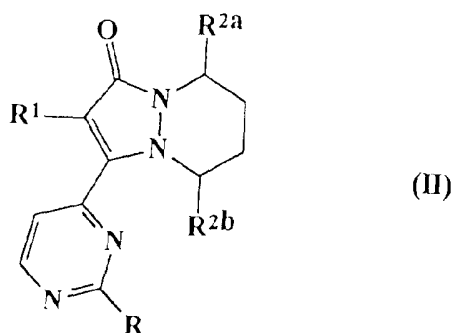


- b)  $-\text{O}(\text{CH}_2)_j\text{R}^8$ ,  
 c)  $-\text{O}(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ ,  
 d)  $-(\text{CH}_2)_j\text{CO}_2\text{R}^{10}$ ,  
 e)  $-(\text{CH}_2)_j\text{OCO}_2\text{R}^{10}$ ,  
 f)  $(\text{CH}_2)_j\text{CON}(\text{R}^{10})_2$ ,  
 g) dvoch skupín  $\text{R}^{2a}$  alebo dvoch skupín  $\text{R}^{2b}$  na rovnakom uhlíkovom atóme, ktoré môžu byť navzájom spojené za vzniku karbonylovej skupiny,  
 h) jednej skupiny  $\text{R}^{2a}$  a jednej skupiny  $\text{R}^{2b}$  navzájom spojených za vzniku dvojitej väzby,  
 i) jednej skupiny  $\text{R}^{2a}$  a jednej skupiny  $\text{R}^{2b}$  navzájom spojených za vzniku substituovaného alebo nesubstituovaného kruhu obsahujúceho 4 až 8 atómov, pričom uvedený kruh je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z kruhu
- karbocyklického,
  - heterocyklického,
  - arylu,
  - heteroarylu,
  - bicyckického systému a
  - heterobicyckického systému,

j) a ich zmesi,

skupiny  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^{9a}$ ,  $\text{R}^{9b}$  a  $\text{R}^{10}$  sú všetky nezávisle vodík,  $\text{C}_{1-4}$  alkyl a ich zmesi, skupiny  $\text{R}^{9a}$  a  $\text{R}^{9b}$  môžu spolu tvoriť karbocyklický alebo heterocyklický kruh obsahujúci 3 až 7 atómov, dve skupiny  $\text{R}^{10}$  môžu navzájom tvoriť karbocyklický alebo heterocyklický kruh obsahujúci 3 až 7 atómov, index  $j$  je 0 až 5, index  $m$  je 1 až 5, index  $n$  je 1 až 5, súčet  $m + n$  je 2 až 6, vrátane všetkých ich enantiomérnych a diastereoizomérnych foriem a farmaceuticky prijateľných solí.

2. Zlúčenina podľa nároku 1 všeobecného vzorca II



kde skupina R je

i) éter vzorca  $-\text{O}(\text{CH}_2)_k\text{R}^3$  alebo

ii) amín vzorca  $-\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$ ,

skupina  $\text{R}^3$  je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl

všetky skupiny  $\text{R}^{4a}$  a  $\text{R}^{4b}$  sú nezávisle

a) vodík alebo

b)  $-\text{C}(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b})_x\text{R}^6$ ,

všetky skupiny  $\text{R}^{5a}$  a  $\text{R}^{5b}$  sú nezávisle vodík,  $\text{C}_{1-4}$  priamy, rozvetvený alebo

cyklický alkyl,  $-\text{CO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$  a ich zmesi, skupina  $\text{R}^6$  je substituovaný alebo

nesubstituovaný  $\text{C}_{1-4}$  alkyl, substituovaný alebo nesubstituovaný aryl, skupina  $\text{R}^7$

je vodík, vo vode rozpustný kation alebo  $\text{C}_{1-4}$  alkyl, index x je 0 až 5,

skupina  $\text{R}^1$  je vybraná zo skupiny pozostávajúcej zo 4-fluórfenyly, 2,4-difluórfenyly a 4-chlórfenyly,

všetky skupiny  $\text{R}^{2a}$  alebo  $\text{R}^{2b}$  sú nezávisle vybrané zo skupiny pozostávajúcej z

a) vodíka,

b)  $-\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{R}^8$ ,

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

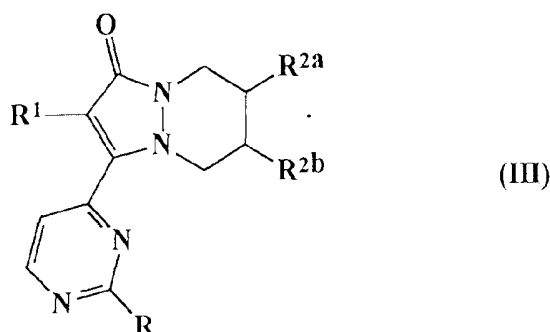
d)  $-(\text{CH}_2)_j\text{CO}_2\text{R}^{10}$ ,

index j je 0.

3. Zlúčenina podľa nároku 2, kde skupina  $\text{R}^{2a}$  alebo  $\text{R}^{2b}$  je  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CONH}_2$  alebo  $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ .
4. Zlúčenina podľa nároku 2, kde skupina  $\text{R}^{2a}$  alebo  $\text{R}^{2b}$  má vzorec  $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ , skupiny  $\text{R}^{9a}$  a  $\text{R}^{9b}$  sa navzájom spoja za vzniku kruhu vybraného zo skupiny pozostávajúcej z morfolinyly, piperidinyly, piperazinyly a cyklohexyly, index j 0.
5. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, kde skupina  $\text{R}^1$  je 4-fluórfenyl, skupina R je éterová skupina vybraná zo skupiny pozostávajúcej z fenoxyskupiny, 2-fluórfenoxyskupiny, 3-fluórfenoxyskupiny, 4-fluórfenoxyskupiny, 2,6-difluórfenoxyskupiny, 2-kyanofenoxyskupiny, 3-kyanofenoxyskupiny, 2-trifluórmetylfenoxyskupiny, 4-trifluórmetylfenoxyskupiny,

2-metoxyfenoxyskupiny, 4-metylfenoxyskupiny, 2,4-dimetylfenoxyskupiny, 3-*N*-acetylaminofenoxyskupiny, 2-metoxyfenoxyskupiny, 4-metoxyfenoxyskupiny a 3-benzo[1,3]dioxol-5-ylu alebo je skupina R aminoskupina vybraná zo skupiny pozostávajúcej z 1-(*S*)-fenyletylaminoskupiny, 1-(*S*)-(4-fluórfenyl)etylaminoskupiny, 1-(*S*)-(2-aminofenyl)etylaminoskupiny, 1-(*S*)-(2-metylfenyl)etylaminoskupiny, 1-(*S*)-(4-metylfenyl)etylaminoskupiny, 1-(*S*)-(4-metylfenyl)-etylaminoskupiny, 1-(*S*)-(4-propánsulfonylfenyl)etylaminoskupiny, 1-(*S*)-(3-benzo[1,3]dioxol-5-yl)etylaminoskupiny, 1-(*S*)-(pyridín-2-yl)etylaminoskupiny, 1-(*S*)-(pyridín-3-yl)etylaminoskupiny, metylaminoskupiny, etylaminoskupiny, propylaminoskupiny, cyklopropylaminoskupiny, cyklopropylmetylaminoskupiny, *tert*-butylaminoskupiny, 1-(*S*)-(cyklopropyl)etylaminoskupiny, 1-(*S*)-(cyklo-propylmetyl)etylaminoskupiny, 1-(*R*)-(α)-(karboxy)benzylaminoskupiny a 1-(*S*)-(α)-metyl)benzylaminoskupiny.

6. Zlúčenina podľa nároku 1 všeobecného vzorca III



kde skupina R je

i) éter vzorca  $-P(CH_2)_kR^3$  alebo

ii) amín vzorca  $-NR^{4a}R^{4b}$ ,

skupina  $R^3$  je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl,

všetky skupiny  $R^{4a}$  a  $R^{4b}$  sú nezávisle

a) vodík alebo

b)  $-[C(R^{5a}R^{5b})]_xR^6$ ,

všetky skupiny  $R^{5a}$  a  $R^{5b}$  sú nezávisle vodík,  $-OR^7$ ,  $-N(R^7)_2$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-CON(R^7)_2$ ,

$C_{1-4}$  priamy, rozvetvený alebo cyklický alkyl a ich zmesi, skupina  $R^6$  je  $-OR^7$ ,  $-$

$N(R^7)_2$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-CON(R^7)_2$ , substituovaný alebo nesubstituovaný  $C_{1-4}$  alkyl,

substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo substituovaný alebo

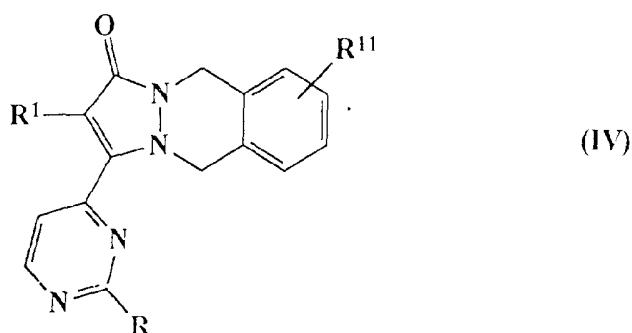
nesubstituovaný heteroaryl, skupina  $R^7$  je vodík, vo vode rozpustný kation,  $C_{1-4}$  alkyl alebo substituovaný alebo nesubstituovaný aryl, index  $x$  je 0 až 5, skupina  $R^1$  je vybraná zo skupiny pozostávajúcej zo 4-fluórfenyly, 2,4-difluórfenyly a 4-chlórfenyly, všetky skupiny  $R^{2a}$  alebo  $R^{2b}$  sú nezávisle vybrané zo skupiny pozostávajúcej z

- a) vodíka.
  - b) jednej skupiny  $R^{2a}$  a jednej skupiny  $R^{2b}$  navzájom spojených za vzniku substituovaného alebo nesubstituovaného kruhu obsahujúceho 4 až 8 atómov, pričom uvedený kruh je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z kruhu
    - i) karbocyklického,
    - ii) heterocyklického,
    - iii) arylu,
    - iv) heteroarylu,
    - v) bicyckického systému a
    - vi) heterobicyckického systému.
  - c) jednej skupiny  $R^{2a}$  a jednej skupiny  $R^{2b}$  navzájom spojených za vzniku dvojitej väzby,
  - d)  $-(CH_2)_jNR^{9a}R^{9b}$  a
  - e)  $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$ ,
- index  $j$  je 0.

7. Zlúčenina podľa nároku 6, kde skupina  $R^1$  je 4-fluórfenyl, skupina  $R$  je éterová skupina vybraná zo skupiny pozostávajúcej z fenoxykupiny, 2-fluórfenoxykupiny, 3-fluórfenoxykupiny, 4-fluórfenoxykupiny, 2,6-difluórfenoxykupiny, 2-kyanofenoxykupiny, 3-kyanofenoxykupiny, 2-trifluórmetylfenoxykupiny, 4-trifluórmetylfenoxykupiny, 2-metylfenoxykupiny, 4-metylfenoxykupiny, 2,4-dimetylfenoxykupiny, 3-*N*-acetylaminofenoxykupiny, 2-metoxifenoxykupiny, 4-metoxifenoxykupiny a 3-benzo[1,3]dioxol-5-ylu, alebo je skupina  $R$  aminoskupina vybraná zo skupiny pozostávajúcej z 1-(*S*)-fenyletylaminoskupiny, 1-(*S*)-(4-fluórfenyl)etylaminoskupiny, 1-(*S*)-(2-aminofenyl)etylaminoskupiny, 1-(*S*)-(2-metylfenyl)etylaminoskupiny, 1-(*S*)-(4-metylfenyl)etylaminoskupiny, 1-(*S*)-(4-metylfenyl)etylaminoskupiny, 1-(*S*)-(4-propánsulfonylfenyl)etylaminoskupiny, 1-(*S*)-(3-benzo[1,3]dioxol-5-yl)etylamino-

skupiny, 1-(S)-(pyridín-2-yl)etylaminoskupiny, 1-(S)-(pyridín-3-yl)etylaminoskupiny, metylaminoskupiny, etylaminoskupiny, propylaminoskupiny, cyklopropylaminoskupiny, cyklopropylmetylaminoskupiny, *tert*-butylaminoskupiny, 1-(S)-(cyklopropyl)etylaminoskupiny, 1-(S)-(cyklopropylmetyl)etylaminoskupiny, 1-(R)-(α)-(karboxy)benzylamoniskupiny a 1-(S)-(α)-(metyl)benzylaminoskupiny.

8. Zlúčenina podľa nároku 1 všeobecného vzorca IV



kde skupina R je

- i) éter vzorca  $-O(CH_2)_kR^3$  alebo
- ii) amín vzorca  $-NR^{4a}R^{4b}$ ,

skupina  $R^3$  je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl,

všetky skupiny  $R^{4a}$  a  $R^{4b}$  sú nezávisle

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

všetky skupiny  $R^{5a}$  a  $R^{5b}$  sú nezávisle vodík,  $-OR^7$ ,  $-N(R^7)$ ,  $-N(R^7)_2$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-CON(R^7)_2$ ,  $C_{1-4}$  priamy, rozvetvený alebo cyklický alkyl a ich zmesi, skupina  $R^6$  je vodík,  $-OR^7$ ,  $-N(R^7)_2$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-CON(R^7)_2$ , substituovaný alebo nesubstituovaný  $C_{1-4}$  alkyl, substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo substituovaný alebo nesubstituovaný heteroaryl, skupina  $R^7$  je vodík, vo vode rozpustný kation,  $C_{1-4}$  alkyl alebo substituovaný alebo nesubstituovaný aryl, index x je 0,

skupina  $R^1$  je vybraná zo skupiny pozostávajúcej zo 4-fluórfenyly, 2,4-difluórfenyly a 4-chlórfenyly,

všetky skupiny  $R^{2a}$  alebo  $R^{2b}$  sú nezávisle vybrané zo skupiny pozostávajúcej z

- a) vodíka,

b) jednej skupiny  $R^{2a}$  a jednej skupiny  $R^{2b}$  navzájom spojených za vzniku substituovaného alebo nesubstituovaného kruhu obsahujúceho 4 až 8 atómov, pričom uvedený kruh je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z kruhu

- i) karbocyklického,
- ii) heterocyklického,
- iii) arylu,
- iv) heteroarylu,
- v) bicyklického systému a
- vi) heterocyklického systému,

c) jednej skupiny  $R^{2a}$  a jednej skupiny  $R^{2b}$  navzájom spojených za vzniku dvojitej väzby,

d)  $-NR^{9a}R^{9b}$  a

e)  $-CO_2R^{10}$  a

skupina  $R^{11}$  je

- i)  $-[C(R^{12})_2]_p(CH=CH)_qR^{12}$ , kde index p je 0 až 12, index q je 0 až 12,
- ii)  $-C(Z)R^{12}$ ,
- iii)  $-C(Z)_2R^{12}$ ,
- iv)  $-C(Z)CH=CH_2$ ,
- v)  $-C(Z)N(R^{12})_2$ ,
- vi)  $-C(Z)NR^{12}N(R^{12})_2$ ,
- vii)  $-CN$ ,
- viii)  $-CNO$ ,
- ix)  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,
- 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)  $-NHR(R^{12})_2$ ,
- xv)  $-NHOR^{12}$ ,
- xvi)  $-NCS$ ,
- xvii)  $-NO_2$ ,
- xviii)  $-OR^{12}$ ,
- xix)  $-OCN$ ,
- xx)  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,

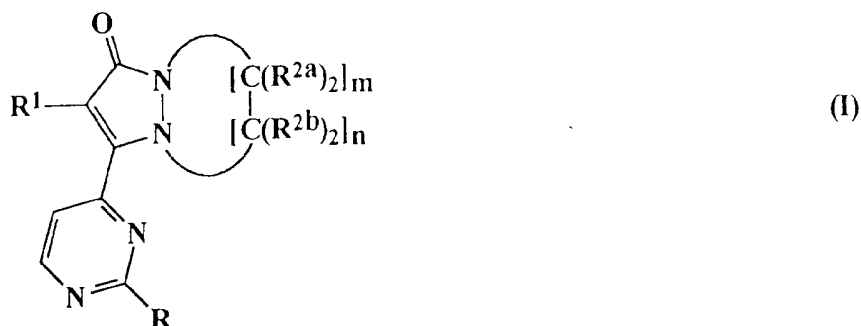
- xxi) -F, -Cl, -Br, -I a ich zmesi,
- xxii) -SCN,
- xxiii) -SO<sub>3</sub>M,
- xxiv) -OSO<sub>3</sub>M,
- xxv) -SO<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>,
- xxvi) -SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>,
- xxvii) -P(O)H<sub>2</sub>,
- xxviii) -PO<sub>2</sub>,
- xxix) -P(O)(OH)<sub>2</sub>,
- xxx) a ich zmesi,

kde skupina R<sup>12</sup> je vodík, substituovaný alebo nesubstituovaný C<sub>1-20</sub> priamy, rozvetvený alebo cyklický alkyl, C<sub>6-20</sub> aryl, C<sub>7-20</sub> alkylénaryl a ich zmesi, M je vodík alebo solitvorný kation, Z je =O, =S, =NR<sup>12</sup>.

9. Zlúčenina podľa nároku 8, kde skupina R<sup>1</sup> je 4-fluórfenyl, skupina R je éterová skupina vybraná zo skupiny pozostávajúcej z fenoxyskupiny, 2-fluórfenoxyskupiny, 3-fluórfenoxyskupiny, 4-fluórfenoxyskupiny, 2,6-difluórfenoxyskupiny, 2-kyanofenoxyskupiny, 3-kyanofenoxyskupiny, 2-trifluórmetylfenoxyskupiny, 4-trifluórmetylfenoxyskupiny, 2-metylfenoxyskupiny, 4-metylfenoxyskupiny, 2,4-dimetylfenoxyskupiny, 3-*N*-acetylaminofenoxyskupiny, 2-metoxyfenoxyskupiny, 4-metoxyfenoxyskupiny a 3-benzo[1,3]dioxol-5-ylu alebo skupina R je aminoskupina vybraná zo skupiny pozostávajúcej z 1-(*S*)-fenyletylaminoskupiny, 1-(*S*)-(4-fluórfenyl)etylaminoskupiny, 1-(*S*)-(2-aminofenyl)etylaminoskupiny, 1-(*S*)-(2-metylfenyl)etylaminoskupiny, 1-(*S*)-(4-metylfenyl)etylaminoskupiny, 1-(*S*)-(4-metylfenyl)etylaminoskupiny, 1-(*S*)-(4-propánsulfonylfenyl)etylaminoskupiny, 1-(*S*)-(3-benzo[1,3]-dioxo-5-yl)etylaminoskupiny, 1-(*S*)-(pyridín-2-yl)etylaminoskupiny, 1-(*S*)-(pyridín-3-yl)etylaminoskupiny, metylaminoskupiny, etylaminoskupiny, propylaminoskupiny, cyklopropylaminoskupiny, cyklopropylmetylaminoskupiny, *tert*-butylaminoskupiny, 1-(*S*)-(cyklopropyl)etylaminoskupiny, 1-(*S*)-(cyklopropylmetyl)etylaminoskupiny, 1-(*R*)-(α)-(karboxy)benzylaminoskupiny a 1-(*S*)-(α)-(metyl)benzylaminoskupiny.

10. Prostriedok, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje

a) účinné množstvo jednej alebo viacerých zlúčenín všeobecného vzorca I



kde skupina R je

- a) vodík,
- b)  $-\text{O}(\text{CH}_2)_k\text{R}^3$  alebo
- c)  $-\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$ ,

skupina  $\text{R}^3$  je substituovaný alebo nesubstituovaný  $\text{C}_{1-4}$  alkyl, substituovaný alebo nesubstituovaný uhl'ovodíkový zvyšok, substituovaný alebo nesubstituovaný heterocyklický zvyšok, substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo alkylénaryl, substituovaný alebo nesubstituovaný heteroaryl alebo alkylénheteroaryl, index k je 0 až 5,

všetky skupiny  $\text{R}^{4a}$  a  $\text{R}^{4b}$  sú nezávisle

- a) vodík alebo
- b)  $-\text{[C}(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b})\text{]}_x\text{R}^6$ ,

všetky skupiny  $\text{R}^{5a}$  a  $\text{R}^{5b}$  sú nezávisle vodík,  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$ ,  $\text{C}_{1-4}$  priamy, rozvetvený alebo cyklický alkyl a ich zmesi, skupina  $\text{R}^6$  je vodík,  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$ , substituovaný alebo nesubstituovaný  $\text{C}_{1-4}$  alkyl, substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo substituovaný alebo nesubstituovaný heteroaryl, skupina  $\text{R}^7$  je vodík, vo vode rozpustný kation,  $\text{C}_{1-4}$  alkyl alebo substituovaný alebo nesubstituovaný aryl, index x je 0 až 5,

skupina  $\text{R}^1$  je

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

všetky skupiny  $\text{R}^{2a}$  a  $\text{R}^{2b}$  sú nezávisle vybrané zo skupiny pozostávajúcej z

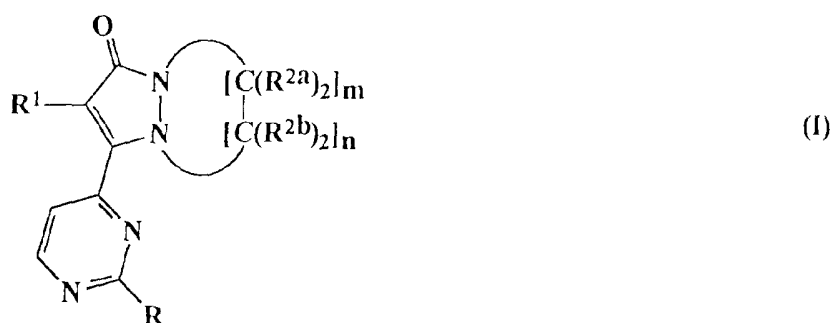
- a) vodíka,
- b)  $-\text{O}(\text{CH}_2)_j\text{R}^8$ ,
- c)  $-\text{O}(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ ,



- d)  $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$ ,  
 e)  $-(CH_2)_jOCO_2R^{10}$ ,  
 f)  $-(CH_2)_jCON(R^{10})_2$ ,  
 g) dvoch skupín  $R^{2a}$  alebo dvoch skupín  $R^{2c}$  na rovnakom uhlíkovom atóme, ktoré môžu byť navzájom spojené za vzniku karboxylovej skupiny,  
 h) jednej skupiny  $R^{2a}$  a jednej skupiny  $R^{2b}$  navzájom spojených za vzniku substituovaného alebo nesubstituovaného kruhu obsahujúceho 4 až 8 atómov, pričom uvedený kruh je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z kruhu  
 i) karbocyklického,  
 ii) heterocyklického,  
 iii) arylu,  
 iv) heteroarylu,  
 v) bicyklického systému a  
 vi) heterobicyklického systému  
 i) a ich zmesi,  
 všetky skupiny  $R^8$ ,  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$  a  $R^{10}$  sú nezávisle vodík  $C_{1-4}$  alkyl a ich zmesi, skupiny  $R^{9a}$  a  $R^{9b}$  sa môžu navzájom spojiť za vzniku karbocyklického alebo heterocyklického kruhu obsahujúceho 3 až 7 atómov, dve skupiny  $R^{10}$  sa môžu navzájom spojiť za vzniku karbocyklického alebo heterocyklického kruhu obsahujúceho 3 až 7 atómov, index j je 0 až 5, index m je 1 až 5, index n je 1 až 5, súčet  $m + n$  je 2 až 6,  
 vrátane všetkých ich enantiomérnych a diastereoizomérnych foriem a ich farmaceuticky prijateľných solí a jeden alebo viacej farmaceuticky prijateľných nosičov.

11. Spôsob kontroly extracelulárneho uvoľňovania prozápalových cytokínov, **vyznačujúci sa tým**, že človeku alebo vyššiemu cicavcovi sa podá prostriedok, ktorý obsahuje

- a) účinné množstvo jednej alebo viacerých zlúčenín všeobecného vzorca I



kde skupina R je

- a) vodík,
- b)  $-\text{O}(\text{CH}_2)_k\text{R}^3$  alebo
- c)  $-\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$ ,

skupina  $\text{R}^3$  je substituovaný alebo nesubstituovaný  $\text{C}_{1-4}$  alkyl, substituovaný alebo nesubstituovaný uhl'ovodíkový zvyšok, substituovaný alebo nesubstituovaný heterocyklický zvyšok, substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo alkylénaryl, substituovaný alebo nesubstituovaný heteroaryl alebo alkylénheteroaryl, index k je 0 až 5,

všetky skupiny  $\text{R}^{4a}$  a  $\text{R}^{4b}$  sú nezávisle

- a) vodík alebo
- b)  $-\text{[C}(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b})_x\text{R}^6$ ,
- c) všetky skupiny  $\text{R}^{5a}$  a  $\text{R}^{5b}$  sú nezávisle vodík,  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$ ,  $\text{C}_{1-4}$  priamy, rozvetvený alebo cyklický alkyl a ich zmesi, skupina  $\text{R}^6$  je vodík,  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ ,  $-\text{COR}^7$ ,  $-\text{CN}(\text{R}^7)_2$ , substituovaný alebo nesubstituovaný  $\text{C}_{1-4}$  alkyl, substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo substituovaný alebo nesubstituovaný heteroaryl, skupina  $\text{R}^7$  je vodík, vo vode rozpustný kation,  $\text{C}_{1-4}$  alkyl alebo substituovaný alebo nesubstituovaný aryl, index x je 0 až 5,

skupina  $\text{R}^1$  je

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

všetky skupiny  $\text{R}^{2a}$  a  $\text{R}^{2b}$  sú nezávisle vybrané zo skupiny pozostávajúcej z

- a) vodíka,
- b)  $-\text{O}(\text{CH}_2)_j\text{R}^8$ ,
- c)  $-\text{O}(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ ,
- d)  $-(\text{CH}_2)_j\text{CO}_2\text{R}^{10}$ ,
- e)  $-(\text{CH}_2)_j\text{OCO}_2\text{R}^{10}$ ,
- f)  $-(\text{CH}_2)_j\text{CON}(\text{R}^{10})_2$ ,
- g) dvoch skupín  $\text{R}^{2a}$  alebo dvoch skupín  $\text{R}^{2b}$  na rovnakom uhlíkovom atóme, ktoré môžu byť navzájom spojené za vzniku karboxylovej skupiny,

h) jednej skupiny  $R^{2a}$  a jednej skupiny  $R^{2b}$  navzájom spojených za vzniku substituovaného alebo nesubstituovaného kruhu obsahujúceho 4 až 8 atómov, pričom uvedený kruh je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z kruhu

i) karbocyklického,

ii) heterocyklického,

iii) arylu,

iv) heteroarylu,

v) bicyklického systému a

vi) heterobicyklického systému

i) a ich zmesi,

všetky skupiny  $R^8$ ,  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$  a  $R^{10}$  sú nezávisle vodík,  $C_{1-4}$  alkyl a ich zmesi, skupiny  $R^{9a}$  a  $R^{9b}$  môžu spolu tvoriť karbocyklický alebo heterocyklický kruh obsahujúci 3 až 7 atómov, dve skupiny  $R^{10}$  môžu spolu tvoriť karbocyklický kruh obsahujúci 3 až 7 atómov, index j je 0 až 5, index m je 1 až 5, index n je 1 až 5, súčet  $m + n$  je 2 až 6,

vrátane všetkých enantiomérnych a diastereoizomérnych foriem a ich farmaceuticky prijateľných solí a

jeden alebo viac farmaceuticky prijateľných nosičov.