

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **20.09.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **20.09.2001**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/323625**
(33) Země priority: **US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:
(Věstník č. 7/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/US2002/030133**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2003/024973**

(21) Číslo dokumentu:

2004-358

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :
C 07 D 491/20
A 61 K 31/4985
A 61 P 29/00

(71) Přihlašovatel:

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY, Cincinnati,
OH, US

(72) Původce:

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

(74) Zástupce:

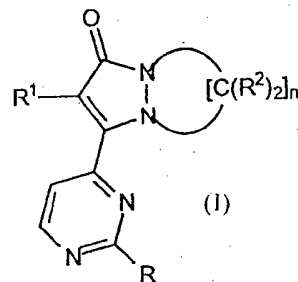
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1273/1, Praha
4, 14021

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Spirocyclické-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-
a]pyrazol-1-on kontrolující zánětlivé cytokiny**

(57) Anotace:

Sloučeniny předkládaného řešení umožňují extracelulárnímu uvolnění zánětlivých cytokinů, zahrnují všechny enantiomerní a diastereomerní formy a jejich farmaceuticky přijatelné sole obecného vzorce I, kde R jsou ethery nebo aminy; R¹ je a) substituovaný a nesubstituovaný aryl, nebo b) substituovaný a nesubstituovaný heteroaryl; dvě R² jednotky na stejném uhlíkovém atomu jsou spojeny dohromady a tvoří spirocyclický kruh o čtyřech až sedmi atomech, R² jednotky jsou nezávisle vybírány ze skupin a) vodíku a b) -O(CH₂)_jR⁸, c) -(CH₂)_iNR^{9a}R^{9b}, d) -(CH₂)_iCO₂R¹⁰, e) -(CH₂)_iOCO₂R¹⁰, f) -(CH₂)_iCON(R¹⁰)₂ a g) dvě R² jednotky mohou být spojeny a tvořit karbonylovou skupinu; R⁸, R^{9a}, R^{9b} a R¹⁰ jsou každá nezávisle vodík, C₁-C₄ alkyl, a jejich směsi; R^{9a} a R^{9b} mohou být spojeny a tvořit karbocyclický nebo heterocyclický kruh skládající se ze tří až sedmi atomů; dvě R¹⁰ skupiny mohou být spojeny a tvořit karbocyclický nebo heterocyclický kruh skládající se ze tří až sedmi atomů; j je index od 0 do 5; index n je od 3 do 5.



14.05.04

1

2004 - 358

Spirocyclické-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on kontrolující zánětlivé cytokiny

Oblast techniky

Vynález se týká sloučeniny spiro[6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2a]pyrazol-1-on], která inhibuje extracelulární uvolnění zánětlivých cytokinů, odpovědných za jeden či více stavů onemocnění u lidí nebo vyšších savců. Předkládaný vynález se dále týká složení 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2a]pyrazol-1-on a způsobů prevence, zmírnění nebo jiné kontroly enzymů, které jsou považovány za účinné součásti odpovědné za zde popsané stavy onemocnění.

Dosavadní stav techniky

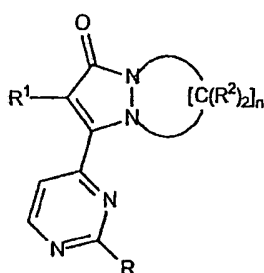
Interleukin-1 (IL-1) a Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) patří mezi důležité biologické substance známé společně jako „cytokiny“. Tyto molekuly jsou považovány za zprostředkovatele zánětlivé odpovědi spojené s imunitním rozpoznáním infekční látky.

Tyto pro-zánětlivé cytokiny jsou předpokládány důležitými prostředníky mnohých stavů onemocnění nebo syndromů, mezi jinými revmatoidní artritidy, osteoartritidy, zánětlivého onemocnění střev (IBS), septického šoku, kardiopulmonární dysfunkce, akutního dýchacího onemocnění, kachexie, a tudíž odpovědné za vývoj a projev stavů lidského onemocnění. Proto je už dlouho pocítována potřeba disponovat sloučeninami a farmaceutickým složením, které se týká látek blokujících, zmírňujících, kontrolujících, utišujících nebo předcházejících uvolnění cytokinů z buněk, které je produkují.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález vyhovuje výše zmíněným potřebám, kdy bylo překvapivě zjištěno, že určité spiro-bicyccké pyrazolony a jejich deriváty jsou účinné pro inhibici uvolnění zánětlivých cytokinů, mezi jinými interleukinu-1 (IL-1) a tumor necrosis factoru (TNF), z buněk a tím předcházejí, zmírňují nebo jinak kontrolují enzymy, které jsou považovány za účinné součásti odpovědné za zde popsané stavy onemocnění.

První aspekt předkládaného vynálezu se týká sloučenin obecného vzorce I:



(I)

včetně všech enantiomerních a diastereomerních forem a farmaceuticky přípustných solí.

Kde R je:

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

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

R^3 je substituovaný nebo nesubstituovaný C_1 - C_4 alkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný hydrokarbyl, substituovaný nebo nesubstituovaný heterocyklyl, substituovaný nebo nesubstituovaný aryl nebo alkylenaryl, substituovaný nebo nesubstituovaný heteroaryl nebo alkylenheteroaryl; index k je od 0 do 5;

R^{4a} a R^{4b} jsou každý nezávisle:

a) vodík, nebo

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

každý R^{5a} a R^{5b} jsou nezávisle vodík, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; C_1 - C_4 lineární, větvený nebo cyklický alkyl, a jejich směsi; R^6 je vodík, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$,

$-CON(R^7)_2$; substituovaný nebo nesubstituovaný C_1 - C_4 alkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný aryl, nebo substituovaný nebo nesubstituovaný heteroaryl; R^7 je vodík, ve vodě rozpustný kation, nebo C_1 - C_4 alkyl; index m je od 0 do 5;

R^1 je:

a) substituovaný nebo nesubstituovaný aryl nebo

b) substituovaný nebo nesubstituovaný heteroaryl

přinejmenším dvě R^2 jednotky jedné $-[C(R^2)_2]_n$ kruhové jednotky jsou spojeny a vytvářejí spirocyklický kruh sestávající ze čtyř až sedmi atomů, rovnováha R^2 je nezávisle volena za skupin sestávajících z

a) vodíku

b) $-(CH_2)_kO(CH_2)_jR^8$

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

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

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

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

g) dvě R^2 mohou být spojeny a tvořit karbonylovou skupinu;
 R^8 , R^{9a} , R^{9b} , a R^{10} jsou každý nezávisle C_1 - C_4 alkyl, a jejich směsí; R^{9a} a R^{9b} mohou být spojeny a tvořit karbocyklický nebo heterocyklický kruh skládající se ze tří až sedmi atomů; dvě R^{10} jednotky mohou být spojeny a tvořit a karbocyklický nebo heterocyklický kruh skládající se ze tří až sedmi atomů; j je index od 0 do 5; index k je od 0 do 5; index n je od 3 do 5.

Další aspekt předkládaného vynálezu se týká farmaceutického složení, ve kterém je sloučenina podána člověku nebo vyšším savcům obsahující:

- a) účinné množství jedné nebo více sloučenin odpovídající předkládanému vynálezu a
- b) jednu nebo více farmaceuticky přijatelných inertních pomocných substancí.

Další aspekt předkládaného vynálezu se týká způsobu kontroly jednoho nebo více zánětlivých cytokinů zprostředkujících, nebo zánětlivých cytokinů modulujících savčí onemocnění nebo jeho podmínky, tedy způsob zahrnující krok podání účinného množství látky o složení zahrnujícím jednu nebo více sloučenin lidem a vyšším savcům.

Tyto a další záměry, znaky, a výhody vyvstanou kvalifikovaným osobám po přečtení následujícího detailního popisu podstaty vynálezu a přiložených nároků. Všechna procenta, poměry, proporce jsou v tomto dokumentu hmotnostní, pokud nejsou jinak specifikována. Všechny udané teploty jsou ve stupních Celsia ($^{\circ}C$), pokud není specifikováno jinak. Všechny citované dokumenty jsou v příslušné části vtěleny pomocí odkazu; citace jakéhokoli dokumentu není vykládána jako přiznání předchozí kvalifikace s ohledem na předkládaný vynález.

Detailní popis vynálezu

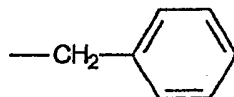
Předkládaný vynález se týká sloučenin, jež jsou schopné zprostředkovat, kontrolovat nebo jinak inhibovat extracelulární uvolňování určitých cytokinů, zvláště zánětlivých cytokinů, které hrají roli ve stimulaci, příčině nebo projevu široké škály onemocnění, stavů nemocí nebo syndromů.

Termín „hydrokarbyl“ je pro účely předkládaného vynálezu definován jako jakákoli organická jednotka nebo skupina, která je tvořena uhlíkovými a vodíkovými atomy. V termínu hydrokarbyl jsou zahrnuty i heterocyklické sloučeniny popsány zde níže. Příklady různých nesubstituovaných neheterocyklických hydrokarbylových skupin sloučenin zahrnují pentyl, 3-ethylotanyl, 1,3-dimethylfenyl, cyklohexyl, cis-3-hexyl, 7,7-dimethylbicyklo[2,2,1]-heptan-1-yl, a naft-2-yl.

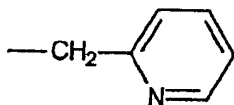
V definici „hydrokarbylu“ jsou obsaženy aromatické (aryly) a nearomatické karbocyklické kruhy, neomezuující se jen na příklady, které zahrnují cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexan, cyklohexenyl, cykloheptyl, bicyklo-[0,1,1]-butyl, bicyklo-[0,1,2]-pentyl, bicyklo-[0,1,3]-hexyl (thujanyl), bicyklo-[0,2,2]-hexyl, bicyklo-[0,1,4]-heptyl (karanyl), bicyklo-[2,2,1]-heptyl (norboranyl), bicyklo-[0,2,4]-oktyl (karyofyllenyl), spiropentyl, dicyklopentanspiranyl, dekalinyl, fenyl, benzyl, naftyl, indenyl, 2H-indenyl, azulenyl, fenantryl, anthryl, fluorenyl, acenafthylenyl, 1,2,3,4-tetrahydronaftyl a podobné.

Termín „heterocykl“ zahrnuje jak aromatický (heteroaryl) tak nearomatický heterocyklický kruh neomezuující se jen na příklady, do kterých jsou zahrnuty: pyrrolyl, 2H-pyrrolyl, 3H-pyrrolyl, pyrazolyl, 2H-imidazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, 2H-pyran-2-on-yl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, piperazinyl, s-triazinyl, 4H-1,2-oxazinyl, 2H-1,3-oxazinyl, 1,4-oxazinyl, morfolinyl, azepinyl, oxepinyl, 4H-1,2-diazepinyl, indenyl 2H-indenyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, indolyl, 3H-indolyl, 1H-indolyl, benzoxazolyl, 2H-1-benzopyranyl, quinoliny, isoquinoliny, quinazolinyl, 2H-1,4-benzoxazinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, quinoxalinyl, furanyl, thiofenyl, benzimidazolyl a podobné, přičemž každý může být substituovaný nebo nesubstituovaný.

Příkladem skupiny definované jako „alkylenaryl“ je benzylová skupina vzorce:



kdežto příkladem skupiny označené termínem „alkylenheteroaryl“ je 2-pikolylová skupina vzorce:



Termíny „spirocyklický“ a „spiroanulární“ (spiroprstencový) jsou užívány a jsou zaměnitelné v celém tomto upřesnění a jsou zmiňovány, aby označily dva kruhy, které jsou spojené jediným uhlíkovým atomem, např. sloučenina vzorce:



Termín „substituovaný“ je používán v celém upřesnění. Je zde definován jako „zahrnutá skupina či zbytek, které mohou nahradit vodíkový atom, dva vodíkové atomy, nebo tři vodíkové

atomy hydrokarbylového zbytku. Termín substituovaný může rovněž zahrnout nahrazení vodíkových atomů dvou sousedních uhlíků a vytvoření nové skupiny či zbytku.“ Například substituovaná jednotka, u které je zapotřebí náhrady jednoduchého vodíku, je halogen, hydroxyl, apod.. Náhradu dvou vodíkových atomů vyžaduje karbonyl, oximino, apod.. Nahrazení dvou vodíkových atomů u sousedních uhlíků vyžaduje epoxy skupina. K nahrazení tří vodíkových atomů dochází u kyano skupiny a podobných. Epoxidová skupina je příkladem substituované skupiny, která nahrazuje atom vodíku na sousedních uhlících. Termín substituovaný je používán v celé předkládané specifikaci k označení, že hydrokarbylový zbytek, mezi jinými aromatický kruh nebo alkylový řetězec, může mít jeden nebo více vodíkových atomů nahrazených substituentem. Pokud je zbytek označen za „substituovaný“, jakékoli množství vodíkových atomů může být nahrazeno. Například 4-hydroxyfenyl je „substituovaný aromatický karbocyklický kruh“, (N,N-dimethyl-5-amino)oktyl je „substituovaný C₈ alkylový zbytek“, 3-guanidinopropyl je „substituovaný C₃ alkylový zbytek“ a 2-karboxypyridinyl je „substituovaný heteroarylový zbytek.“ Následují neomezuující příklady skupin, které mohou sloužit jako náhrada vodíkových atomů, pokud je hydrokarbylový zbytek označen jako „substituovaný.“

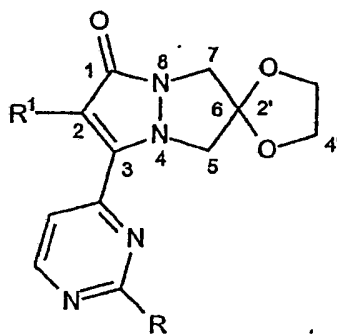
- i) $-\text{[C(R}^{12})_2]_p (\text{CH=CH})_q \text{R}^{12}$; kde p je od 0 do 12; q je od 0 to 12;
- ii) $-\text{C(Z)R}^{12}$;
- iii) $-\text{C(Z)}_2 \text{R}^{12}$;
- iv) $-\text{C(Z)CH=CH}_2$;
- v) $-\text{C(Z)N(R}^{12})_2$;
- vi) $-\text{C(Z)NR}^{12}\text{N(R}^{12})_2$;
- vii) $-\text{CN}$;
- viii) $-\text{CNO}$;
- ix) $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$;
- x) $-\text{N(R}^{12})_2$;
- xi) $-\text{NR}^{12}\text{CN}$;
- xii) $-\text{NR}^{12}\text{C(Z)R}^{12}$;
- xiii) $-\text{NR}^{12}\text{C(Z)N(R}^{12})_2$;
- xiv) $-\text{NHN(R}^{12})_2$;
- xv) $-\text{NHOR}^{12}$;
- xvi) $-\text{NCS}$;
- xvii) $-\text{NO}_2$;

- xviii) -OR¹²;
- xix) -OCN;
- xx) -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃;
- xxi) -F, -Cl, -Br, -I, a jejich směsi;
- xxii) -SCN;
- xxiii) -SO₃M;
- xxiv) -OSO₃M;
- xxv) -SO₂N(R¹²)₂;
- xxvi) -SO₂R¹²;
- xxvii) -P(O)H₂;
- xxviii) -PO₂;
- xxix) -P(O)(OH)₂;
- xxx) a jejich směsi;

kde R¹² je vodík, substituovaný nebo nesubstituovaný C₁-C₂₀ lineární, větvený, nebo cyklický alkyl, C₆-C₂₀ aryl, C₇-C₂₀ alkylenaryl a jejich směsi; M je vodík nebo kation tvořící sůl; Z je =O, =S, =NR¹¹ a jejich směsi. Vhodné kationy tvořící sole jsou, sodík, lithium, draslík, vápník, hořčík, amonium a podobné.

Mezi sloučeniny předkládaného vynálezu je zahrnován spirocyklický kruhový skelet ze dvou částí; v první je 10 až 12 atomů spojených do kruhu, například 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on spojený kruhový systém. Druhá část je kruh obsahující 4 až 7 atomů, tzn. kruh připevněný ke spojenému kruhovému systému vytvářející konečnou spirocyklickou kruhovou soustavu.

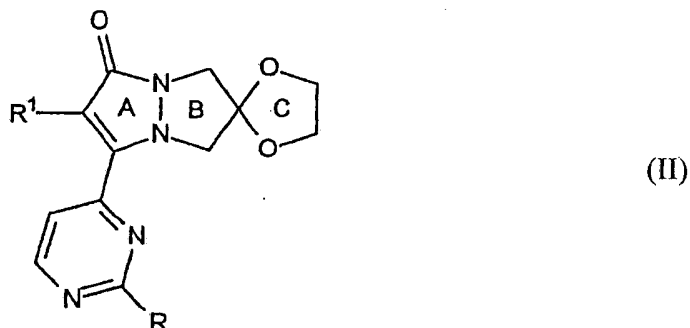
Záměrně pro popsání kruhové soustavy předkládaného vynálezu je poskytnut příklad číslování používaného v celém vynálezu k popsání zahrnutých sloučenin a jejich derivátů.



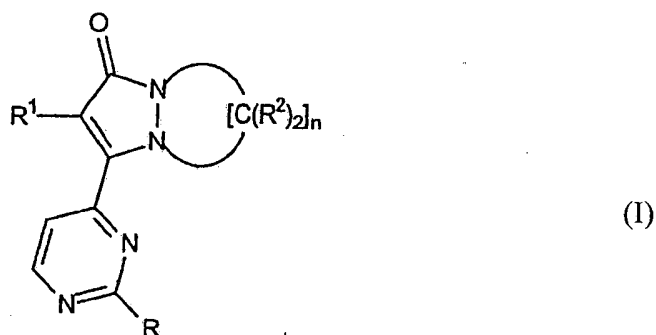
(II)

Výše zmíněný skelet je spiro[1,3-dioxolan[2',6]-2-R¹-substituovaný-3-[2-R¹-substituovaný-pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on].

Následuje příklad způsobu, jakým jsou kruhové soustavy předkládaného vynálezu popisovány.

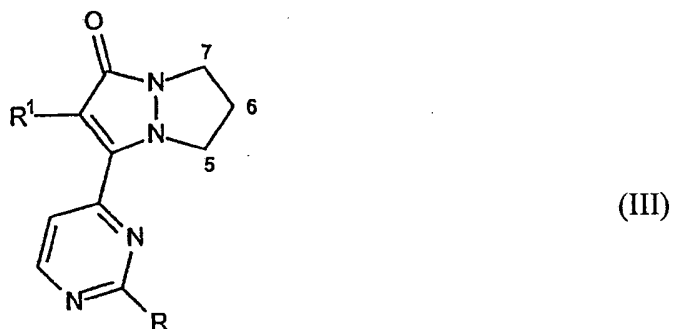


Hlavní definovaná sloučenina předkládaného vynálezu je sloučenina obecného vzorce I:



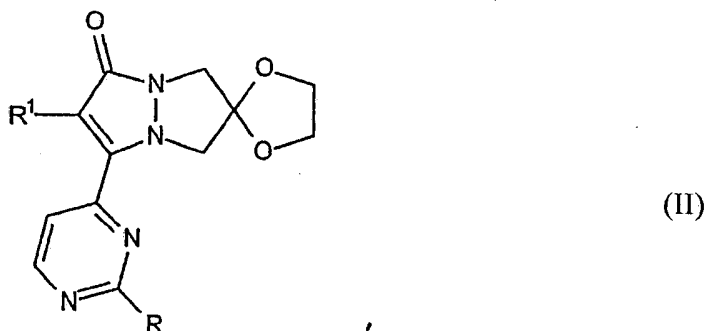
kde index n označuje počet $-\text{C}(\text{R}^2)_2-$ přítomných kruhových jednotek a tudíž počet atomů tvořících B-kruh každého derivátu. C-kruh, který je tvořen dvěma R^2 skupinami na stejném uhlíkovém atomu, může být vytvořen z kterýchkoliv dvou R^2 skupin kteréhokoli uhlíkového atomu B-kruhu.

Předkládaný vynález zaprvé poskytuje vzhledem ke kruhovému skeletu 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on spojenou kruhovou soustavu obecného vzorce III:

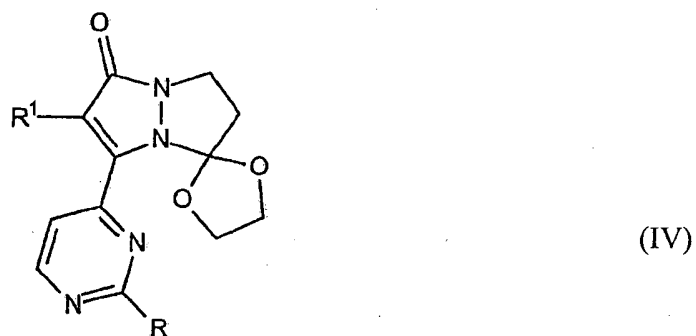


kde, jak je znázorněno, může být C-kruh navázán libovolně do polohy 5, 6 či 7.

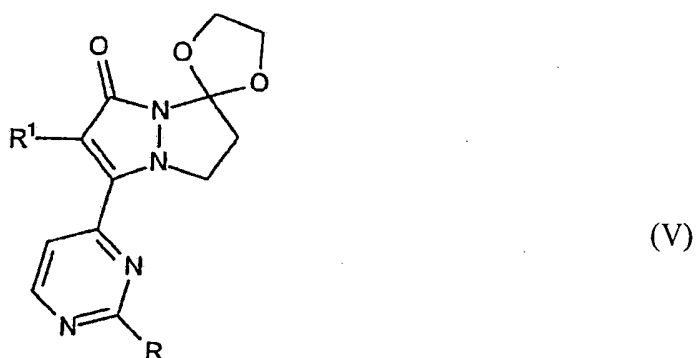
První model 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on spojné kruhové soustavy obsahuje kruhový systém spiro[1,3-dioxolan] obecného vzorce II:



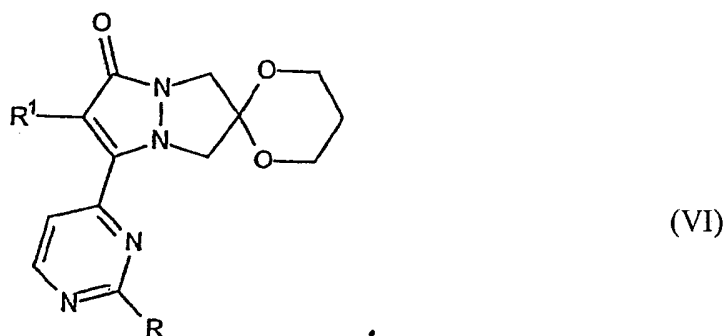
kde 1,3-dioxolanový kruh je navázán do pozice 6 na uhlíkový atom pyrazolového kruhu. Další deriváty zahrnují 1,3-dioxolanový kruh navázaný v poloze 5, např. sloučenina obecného vzorce IV:



stejně jako 1,3-dioxolanový kruh navázaný do polohy 7, např. sloučenina obecného vzorce V:

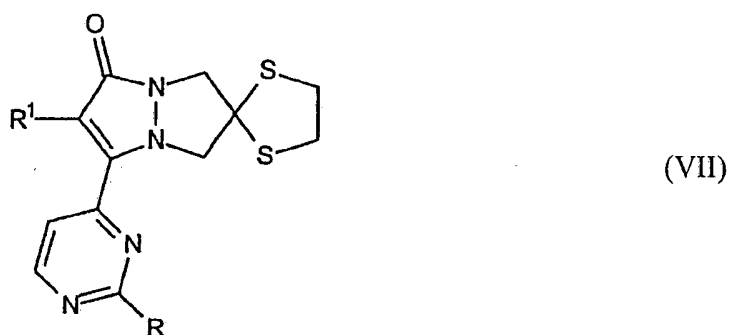


Druhý model 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on spojené kruhové soustavy obsahuje kruhový systém spiro[1,3-dioxan] obecného vzorce VI:



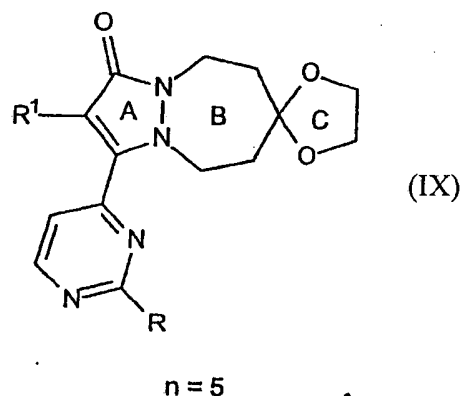
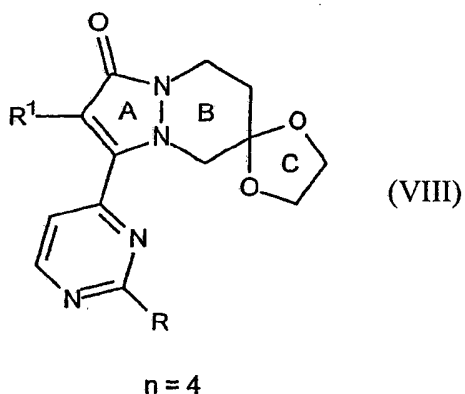
Tento model také zahrnuje deriváty, kdy je kruh spiro[1,3-dioxanu] navázán na kruhovou soustavu v poloze 5 a 7.

Třetí model 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on spojené kruhové soustavy obsahuje kruhový systém spiro[1,3-dithiolanu] obecného vzorce VII:



Tento model zahrnuje také deriváty, kdy je kruh spiro[1,3-dithiolanu] navázán na kruhovou soustavu v poloze 5 a 7.

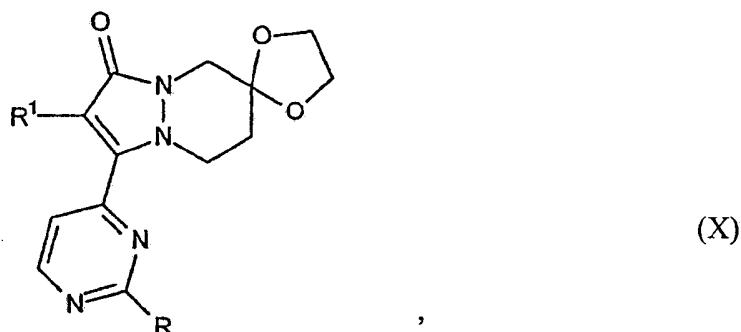
Předkládaný vynález dále poskytuje vzhledem ke skeletu B-kruhy sestávající z šesti atomů ($n=4$) nebo sedmi atomů ($n=5$), které jsou znázorněny následujícími vzorci VIII, IX:



První kruhová soustava v těchto dvou výše uvedených vzorcích obsahuje jako součást spojených kruhů 5,6,7,8-tetrahydro-pyrazolo[1,2-a]pyridazin-1-on skupinu a druhý skelet obsahuje jako součást spojených kruhů 6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazolo[1,2-a][1,2]diazepin-1-on skupinu. Každý z těchto kruhových systémů představuje oddělenou stránku kruhových skeletů předkládaného vynálezu.

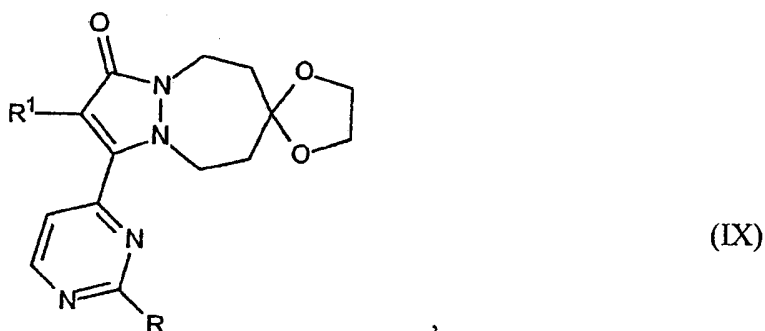
V rámci prvního příkladu souvisejícího s kruhovým skeletem, B-kruh obsahuje pět atomů a C-kruhem je [1,3]dioxolan, [1,3]dioxan, nebo [1,3]dithiolan, jak je znázorněno výše. Uhlík, na který je zmíněný C-kruh navázán, například kterýkoliv z uhlíkových atomů očíslovaných 5, 6 nebo 7, souvisí s modelem prvního aspektu.

Druhý aspekt, který předkládaný vynález poskytuje, souvisí s inhibitory uvolnění zánětlivých cytokinů, kde index n je 4, například skelety obecného vzorce X:



které jsou spiro[5,6,7,8-tetrahydro-pyrazolo[1,2-a]pyridazin-1-on] kruhové systémy, kde může být C-kruh navázán na libovolném uhlíkovém atomu kruhu v poloze 5, 6, 7, nebo 8. V rámci druhého aspektu vzhledem ke kruhovému skeletu, B-kruh obsahuje šest atomů a C-kruh je [1,3]dioxolan, [1,3]dioxan, nebo [1,3]dithiolan jak je znázorněno výše. Uhlík, na který je zmíněný C-kruh navázán, například kterýkoliv z uhlíkových atomů očíslovaných 5, 6, 7 nebo 8, souvisí s modelem tohoto druhého aspektu.

Třetí aspekt, který předkládaný vynález poskytuje, souvisí s inhibitory uvolnění zánětlivých cytokinů, kde index n je 5, například skelety obecného vzorce IX:



které jsou spiro[6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazolo[1,2-a][1,2]diazepin-1-on] kruhové systémy, kde může být C-kruh navázán na libovolném uhlíkovém atomu kruhu v poloze 5, 6, 7, 8 nebo 9. V rámci třetího aspektu, vzhledem ke kruhovému skeletu, B-kruh obsahuje sedm atomů a C-kruh je [1,3]dioxolan, [1,3]dioxan, nebo [1,3]dithiolan, jak je znázorněno výše. Uhlík, na který je

zmíněný C-kruh navázán, například kterýkoliv z uhlíkových atomů očíslovaných 5, 6, 7, 8 nebo 9, souvisí s modelem tohoto třetího aspektu.

Sloučeniny předkládaného vynálezu zahrnují pyrimidinový kruh navázaný na poloze 3 A-kruhu. R skupiny jsou substituenty v poloze 2 pyrimidin-4-ylové části hlavního skeletu, R skupiny jsou:

a) ether obecného vzorce $-O[CH_2]_kR^3$; nebo

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

kde R^3 je substituovaný nebo nesubstituovaný C_1 - C_4 alkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný cyklický hydrokarbyl, substituovaný nebo nesubstituovaný heterocyklyl, substituovaný nebo nesubstituovaný aryl nebo alkylenaryl, substituovaný nebo nesubstituovaný heteroaryl nebo alkylenheteroaryl; index k je od 0 do 5.

Následují rozmanité podoby R skupin odpovídající předkládanému vynálezu, kde R je ether obecného vzorce $-O[CH_2]_kR^3$.

A) R skupiny obsahující ethery vzorce $-OR^3$ (index k se rovná 0) a R^3 je substituovaný nebo nesubstituovaný aryl.

- i) Jedna iterace skupiny R obsahující ethery vzorce $-OR^3$ a R^3 je substituovaný nebo nesubstituovaný aryl. Tato iterace zahrnuje následující neomezuující příklady skupiny R: fenoxý, 2-fluorfenoxý, 3-fluorfenoxý, 4-fluorfenoxý, 2,4-difluorfenoxý, 3-trifluormethylfenoxý, 4-trifluormethylfenoxý, 2,4-trifluormethylfenoxý, a podobné.
- ii) Jiná iterace této skupiny R obsahující ethery vzorce $-OR^3$ a R^3 je substituovaný nebo nesubstituovaný aryl. Tato iterace zahrnuje následující neomezuující příklady: 2-methylfenoxý, 3-methylfenoxý, 4-methylfenoxý, 2,4-dimethylfenoxý, 2-kyanofenoxý, 3-kyanofenoxý, 4-kyanofenoxý, 4-ethylfenoxý, a podobné.
- iii) Další podrobnější iterace této skupiny R obsahující ethery vzorce $-OR^3$ a R^3 je substituovaný nebo nesubstituovaný aryl. Tato iterace zahrnuje následující neomezuující příklady: (2-methoxy)fenoxý, (3-methoxy)fenoxý, (4-methoxy)fenoxý, 3-[(N-acetyl)amino]fenoxý, 3-benzo[1,3]dioxol-5-yl, a podobné.

B) R skupiny obsahující ethery vzorce $-OR^3$ (index k se rovná 0) a R^3 je substituovaný nebo nesubstituovaný heteroaryl.

- i) První iterace skupiny R obsahující ethery vzorce $-OR^3$ a R^3 je nesubstituovaný heteroaryl. Tato iterace zahrnuje následující neomezuující příklady: pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, a podobné.
- ii) Druhá iterace skupiny R obsahující ethery vzorce $-OR^3$ a R^3 je substituovaný heteroaryl. Tato iterace zahrnuje následující neomezuující příklady: 2-aminopyrimidin-4-yl, a podobné.

C) R skupiny obsahující ethery vzorce $-OCH_2R^3$ (index k se rovná 1) a R^3 je substituovaný nebo nesubstituovaný aryl.

- i) První iterace skupiny R obsahující ethery vzorce $-OCH_2R^3$ a R^3 je substituovaný nebo nesubstituovaný heteroaryl. Tato iterace zahrnuje následující neomezuující příklady: pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, 2-aminopyrimidin-4-yl, 4-aminopyrimidin-6-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, a podobné.
- ii) Druhá iterace skupiny R, kde R je ether vzorce $-OCH_2R^3$ a R^3 je substituovaný nebo nesubstituovaný alkylhetero-aryl. Tato iterace zahrnuje následující neomezuující příklady: pyridin-3-ylethyl, (2-methyl-2-pyridin-3-yl)ethyl, a podobné.

D) R skupiny obsahující ethery vzorce $-OR^3$ (index k se rovná 1) a R^3 je substituovaný nebo nesubstituovaný C_1 - C_4 alkyl.

- i) První iterace skupiny R je ether vzorce $-OR^3$ a R^3 je nesubstituovaný C_1 - C_4 lineární, větvený, nebo cyklický alkyl. Tato iterace zahrnuje následující neomezuující příklady: methyl, ethyl, isopropyl, (S)-1-methypropyl, a podobné.
- ii) Druhá iterace skupiny R je ether vzorce $-OR^3$ a R^3 je substituovaný C_1 - C_4 lineární, větvený, nebo cyklický alkyl. Tato iterace zahrnuje následující neomezuující příklady: 2-methoxyethyl, (S)-1-methy-3-methoxypropyl, a podobné.

Nicméně tvůrce není omezen na zde použité iterace a příklady.

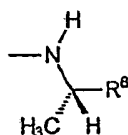
Následují rozmanité podoby R skupin odpovídající předkládanému vynálezu, kde R je amin obecného vzorce $-NR^{4a}R^{4b}$, R^{4a} a R^{4b} jsou nezávisle:

a) vodík; nebo

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

každý R^{5a} a R^{5b} jsou nezávisle vodík, C_1 - C_4 lineární, větvený, nebo cyklický alkyl a jejich směsi; R^6 je vodík, substituovaný nebo nesubstituovaný C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_4 alken-yl, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$, substituovaný nebo nesubstituovaný aryl, nebo substituovaný nebo nesubstituovaný heteroaryl; R^7 je vodík, ve vodě rozpustný kation, nebo C_1 - C_4 alkyl; index m je od 0 do 5.

A) R skupiny zahrnující chirální amino- skupiny, kde R^{4a} je vodík, R^{5a} je vodík a R^{5b} je methyl; skupiny obecného vzorce XI:

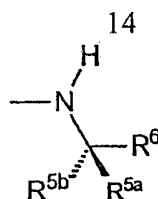


(XI)

s uvedenou stereochemií.

- i) První iterací R je amin obsahující skupinu R^6 , což je substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl. Tato iterace zahrnuje následující neomezuující příklady: (S)-1-methyl-1-fenylmethylamino, (S)-1-methyl-1-(4-fluorfenyl)methylamino, (S)-1-methyl-1-(4-methylfenyl)methyl-amino, (S)-1-methyl-1-(4-methoxyfenyl)methylamino, (S)-1-methyl-1-(2-aminofenyl)methylamino, (S)-1-methyl-1-(4-aminofenyl)methylamino, a podobné.
- ii) Druhou iterací R je amin obsahující skupinu R^6 , což je substituovaný nebo nesubstituovaný heteroaryl. Tato iterace zahrnuje následující neomezuující příklady: (S)-1-methyl-1-(pyridin-2-yl)methylamino, (S)-1-methyl-1-(pyridin-3-yl)methylamino, (S)-1-methyl-1-(pyridin-4-yl)methylamino, (S)-1-methyl-1-(furan-2-yl)methylamino, (S)-1-methyl-1-(3-benzo[1,3]dioxol-5-yl)methylamino, a podobné.
- iii) Třetí iterací R je amin obsahující skupinu R^6 , což je C_1 - C_4 substituovaný nebo nesubstituovaný alkyl. Tato iterace zahrnuje následující neomezuující příklady: (S)-1-methylpropylamino, (S)-1-methyl-2-(methoxy)ethylamino.

B) R skupiny zahrnující chirální amino- skupiny, kde R^{4a} je vodík, R^{5a} a R^{5b} jsou C_1 - C_4 alkyl, skupiny obecného vzorce XII:

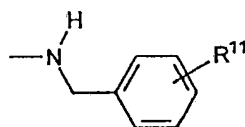


(XII)

s uvedenou stereochemií, když R^{5a} a R^{5b} a R^6 nejsou totožné.

- i) První iterací R je amin, který nemá chirální centrum, neomezující příklady mezi něž je zahrnut 1,1-dimethylethylamine, 1,1-dimethylbenzylamine a podobné.
- ii) Druhou iterací R je amin obsahující skupinu R^6 , což je substituovaný nebo nesubstituovaný C_1-C_4 alkyl. Tato iterace zahrnuje následující neomezující příklady: (S)-1-methyl-2-hydroxy-2-methylpropylamine, (S)-1-methyl-2-hydroxy-2-methylbutylamine, a podobné.

C) R skupiny obsahující alkylenaryl aminy kde R^{4a} je vodík, oboje R^{5a} a R^{5b} z R^{4b} jsou atomy vodíku, R^6 je substituovaný nebo nesubstituovaný aryl, skupina obecného vzorce XIII:

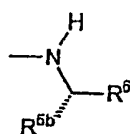


(XIII)

kde R^{11} je vodík nebo „substituovaná skupina“, jak je vysvětleno výše.

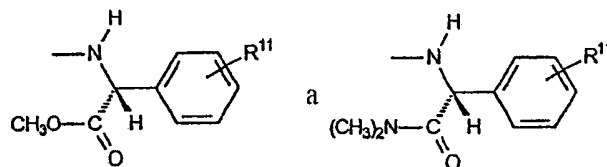
- i) První iterace zahrnuje následující neomezující příklady R skupin: benzylamino, (2-aminofenyl)methylamino; (4-fluorfenyl)methylamino, (4-methoxyfenyl)methylamino; (4-propansulfonylfenyl)methylamino; a podobné.
- ii) Druhá iterace zahrnuje následující neomezující příklady R skupin: (2-methylfenyl)methylamino; (3-methylfenyl)-methylamino; (4-methylfenyl)methylamino; a podobné.

D) R skupiny zahrnující aminy, kde R^{4a} je vodík, R^{4b} obsahuje R^{5a} odpovídající vodíku a R^{5b} odpovídající $-CO_2 R^7$ nebo $-CON(R^7)_2$; uvedená skupina obecného vzorce XIV:



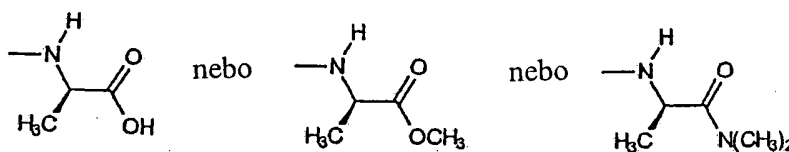
(XIV)

- i) První iterací této skupiny R je amin obsahující R^6 , což je substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl. Tato iterace zahrnuje následující neomezující příklady:



kde R^{11} je vodík, nebo „substituent“, jak je definován výše.

- ii) Druhou iterací této skupiny R je amin obsahující R^6 , což je substituovaný nebo nesubstituovaný alkyl. Tato iterace zahrnuje následující neomezující příklady:



Nicméně tvůrce není omezen na zde použité iterace a příklady. R^1 skupiny jsou vybrány jako:

- substituovaný nebo nesubstituovaný aryl; nebo
- substituovaný nebo nesubstituovaný heteroaryl.

První aspekt R^1 skupin zahrnuje halogeny substituované fenylové skupiny, mezi neomezujícími příklady je uveden: 4-fluorfenyl, 2,4-difluorfenyl, 4-chlorfenyl, a podobné.

R^2 skupiny zahrnují spiroanulární (spiroprstencový) kruh skeletu předkládaného vynálezu. Navíc zahrnují R^2 skupiny substituovaný nebo nesubstituovaný methylen vzorce $-[C(R^2)_2]-$. Pokud R^2 nejsou součástí pěti až sedmi atomových spirocyklických kruhů, každá R^2 jednotka je nezávisle vybraná z níže uvedené škály:

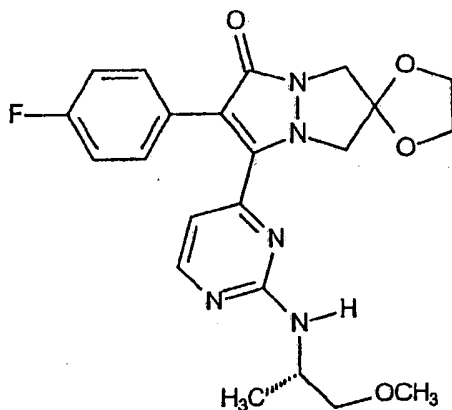
- vodík;
- $-(CH_2)_kO(CH_2)_jR^8$;
- $-(CH_2)_jNR^{9a}R^{9b}$;
- $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$;
- $-(CH_2)_jOCO_2R^{10}$;
- $-(CH_2)_jCON(R^{10})_2$;

g) dvě R^2 skupiny mohou být spojeny a tvořit karbonylovou skupinu;

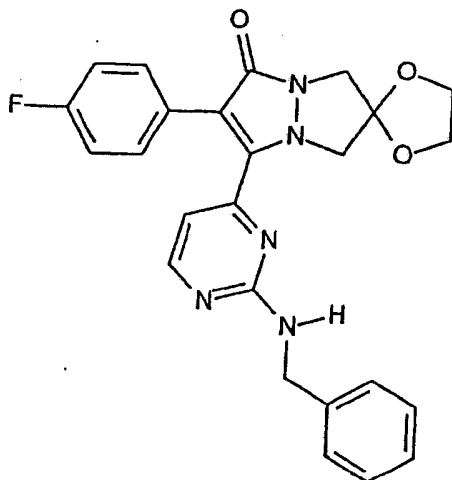
h) a jejich směsi;

R^8 , R^{9a} , R^{9b} a R^{10} je nezávisle vodík, C_1 - C_4 alkyl, a jejich směsi; R^{9a} a R^{9b} mohou být spojeny a tvořit karbocyklický nebo heterocyklický kruh obsahující tři až sedm atomů; dvě R^{10} mohou být spojeny a tvořit karbocyklický nebo heterocyklický kruh obsahující tři až sedm atomů; j je index od 0 do 5; n je index od 3 do 5.

Jak je popsáno výše, hodnota indexu n udává velikost „B-kruhu“. První aspekt struktur předkládaného vynálezu se vztahuje k B-kruhům, kde n je rovno 3, například sloučeniny obsahující 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-onový kruhový systém, neomezující příklady zahrnují:

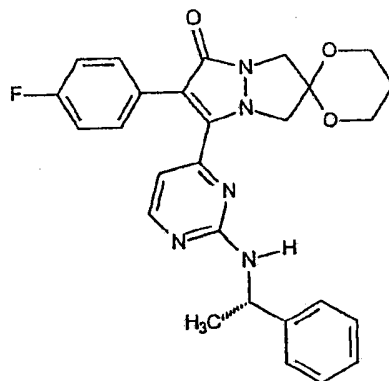


spiro[1,3-dioxolan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-{2-(S)-[(2-methoxy-1-methyl)ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on]; a

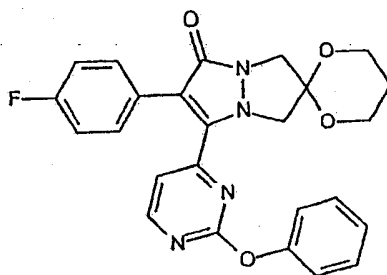


spiro[1,3-dioxolan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-[2-(benzylamino)pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on].

Druhý model prvního aspektu se týká pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-onového kruhového systému zahrnujícího spiro[1,3-dioxan], neomezující příklady zahrnují



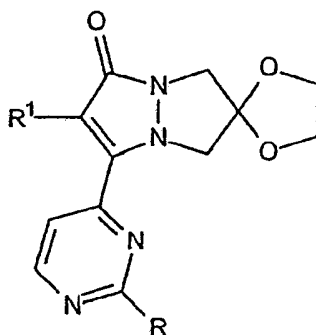
spiro[1,3-dioxan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-{2-(S)-[(alpha-methyl)benzyl amino]-pyrimidin-4-yl}-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on]; a



spiro[1,3-dioxolan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-[2-(fenoxy)pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on].

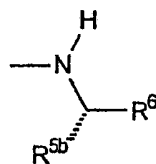
Sloučeniny předkládaného vynálezu, které tvoří analogy inhibitorů uvolnění zánětlivých cytokinů, jsou rozděleny do několika kategorií, které tímto rozdělením nejsou omezeny. Několik kategorií analogů je ukázáno dále.

První aspekt Kategorie I sloučenin inhibujících uvolnění zánětlivých cytokinů vztahujících se k předkládanému vynálezu má hlavní konstrukci obecného vzorce II :



(II)

a představuje 2',6-spiro[1,3-dioxolanové] deriváty 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-onů, kde je R skupina vzorce XIV:



(XIV)

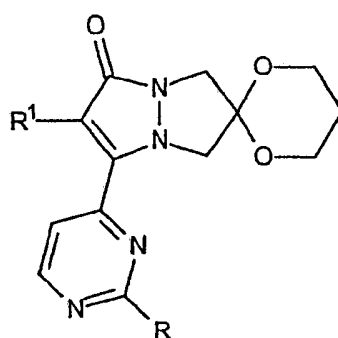
Tabulka I poskytuje neomezuující příklady R^1 , R^{5b} , a R^6 .

Tabulka I

Číslo	R^1	R^{5b}	R^6
1	4-fluorfenyl	methyl	methyl
2	4-fluorfenyl	methyl	ethyl
3	4-fluorfenyl	methyl	propyl
4	4-fluorfenyl	methyl	vinyl
5	4-fluorfenyl	methyl	cyklopropyl
6	4-fluorfenyl	methyl	cyklohexyl
7	4-fluorfenyl	methyl	methoxymethyl
8	4-fluorfenyl	methyl	methoxyethyl
9	4-fluorfenyl	methyl	1-hydroxy-1-methylethyl
10	4-fluorfenyl	methyl	-CO ₂ H
11	4-fluorfenyl	methyl	fenyl
12	4-fluorfenyl	methyl	4-fluorfenyl
13	4-fluorfenyl	methyl	2-aminofenyl
14	4-fluorfenyl	methyl	2-methylfenyl
15	4-fluorfenyl	methyl	4-methylfenyl
16	4-fluorfenyl	methyl	4-methoxyfenyl
17	4-fluorfenyl	methyl	4-(propansulfonyl)fenyl
18	4-fluorfenyl	methyl	3-benzo[1,3]dioxol-5-yl
19	4-fluorfenyl	methyl	pyridin-2-yl
20	4-fluorfenyl	methyl	pyridin-3-yl

Druhý aspekt Kategorie I sloučenin inhibujících uvolnění zánětlivých cytokinů vztahujících se k předkládanému vynálezu má hlavní skelet obecného vzorce VI:

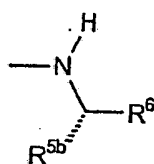
19



(VI)

představuje 2',6-spiro[1,3-dioxanové] deriváty 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on .

První aspekt Kategorie I se vztahuje na sloučeniny, kde má R skupina obecn  vzorec XIV:



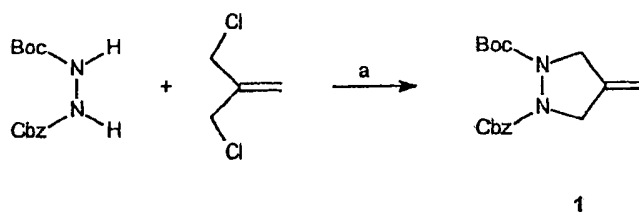
(XIV)

Tabulka II poskytuje neomezující p klady skupin R¹, R⁵ᵇ, a R⁶.

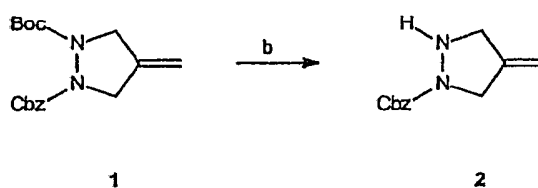
Tabulka II

��slo	R¹	R⁵ᵇ	R⁶
21	4-fluorfenyl	methyl	methyl
22	4-fluorfenyl	methyl	ethyl
23	4-fluorfenyl	methyl	propyl
24	4-fluorfenyl	methyl	vinyl
25	4-fluorfenyl	methyl	cyklopropyl
26	4-fluorfenyl	methyl	cyklohexyl
27	4-fluorfenyl	methyl	methoxymethyl
28	4-fluorfenyl	methyl	methoxyethyl
29	4-fluorfenyl	methyl	1-hydroxy-1-methylethyl
30	4-fluorfenyl	methyl	-CO₂H
31	4-fluorfenyl	methyl	fenyl
32	4-fluorfenyl	methyl	4-fluorfenyl
33	4-fluorfenyl	methyl	2-aminofenyl
34	4-fluorfenyl	methyl	2-methylfenyl
35	4-fluorfenyl	methyl	4-methylfenyl
36	4-fluorfenyl	methyl	4-methoxyfenyl
37	4-fluorfenyl	methyl	4-(propansulfonyl)fenyl
38	4-fluorfenyl	methyl	3-benzo[1,3]dioxol-5-yl
39	4-fluorfenyl	methyl	pyridin-2-yl

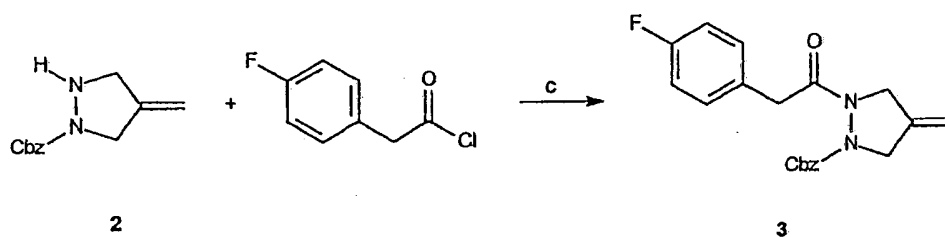
40	4-fluorfenyl	methyl	pyridin-3-yl
----	--------------	--------	--------------



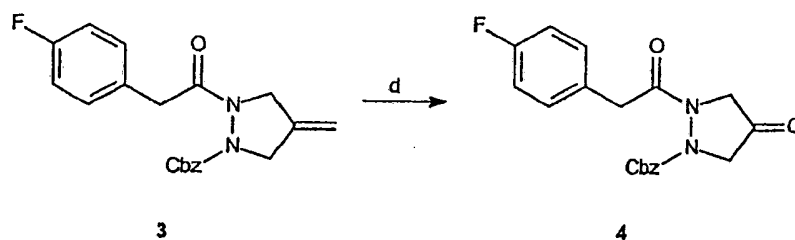
Reakční činidla a podmínky: (a) NaH



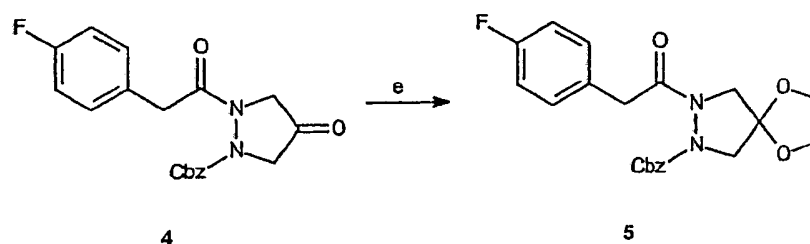
Reakční činidla a podmínky: (b) SOCl₂, MeOH



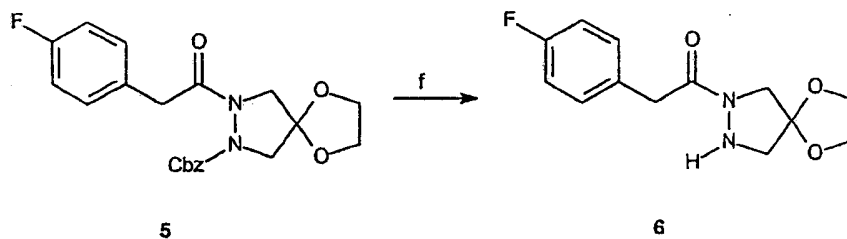
Reakční činidla a podmínky: (c) NaOH, CH₂Cl₂/voda, teplota místnosti 18 hodin.



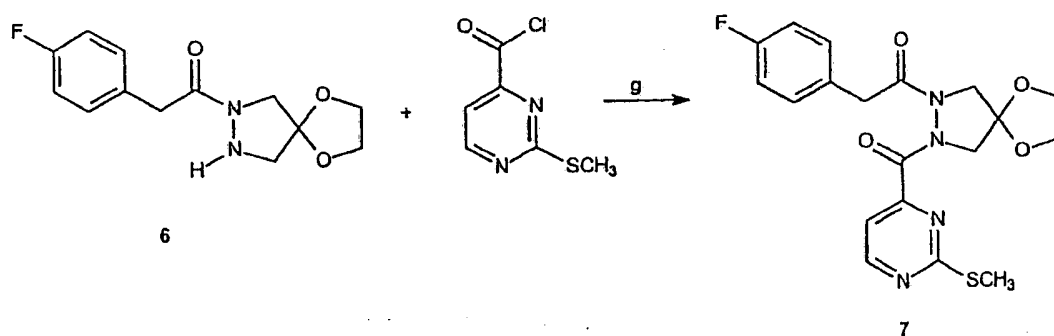
Reakční činidla a podmínky: (d) O₃, CH₂Cl₂, DMS; od -78 °C do teploty místnosti 18 hodin.



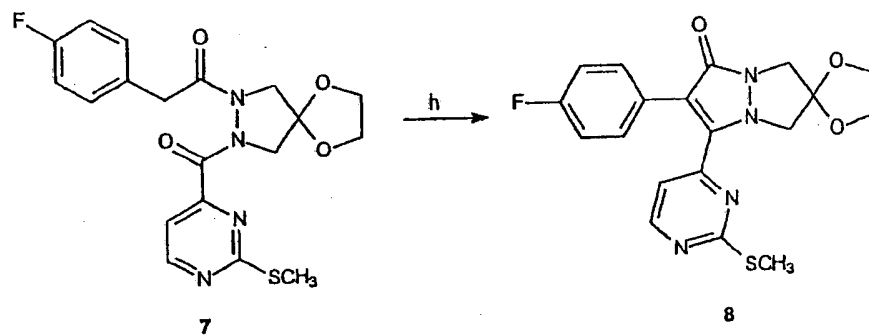
Reakční činidla a podmínky: (e) ethylen glykol, TsOH, toluen, reflux 18 hodin.



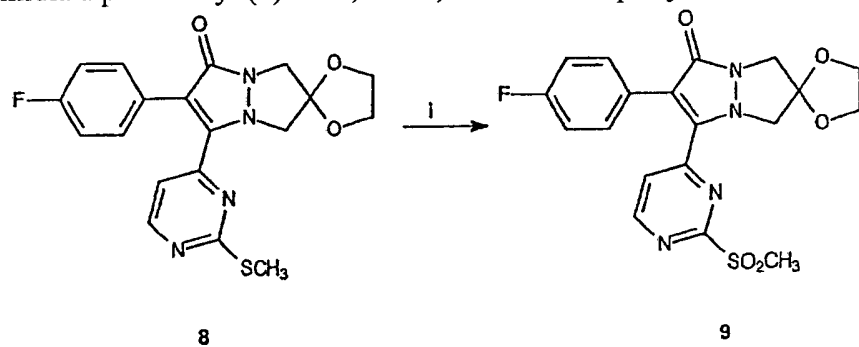
Reakční činidla a podmínky: (f) H_2 : Pd/C, MeOH; teplota místnosti 4 hodiny.



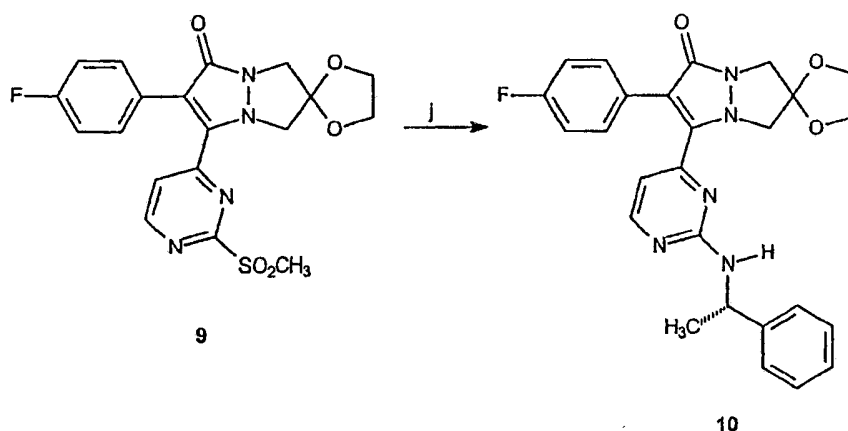
Reakční činidla a podmínky: (g) NaOH: CH_2Cl_2 /voda, teplota místnosti 12 hodin.



Reakční činidla a podmínky: (h) NaH, DMF; od 0 °C do teploty místnosti 3 hodiny.



Reakční činidla a podmínky: (i) Oxone[®], MeOH/THF/ H_2O ; teplota místnosti 2 hodiny.



Reakční činidla a podmínky: (j) (α)-(-)-methylbenzylamin, 100 °C 3 hodiny.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Spiro[1,3-dioxolan[2',6]-2-[2-(4-fluorfenyl)acetyl]-3-[2-(1-fenylethylamino)pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on] (10)

Příprava 4-methylenpyrazolidin-1-benzyl ester -2-terc-butyl esteru 1,2-dikarboxylové kyseliny - (1): Do suspenze NaH (3,81 g, 95,4 mmol) v DMF (80 ml) je po kapkách přidán roztok N-Cbz- -N'-Boc-hydrazinu (12,1 g, 45,4 mmol) v DMF (20 ml). Reakční směs je míchána po dobu 20 minut, po kapkách je přidáván 3-chlor-2-chlormethyl-propen (5,8 ml, 50 mmol) a směs je míchána při teplotě místnosti a reakce je zakončena TLC. Reakční roztok je rozdělen v ethyl acetátu a vodě, vodní vrstva je několikrát navíc extrahována rozpouštědlem. Sloučené organické vrstvy jsou vysušeny, filtrovány a zkoncentrovány, aby poskytly požadovaný produkt ve formě čirého oleje, který je používán bez dalšího přečištění.

Příprava 4-methylenpyrazolidin-1-benzyl ester 1-karboxylové kyseliny (2): Do roztoku surové 4-methylenpyrazolidin-1,2-dikarboxylové kyseliny 1-benzyl ester 2-terc-butyl esteru, 1, (30 g) v methanolu (300 ml) je přidán po kapkách při teplotě 0 °C.thionyl chlorid. Reakční směs je ohřáta na teplotu místnosti a míchána dalších 18 hodin. Zkoncentrování za vakua poskytne

žlutý olej, který při stání krystalizuje a poskytne 23 g (97% výtěžek) požadovaného produktu ve formě sole HCl.

Příprava 2-[2-(4-fluorfenyl)acetyl]-4-methylenpyrazolidin-1 benzyl esteru karboxylové kyseliny (3): Hydroxid sodný (0,12 g, 3 mmol) je rozpuštěn ve směsi 1:2 voda/methylen chlorid (30 ml), směs je intenzivně míchána a následuje přidání 4-methylenpyrazolidin-1-benzyl esteru karboxylové kyseliny, 2, (0,62 g, 2,8 mmol) při teplotě místnosti. (4-fluorfenyl)acetyl chlorid (0,39 ml, 4,2 mmol) je přidán a reakční směs je míchána po dobu 18 hodin. Poté je směs zředěna vodou (10 ml) a vrstvy jsou odděleny. Vodní vrstva je extrahována methylen chloridem, sloučené organické vrstvy jsou sušeny a filtrovány. Zkoncentrování za vakua poskytne surový produkt, který je přečištěn silikáty (1:3 ethyl acetát/hexan) a poskytuje 0,54 g (62% výtěžek) požadovaného produktu.

Příprava 2-[2-(4-fluorfenyl)acetyl]-4-oxo-pyrazolidin benzyl esteru -1-karboxylové kyseliny (4): Roztok 2-[2-(4-fluorfenyl)-acetyl]4-methylenpyrazolidin benzyl esteru -1-karboxylové kyseliny, 3, (0,28 g, 0,8 mmol) v methylen chloridu (15 ml) je probubláván ozónem při teplotě -78°C dokud nezíská modrou barvu. Zdroj ozónu je odstraněn a ke směsi je přidán dimethyl sulfoxid (0,23 ml), směs je zahřata na teplotu místnosti a míchána po dobu 18 hodin. Rozpouštědlo je odstraněno za vakua, čímž je získán olej, který je přečištěn silikáty (1:3 ethyl acetát/hexan) a poskytuje 0,15 g (53% výtěžek) požadovaného produktu ve formě čirého oleje.

Příprava spiro[1,3-dioxolan[2',4]-2-[2-(4-fluorfenyl)acetyl]-pyrazolidin-benzyl ester 1-karboxylové kyseliny] (5): Do baňky opatřené Dean-Starkovým zachycovacím uzávěrem je nadávkováno 2-[2-(4-fluorfenyl)acetyl]4-oxo-pyrazolidin benzyl ester-1-karboxylové kyseliny, 4, (4,0 g, 11,2 mmol), ethylen glycol (6,26 ml, 112 mmol), toluensulfonová kyselina (400 mg), a toluen (40 ml). Směs je zahřata na reflux na 3 dny, poté zkoncentrována za vakua na hnědý olej v CH_2Cl_2 , je promyt NaHCO_3 , sušen a zkoncentrován na hnědý olej. Získaný surový produkt je přečištěn na silikagelu (ethyl acetát/hexan 1:3) a poskytne 2,68 g (59,7% výtěžek) požadovaného produktu.

Příprava spiro[1,3-dioxolan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-1-pyrazolidin-1-yl-ethanonu (6): Spiro[1,3-dioxolan[2',4]-2-[2-(4-fluorfenyl)acetyl]-pyrazolidin benzyl ester 1-karboxylové kyseliny], 5, (400 mg, 1 mmol) je rozpuštěn v methanolu a j přidáno Pd/C (40 mg). Roztok je hydrogenován v „Parr® hydrogenacním přístroji“ po 4 hodiny, poté je katalyzátor odstraněn

filtrací a filtrát je zakoncentrován za vakua, poskytuje 265 mg (99% výtěžek) požadovaného produktu ve formě světle hnědé tuhé látky.

Příprava spiro[1,3-dioxolan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-1-[2-(2-methylsulfanyl-pyrimidin-4-karbonyl)-pyrazolidin-1-yl]-ethanonu] (7): Do roztoku spiro[1,3-dioxolan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-1-pyrazolidin-1-yl-ethanonu, 6, (265 mg, 1 mmol) v dichlormethanu (2 ml) je přidán 2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-karbonyl chlorid (375 mg, 2 mmol) a následně po kapkách 1,0 M vodný roztok hydroxidu sodného (3,5 ml). Směs je mohutně míchána při teplotě místnosti po 3 dny. Reakční směs je zředěna dichlormethanem (10 ml) a promyta vodou (10 ml). Vodná vrstva je zpětně extrahována dichlormethanem (10 ml). Společné organické vrstvy jsou promyty nasyceným vodným roztokem jedlé sody (10 ml) a solným roztokem (10 ml), sušeny, filtrovány a zkoncentrovány za vakua. Výsledná surová hmota je přečištěna na silikagelu (gradient od 1:1 hexan/ethyl acetát do 100% ethyl acetátu) a je získáno 314 mg (75% výtěžek) požadovaného produktu jako čirého oleje.

Příprava spiro[1,3-dioxolan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-(2-methylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-onu] (8): Spiro[1,3-dioxolan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-1-[2-(2-methylsulfanyl-pyrimidine-4-carbonyl)-pyrazolidin-1-yl]-ethanon], 7, (314 mg, 0,75 mmol) je rozpuštěn THF (5 ml). Tento roztok je kanylou přikapán do suspenze NaH (45 mg 60% disperze v minerálním oleji, 1,1 mmol) při teplotě 0 °C. Reakce je postupně ohřívána na teplotu místnosti, poté je THF odstraněn za vakua. Výsledný zbytek je rozpuštěn v dichlormethanu a promyt vodou. Vodná vrstva je zpětně extrahována dalším rozpouštědlem, sloučené organické vrstvy jsou sušeny a zkoncentrovány za vakua, získaný surový produkt je přečišťován přes silikagel (100% ethyl acetátu do 5%, 10% a 20% methyl alkoholu/ethyl acetátu) a poskytuje 44 mg (19,6% výtěžek) požadovaného produktu ve formě žluté pevné látky.

Příprava spiro[1,3-dioxolan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-(2-metansulfonyl-pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-onu] (9): Do roztoku spiro[1,3-dioxolan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-(2-methylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-onu], 8, (44 mg, 0,1 mmol) v THF:methanol/voda (5 ml směsi 2:1:2) je po kapkách přidán roztok Oxone® (peroxymonosíranu draselného) (270 mg, 0,4 mmol) ve vodě. Reakce je ohřívána na teplotu místnosti, rozdělena mezi CH₂Cl₂ a vodu, vodná vrstva je re-extrahována rozpouštědlem, sloučené organické vrstvy jsou sušeny a zkoncentrovány za vakua a poskytují 45 mg (95% výtěžek) požadovaného surového produktu, což je směs sulfoxidu a sulfonu jež je používána bez další purifikace.

Příprava spiro[1,3-dioxolan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-[(2-(S)-(α)-methyl-benzylamino)pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-onu] (10): Roztok surového spiro[1,3-dioxolan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-(2-metansulfonyl-pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-onu], 9, připravený podle výše uvedeného popisu (100 mg, 0,23 mmol) a (S)-(-)-α-methyl-benzyl amin (2 ml) jsou rozpuštěny v toluenu (2 ml). Výsledná směs je ohřívána na 100 °C. po 3 hodiny, ochlazená na teplotu místnosti a rozpouštědlo je odstraněna za vakua. Zbytek je přečištěn na silikagelu (1:1 EtOAc/hexan) a poskytuje 77 mg (70% výtěžek) požadovaného produktu ve formě žluté pevné látky. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,60 (d, 3 H, J=6,9 Hz), 3,92-4,09 (m, 8 H), 5,15 (q, 1 H, J=5,1; 6,9 Hz), 5,67 (d, 1 H, J=5,1 Hz), 6,41 (d, 1 H, J=5,1 Hz), 7,01-7,07 (m, 2 H), 7,26-7,43 (m, 7 H), 8,18 (d, 1 H, J=5,1 Hz). ESI⁻ MS: m/z (rel. intenzita) 474,27 (100, M⁺+H). Anal. vypočteno pro C₂₆H₂₄FN₅O₃ 0,25H₂O: C 65,33; H 5,17; N 14,65. nalezeno: C 65,22; H 4,58; N 14,19.

Spiro[1,3-dioxolan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-[2-(1-(S)-methyl-2-methoxyethylamino)pyrimidin-4-yl]4,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on]: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,31 (d, 3 H, J=6,6 Hz), 3,42 (s, 3 H), 3,48 (d, 3 H, J=4,8 Hz), 4,07-4,11 (m, 6 H), 4,16 (d, 2H, J=3,6 Hz), 4,20-4,30 (m, 1 H), 6,44 (d, 1 H, J=5,1 Hz), 7,04-7,10 (m, 2 H), 7,41-7,46 (m, 2H), 8,15 (d, 1 H, J=5,1 Hz). ESI⁻ MS: m/z (rel. intenzita) 442,25 (100, M⁺+H) Anal. vypočteno pro C₂₂H₂₄FN₅O₄ 0,25H₂O: C 59,25; H 5,54; N 15,70. nalezeno: C 59,37; H 5,17; N 15,52.

Spiro[1,3-dioxolan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-[2-(benzylamino)pyrimidin-4-yl]6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on]: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,61-3,86 (m, 8 H), 4,51 (d, 2 H, J=5,89 Hz), 6,29 (d, 1 H, J=5,2 Hz), 6,87-7,09 (m, 2 H), 7,11-7,25 (m, 7 H), 7,99 (d, 1 H, J=5,2 Hz). HRMS: m/z (rel. intenzita) C₂₅H₂₂FN₅O₃ Vypočteno 460,1785 (M⁺+H), nalezeno 460,1775.

Spiro[1,3-dioxolan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-[2-(1-(S)-methyl-2-hydroxy-2-methylpropyl-amino)pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on]: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,25-1,31 (m, 9 H), 4,05-4,11 (m, 9 H), 5,48 (d, 1 H, J=8,7 Hz), 6,43 (d, 1H, J=5,1 Hz), 7,03-7,09 (m, 2 H), 7,41-7,46 (m, 2 H), 8,17 (d, 1 H, J=5,1 Hz); HRMS: vypočteno pro C₂₃H₂₆FN₅O₄ 456,2047 (M⁺+H), nalezeno 456,2059.

Spiro[1,3-dioxolane[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-[2-(cyclopropylamino)pyrimidin-4-yl]6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-one]: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,59-0,64 (m, 2 H), 0,87 (q, 2H, J=12,3, 6 Hz), 2,78-2,82 (m, 1 H), 4,06-4,11 (m, 6 H), 4,23 (s, 2 H), 5,50 (s, 1 H),

6,50 (d, 1 H, $J=5,1$ Hz), 7,04-7,10 (m, 2 H), 7,42-7,47 (m, 2 H), 8,23 (d, 1 H, $J=5,1$ Hz).

ESI.sup.= MS: m/z (rel. intensity) 410,24 (100, $M^+ + H$).

Spiro[1,3-dioxolan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-[2-(2-fluor-benzylamino)pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on]: 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 3,96-4,10 (m, 8 H), 4,74 (d, 2 H, $J=6,3$ Hz), 5,73 (s, 1 H), 6,47 (d, 1 H, $J=5,1$ Hz), 7,03-7,16 (m, 4 H), 7,26-7,45 (m, 4 H), 8,22 (d, 1 H, $J=5,1$ Hz). ESI⁺ MS: m/z (rel. intenzita) 478,1 (100, $M^+ + H$). Anal. vypočteno pro $C_{25}H_{21}F_2N_5O_3 \cdot 0,75H_2O$: C 61,16; H 4,62; N 14,26. nalezeno: C 61,26; H 4,39; N 14,13.

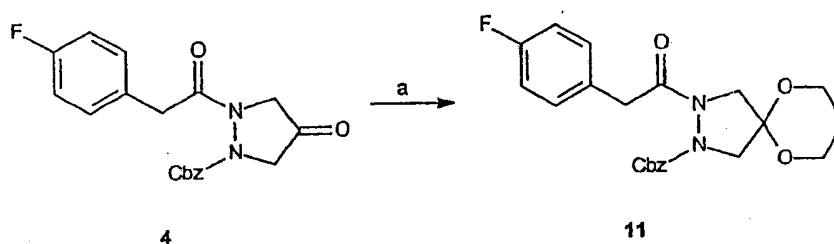
Spiro[1,3-dioxolan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-[2-(3-fluor-benzylamino)pyrimidin-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on]: 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 3,96-4,05 (m, 8 H), 4,69 (d, 2 H, $J=6,3$ Hz), 5,79 (s, 1 H), 6,49 (d, 1 H, $J=5,1$ Hz), 6,98-7,16 (m, 4 H), 7,28-7,45 (m, 4 H), 8,23 (d, 1 H, $J=5,1$ Hz). ESI⁺ MS: m/z (rel. intenzita) 478,1 (100, $M^+ + H$). Anal. vypočteno pro $C_{25}H_{21}F_2N_5O_3 \cdot 0,5H_2O$: C 61,72; H 4,56; N 14,40. nalezeno: C 61,84; H 4,21; N 14,28.

Spiro[1,3-dioxolan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-12-(2-trifluormethylbenzylamino)pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on]: 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 3,95-4,08 (m, 8 H), 4,91 (d, 2 H, $J=6,0$ Hz), 5,79 (s, 1 H), 6,50 (d, 1 H, $J=5,1$ Hz), 7,06 (t, 2 H, $J=8,7$ Hz), 7,39-7,44 (m, 3 H), 7,52-7,57 (m, 2 H), 7,72 (d, 1 H, $J=7,8$ Hz), 8,23 (d, 1 H, $J=5,1$ Hz). ESI⁺ MS: m/z (rel. intenzita) 528,2 (100, $M^+ + H$).

Spiro[1,3-dioxolan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-[2-(3-trifluormethylbenzylamino)pyrimidin-4-yl]-4,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on]: 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 3,94-4,04 (m, 8 H), 4,75 (d, 2 H, $J=6,3$ Hz), 5,79 (s, 1 H), 6,50 (d, 1 H, $J=5,1$ Hz), 7,03-7,08 (m, 2 H), 7,39-7,62 (m, 6 H), 8,24 (d, 1 H, $J=5,1$ Hz). ESI⁺ MS: m/z (rel. intenzita) 528,24 (100, $M^+ + H$).

Spiro[1,3-dioxolan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-[2-(2-fluor-benzylamino)pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on]: 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 3,90-4,03 (m, 8 H), 4,75 (d, 2 H, $J=6,0$ Hz), 5,86 (s, 1 H), 6,49 (d, 1 H, $J=5,1$ Hz), 7,02-7,08 (m, 2 H), 7,39-7,50 (m, 4 H), 7,63 (d, 2 H, $J=8,4$ Hz), 8,23 (d, 1 H, $J=5,1$ Hz). ESI⁺ MS: m/z (rel. intenzita) 528,24 (40, $M^+ + H$).

Analoga zahrnutá v druhém aspektu sloučenin Kategorie I jsou připravovány substitucí 1,3-propylen glykolu za ethylen glykol v přípravě meziprojektu 5, jak je zde popsáno, což ústí v meziprojekt 11.

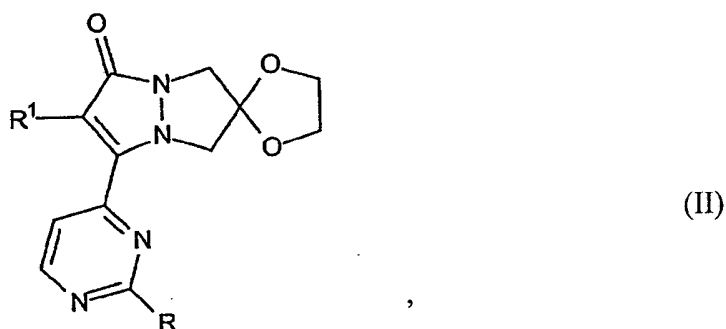


Reakční činidla a podmínky: (a) propylen glykol, TsOH, toluen, reflux 18 hodin.

Spiro[5',5'-dimethyl-1,3-dioxan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-[2-(1-(S)-methylbenzylamino)-pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on]: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,92 (s, 3 H), 1,13 (s, 3 H), 1,61 (d, 3 H, $J=6,9$ Hz), 3,45-3,58 (m, 5 H), 3,84 (br s, 1 H), 4,07-4,11 (m, 1 H), 4,31 (d, 1 H, $J=11,4$ Hz), 5,18 (quint, 1 H, $J=6,6$ Hz), 5,64 (d, 1 H, $J=6,9$ Hz), 6,41 (d, 1 H, $J=4,8$ Hz), 7,04 (t, 2 H, $J=8,7$ Hz), 7,28-7,42 (m, 7 H), 8,18 (d, 1 H, $J=4,8$ Hz). ESI^- MS: m/z (rel. intenzita) 516,2 (100, M^++H) Anal. vypočteno pro $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{FN}_5\text{O}_3$: C 67,56; H 5,86; N 13,58. nalezeno: C 67,46; H 5,44; N 13,42.

Spiro[5',5'-dimethyl-1,3-dioxan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-[2-(1-(S)-methyl-2-methoxy-ethylamino)pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on]: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,95 (s, 3 H), 1,14 (s, 3 H), 1,32 (d, 3 H, $J=6,6$ Hz), 3,43 (s, 3 H), 3,48 (d, 2 H, $J=4,5$ Hz), 3,61 (dd, 4H, $J=16,5, 11,4$ Hz), 4,25 (d, 4 H, $J=10,2$ Hz), 5,43 (d, 1 H, $J=7,5$ Hz), 6,42 (d, 1 H, $J=5,1$ Hz), 7,03-7,09 (m, 2 H), 7,41-7,46 (m, 2 H), 8,19 (d, 1 H, $J=5,1$ Hz). ESI^- MS: m/z (rel. intenzita) 484,1 (100, M^++H).

První aspekt Kategorie II sloučenin inhibujících uvolnění zánětlivých cytokinů, ve shodě s předkládaným vynálezem, jsou ethery mající hlavní skelet obecného vzorce II:

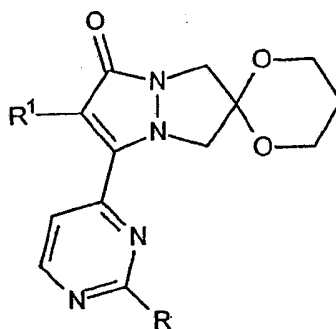


které jsou 2',6-spiro[1,3-dioxolanové] deriváty 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-onů, a R skupina má vzorec-OR³. Tabulka III zde níže poskytuje neomezující příklady R¹ a R³.

Tabulka III

Číslo	R ¹	R ³
41	4-fluorfenyl	fenyl
42	4-fluorfenyl	2-fluorfenyl
43	4-fluorfenyl	3-fluorfenyl
44	4-fluorfenyl	4-fluorfenyl
45	4-fluorfenyl	2,6-difluorfenyl
46	4-fluorfenyl	2-kyanofenyl
47	4-fluorfenyl	3-kyanofenyl
48	4-fluorfenyl	2-trifluormethylfenyl
49	4-fluorfenyl	4-trifluormethylfenyl
50	4-fluorfenyl	2-methylfenyl
51	4-fluorfenyl	4-methylfenyl
52	4-fluorfenyl	2,4-dimethylfenyl
53	4-fluorfenyl	3-N-acetylaminofenyl
54	4-fluorfenyl	2-methoxyfenyl
55	4-fluorfenyl	4-methoxyfenyl
56	4-fluorfenyl	2-(methansulfonyl)fenyl
57	4-fluorfenyl	4-(methansulfonyl)fenyl
58	4-fluorfenyl	2-(propansulfonyl)fenyl
59	4-fluorfenyl	4-(propansulfonyl)fenyl
60	4-fluorfenyl	3-benzo[1,3]dioxol-5-yl

Druhý aspekt Kategorie II sloučenin inhibujících uvolnění zánětlivých cytokinů, ve shodě s předkládaným vynálezem, zahrnuje hlavní skelet obecného vzorce VI:



(VI)

které jsou 2',6-spiro[1,3-dioxanové] deriváty 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-onů, kde R skupina má vzorec $-OR^3$. Tabulka IV zde níže poskytuje neomezuující příklady R^1 a R^3 .

Tabulka IV

Číslo	R^1	R^3
61	4-fluorfenyl	fenyl
62	4-fluorfenyl	2-fluorfenyl
63	4-fluorfenyl	3-fluorfenyl
64	4-fluorfenyl	4-fluorfenyl
65	4-fluorfenyl	2,6-difluorfenyl
66	4-fluorfenyl	2-kyanofenyl
67	4-fluorfenyl	3-kyanofenyl
68	4-fluorfenyl	2-trifluormethylfenyl
69	4-fluorfenyl	4-trifluormethylfenyl
70	4-fluorfenyl	2-methylfenyl
71	4-fluorfenyl	4-methylfenyl
72	4-fluorfenyl	2,4-dimethylfenyl
73	4-fluorfenyl	3-N-acetylamino-fenyl
74	4-fluorfenyl	2-methoxyfenyl
75	4-fluorfenyl	4-methoxyfenyl
76	4-fluorfenyl	2-(methansulfonyl)fenyl
77	4-fluorfenyl	4-(methansulfonyl)fenyl
78	4-fluorfenyl	2-(propansulfonyl)fenyl
79	4-fluorfenyl	4-(propansulfonyl)fenyl
80	4-fluorfenyl	3-benzo[1,3]dioxol-5-yl

Sloučeniny, které jsou zahrnuty do Kategorie II analogů předkládaného vynálezu, jsou připravovány způsobem sbíhavé syntézy, kde R skupina je dříve na místě pyrimidinového kruhu aby vytvořila konečný 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-onový skelet. Následující schéma nastiňuje syntézu sloučeniny 16 a příklad meziprojektu při přípravě sloučenin Kategorie II.

Reakční činidla a podmínky : (e) oxalyl chlorid, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$; teplota místnosti 2 hodiny.

Příklad 2

2-fenoxy-pyrimidin-4-karbonyl chlorid (16)

Příprava 2-methylsulfanyl-pyrimidin methyl ester-4-karboxylové kyseliny (12): Do roztoku 2-methylsulfanyl-pyrimidin-4-karboxylové kyseliny (15 g, 88 mmol) v methanolu (200 ml) je po kapkách přidán thionyl chlorid (25 ml). Roztok je po 12 hodinách míchán při teplotě místnosti. Poté je roztok zkoncentrován za vakua a zbylá žlutá pevná látka je jata do methylen chloridu a znovu zkoncentrována poskytuje 19 g (97% výtěžek) požadovaného produktu ve formě sole HCl jako bílého pevné látky.

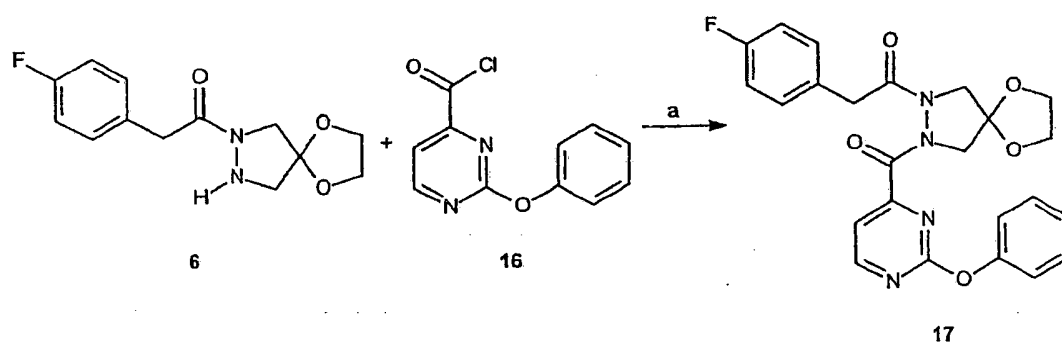
Příprava 2-methansulfonyl-pyrimidin methyl ester -4- karboxylové kyseliny (13): Vodný roztok (1 l). Oxone[®] (211,7 g, 344 mmol) je po kapkách přidán při teplotě 0 °C do roztoku 2-methylsulfanyl-pyrimidin methyl ester -4-karboxylové kyseliny, 12, (19 g, 86,1 mmol) v 1:1 methanol/THF (1 l). Reakční směs je ohřívána na teplotu místnosti a míchána po dobu 1,5 hodiny. Výsledná suspenze je rozdělena mezi methylen chlorid a vodu. Vodná fáze je zalkalizována přidávkou NaOH a re-extrahována rozpouštědlem. Sloučené organické vrstvy jsou sušeny, filtrovány a zkoncentrovány za vakua a poskytují 18,4 g požadovaného produktu ve formě žlutého oleje.

Příprava 2-fenoxy-pyrimidin methyl ester -4-karboxylové kyseliny (14): NaH (3,5 g 60% suspenze, 87,4 mmol) je přidáno do roztoku fenolu (8,23 g, 87,4 mmol) v THF (100 ml) při teplotě místnosti. 2-methansulfonyl-pyrimidin methyl ester -4-karboxylové kyseliny, 13, (6,3 g, 29,1 mmol) je rozpuštěn v THF (60 ml) a po kapkách přidán k roztoku fenolu. Reakční směs je míchána po dobu 12 hodin a poté uhašena přidáním nasyceného vodného NH_4Cl . Vodná fáze je extrahována methylen chloridem a sloučené organické vrstvy sušeny, filtrovány a zkoncentrovány za vakua za vzniku surového oleje, který je přečištěn přes silikagel (ethyl acetát/hexan 2:3) a poskytuje 1,72 g (25% výtěžek) požadovaného produktu ve formě bílé pevné látky.

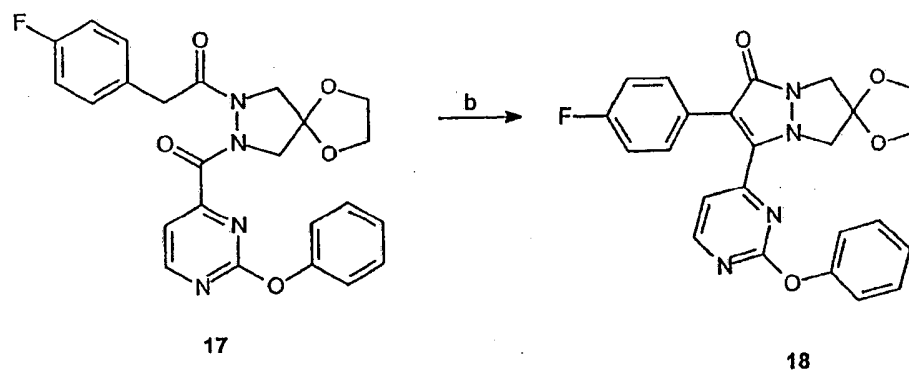
Příprava 2-fenoxy-pyrimidin-4-karboxylové kyseliny (15): Do roztoku 2-fenoxy-pyrimidin methyl ester -4-karboxylové kyseliny, 14, (1,72 g, 74,8 mmol) v methanolu (50 ml) je přidán 50% roztok NaOH (10 ml) při teplotě místnosti. Po míchání po dobu 1,5 hodiny je rozpouštědlo odstraněno za vakua a zbylá vodná fáze je extrahována ethyl acetátem. Poté je

vodná fáze opatrně okyselena pomocí koncentrované HCl a bílá pevná látka, která se tvoří je dvakrát extrahována ethyl acetátem. Organické vrstvy jsou sloučeny, sušeny a zkoncentrovány za vakua a poskytují 0,95 g (60% výtěžek) požadovaného produktu ve formě bílé pevné látky.

Příprava 2-fenoxy-pyrimidin-4-karbonyl chloridu (16): Do roztoku 2-fenoxy-pyrimidin-4-karboxylové kyseliny, 15, (0,19 g, 0,89 mmol) v methylen chloridu (10 ml) obsahujícím několik kapek DMF je přidán oxalyl chlorid (0,1 ml). Roztok je 2 hodiny míchán při teplotě místnosti a zkoncentrován za vakua. Získaný požadovaný produkt je použit bez dalšího přečištění.



Reakční činidla a podmínky: (a) NaOH: CH₂Cl₂/voda, teplota místnosti 12 hodin.



Reakční činidla a podmínky: (b) NaH, DMF; 0 °C 2 hodiny.

Příklad 3

Spiro[1,3-dioxolan [2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-(2-fenoxy-pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on (18)

Příprava spiro[1,3-dioxolan [2',6]-2-(4-fluorfenyl)-1-[2-(2-fenoxypyrimidin-4-carbonyl)pyrazolidin-1-yl]ethanonu (17): 2-fenoxypyrimidin-4-karbonyl chlorid, 16, (0,066 g, 0,28 mmol) v methylen chloridu (1,5 ml) je po kapkách přidán do suspenze spiro[1,3-dioxolan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-1-pyrazolidin-1-yl-ethanonu, 6, (0,05 g, 0,18 mmol) v 2:5

voda/CH₂Cl₂ roztoku (7 ml) obsahujícím NaOH (0,0112 g, 0,28 mmol) při teplotě místnosti. Roztok je míchán po dobu 18 hodin a ředěn dalším 2:5 voda/CH₂Cl₂. Vrstvy se rozdělí a vodná fáze je extrahována dalším methylen chloridem. Sloučené organické vrstvy jsou sušeny, filtrovány a zkoncentrovány za vakua a poskytnou požadovaný produkt.

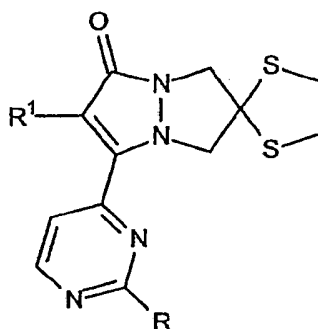
Příprava spiro[1,3-dioxolan[2',6-]2-(4-fluorfenyl)-3-(2-fenoxy-pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-onu (18): Do roztoku spiro[1,3-dioxolan-[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-1-[2-(2-fenoxy-pyrimidin-4-karbonyl)pyrazolidin-1-yl]ethanonu, 17, (0,19 g, 0,4 mmol) v DMF (10 ml) při 0 °C je přidán NaH (0,024 g, 0,6 mmol) a výsledný roztok je míchán po dobu 2 hodin. Rozpuštědlo je odstraněno za vakua a zbytek rozpuštěn v methylen chloridu a extrahován vodou, sušen, znovu zkoncentrován poskytuje požadovaný produkt.

Spiro[1,3-dioxolan [2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-[(2-fluorfenoxy)pyrimidin -4-yl-]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on]: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,87 (s, 2 H), 3,98-4,12 (m, 6 H), 6,96 (d, 1 H, J=5,4 Hz), 7,09-7,15 (m, 2 H), 7,25-7,43 (m, 6 H), 8,50 (d, 1 H, J=5,4 Hz). ESI⁺ MS: m/z (rel. intenzita) 465,2 (100, M⁺+H). Anal. vypočteno pro C₂₄H₁₈F₂N₄O₄·0,5H₂O: C 60,89; H 4,05; N 11,83. nalezeno: C 61,26; H 3,72; N 11,63.

Sloučeniny zahrnuté ve druhém aspektu Kategorie II jsou připravovány substitucí meziprojektu 11 za meziprojekt 6 ve sbíhavé syntéze nastíněné zde výše.

Spiro[1,3-dioxan [2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-(2-fenoxy-pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on]: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,75-1,94 (m, 2 H), 3,82-3,98 (m, 6 H), 4,24 (s, 2 H), 6,91 (d, 1 H, J=5,4 Hz), 7,08-7,14 (m, 2 H), 7,24-7,42 (m, 5 H), 7,48-7,54 (m, 2 H), 8,49 (d, 1 H, J=5,4 Hz). ESI⁺ MS: m/z (rel intenzita) 460,9 (100, M⁺+H). Anal. vypočteno pro C₂₅H₂₁FN₄O₄H₂O: C 62,76; H 4,85; N 11,71. nalezeno: C 62,57; H 4,22; N 11,57.

První aspekt Kategorie III sloučenin inhibujících uvolnění zánětlivých cytokinů, ve shodě s předkládaným vynálezem, jsou ethery mající hlavní skelet obecného vzorce VII:



(VII)

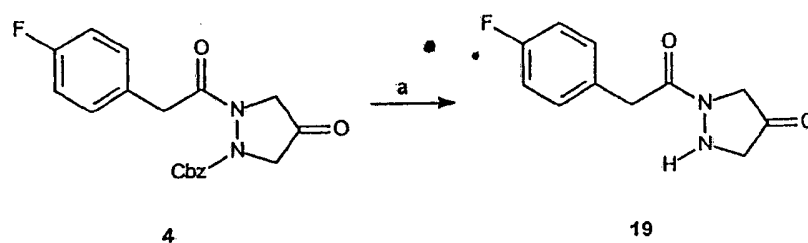
které jsou 2',6-spiro[1,3-dithioxolan] deriváty 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-onů, kde R skupiny mají obecný vzorec $-OR^3$. Tabulka V zde níže poskytuje neomezuující příklady R a R^1 .

TABULKA V

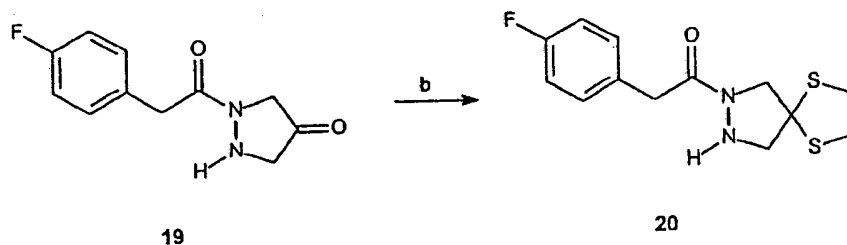
Číslo	R	R^1
81	fenoxy	4-fluorfenyl
82	2-fluorfenoxy	4-fluorfenyl
83	3-fluorfenoxy	4-fluorfenyl
84	4-fluorfenoxy	4-fluorfenyl
85	2,6-difluorfenoxy	4-fluorfenyl
86	2-kyanofenoxý	4-fluorfenyl
87	3-kyanofenoxý	4-fluorfenyl
88	2-trifluormethylfenoxý	4-fluorfenyl
89	4-trifluormethylfenoxý	4-fluorfenyl
90	2-methylfenoxý	4-fluorfenyl
91	4-methylfenoxý	4-fluorfenyl
92	2,4-dimethylfenoxý	4-fluorfenyl
93	3-N-acetylaminofenoxý	4-fluorfenyl
94	2-methoxyfenoxý	4-fluorfenyl
95	4-methoxyfenoxý	4-fluorfenyl
96	3-benzo[1,3]dioxol-5-yl	4-fluorfenyl
97	fenoxý	3-(trifluormethyl)fenyl
98	2-fluorfenoxý	3-(trifluormethyl)fenyl
99	3-fluorfenoxý	3-(trifluormethyl)fenyl
100	4-fluorfenoxý	3-(trifluormethyl)fenyl
101	2,6-difluorfenoxý	3-(trifluormethyl)fenyl
102	2-kyanofenoxý	3-(trifluormethyl)fenyl
103	3-kyanofenoxý	3-(trifluormethyl)fenyl
104	2-trifluormethylfenoxý	3-(trifluormethyl)fenyl
105	4-trifluormethylfenoxý	3-(trifluormethyl)fenyl
106	2-methylfenoxý	3-(trifluormethyl)fenyl
107	4-methylfenoxý	3-(trifluormethyl)fenyl
108	2,4-dimethylfenoxý	3-(trifluormethyl)fenyl
109	3-N-acetylaminofenoxý	3-(trifluormethyl)fenyl
110	2-methoxyfenoxý	3-(trifluormethyl)fenyl
111	4-methoxyfenoxý	3-(trifluormethyl)fenyl
112	3-benzo[1,3]dioxol-5-yl	3-(trifluormethyl)fenyl
113	fenoxý	4-chlorfenyl

114	2-fluorfenoxy	4-chlorfenyl
115	3-fluorfenoxy	4-chlorfenyl
116	4-fluorfenoxy	4-chlorfenyl
117	2,6-difluorfenoxy	4-chlorfenyl
118	2-kyanofenoxi	4-chlorfenyl
119	3-kyanofenoxi	4-chlorfenyl
120	2-trifluormethylfenoxi	4-chlorfenyl
121	4-trifluormethylfenoxi	4-chlorfenyl
122	2-methylfenoxi	4-chlorfenyl
123	4-methylfenoxi	4-chlorfenyl
124	2,4-dimethylfenoxi	4-chlorfenyl
125	3-N-acetylaminofenoxi	4-chlorfenyl
126	2-methoxyfenoxi	4-chlorfenyl
127	4-methoxyfenoxi	4-chlorfenyl
128	3-benzo[1,3]dioxol-5-yl	4-chlorfenyl

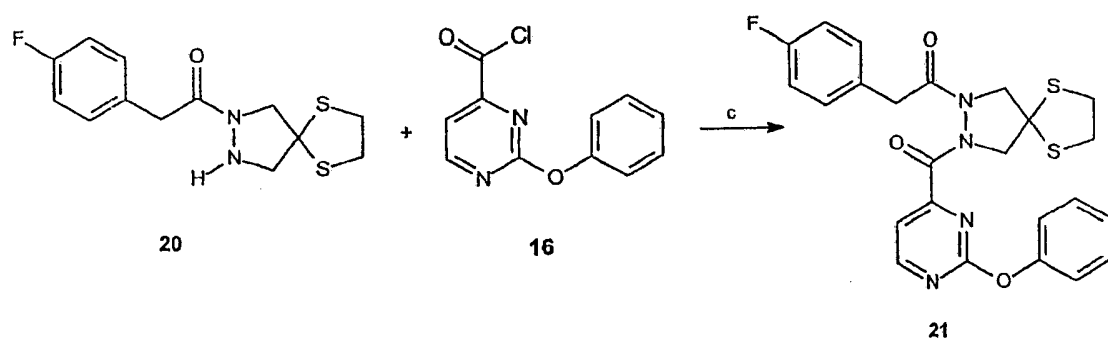
Následující schéma poskytuje způsoby přípravy sloučenin Kategorie II odpovídající předkládanému vynálezu.



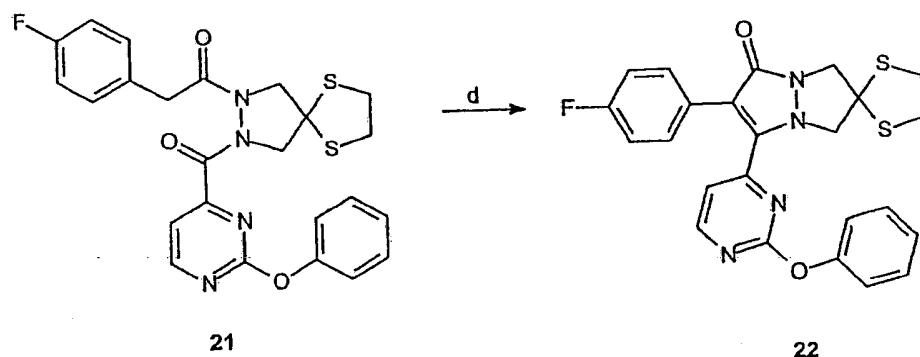
Reakční činidla a podmínky: (a)



Reakční činidla a podmínky: (b)



Reakční činidla a podmínky: (c)



Reakční činidla a podmínky: (d)

Příklad 4

Spiro[1,3-dithiolan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-(2-fenoxy-pyrimidin-4-yl)- 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on] (22)

Příprava 1-[2-(4-fluorfenyl)acetyl]-pyrazolidin-4-onu (19): Do roztoku 2-[2-(4-fluorfenyl)acetyl]-4-oxopyrazolidin benzyl ester -1-karboxylové kyseliny, 4, (1 g, 4,5 mmol) v methanolu (30 ml) je přidáno Pd/C (100 mg). Balónek naplněný vodíkem je umístěn na baňku a směs je míchána po 3 hodiny. Roztok je filtrován, aby byl odstraněn katalyzátor, dále je roztok zkoncentrován za vakua a poskytuje 0,8 g požadovaného produktu ve formě žlutého oleje, který je dále používán bez dalšího přečištění.

Příprava spiro[1,3-dithiolan[2',4]-2-[(4-fluorfenyl)-1-pyrazolidin-1-yl]ethanonu] (20): Do roztoku 1-[2-(4-fluorfenyl)acetyl]-pyrazolidin-4-onu, 19, (0,4 g, 1,8 mmol), a 1,2-ethandithiolu (0,23 ml, 2,7 mmol) v methylen chloridu (13 ml) je přidán bór trifluorid etherát (0,4 ml). Reakční směs je míchána po dobu 18 hodin a poté je roztok extrahován 0,1 M HCl,

solným roztokem, sušen, a zkoncentrován a poskytuje surový produkt, který je používán bez dalšího přečištění.

Příprava spiro[1,3-dithiolan[2',4]-2-(4-fluorfenyl)-1-[2-(2-fenoxypyrimidin-4-karbonyl)pyrazolidin-1-yl]-ethanonu] (21): Do suspenze spiro[1,3-dithiolan[2',4]-2-(4-fluorfenyl)-1-pyrazolidin-1-yl]-ethanonu], 20, (0,25 g, 0,83 mmol) a NaOH (0,05 g, 1,2 mmol) v 5:3 methylen chlorid/voda (8 ml) je přidán 2-fenoxypyrimidin-4-karbonyl chlorid, 16, (0,295 g, 1,2 mmol). Reakční směs je míchána při teplotě místnosti po dobu 18 hodin, poté jsou vrstvy rozděleny a organická fáze je promyta 20% NaHCO₃, solným roztokem, sušena a zkoncentrována za vakua a poskytuje surový zbytek, který je přečištěn preparativní HPLC a je získáno 0,35 g požadovaného produktu.

Příprava spiro[1,3-dithiolan [2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-(2-fenoxypyrimidin-4-yl) 6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-onu] (22): NaH (0,42, 1,1 mmol) je přidán do roztoku spiro[1,3-dithiolan[2',4]-2-(4-fluorfenyl)-1-[2-(2-fenoxypyrimidin-4-karbonyl)pyrazolidin-1-yl]-ethanonu], 21, (0,35 g, 0,7 mmol) v DMF (5 ml) při -5 °C a reakce je míchána 1 hodinu v chladu. Reakční směs je zředěna methylen chlorid a promývána 0,1 M HCl. kyselé vzstvy jsou zalkalizovány a extrahovány methylen chloridem, sloučené organické vrstvy jsou promyty solným roztokem, sušeny, zkoncentrovány za vakua a poskytují 0,1 g (30% výtěžek) požadovaného produktu. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,35-3,50 (m, 4 H), 4,09 (s, 2 H), 4,46 (s, 2 H), 6,93 (d, 1 H, J=5,1 Hz), 7,10-7,17 (m, 2 H), 7,23-7,43 (m, 5 H), 7,48-7,53 (m, 2 H), 8,52 (d, 1 H, J=5,1 Hz). ESI⁻ MS: m/z (rel. intenzita) 478,9 (100, M⁺+H) Anal. vypočteno pro C₂₄H₁₉FN₄O₂S₂ 0,5 H₂O: C 59,12; H 4,13; N 11,49. nalezeno: C 58,87; H 3,95; N 11,91.

Následují neomezuující příklady dalších sloučenin odpovídajících předkládanému vynálezu.

Spiro[1,3-dioxan [2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-[(2-(S)-(α)-methylbenzylamino)pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on];

Spiro[1,3-dioxan [2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-[2-(1,1-dimethylethylamino)pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on];

Spiro[1,3-dioxan [2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-[2-(benzylamino)pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on];

Spiro[1,3-dioxan [2',6-]2-(4-fluorfenyl)-3-{2-[(2-methylfenyl)methylamino]pyrimidin-4-yl}-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on].

Analoga (sloučeniny) předkládaného vynálezu jsou zařazeny v několika kategoriích, pomáhají vytváření a použití rozumných strategií syntézy pro přípravu analogů, které nejsou výslovně uvedeny zde. Zařazení do kategorií nenaznačuje zvyšující nebo snižující se účinnost pro složení látek zde popsaných.

Sloučeniny popsané a evidované výše prokázaly v mnoha případech aktivity (IC_{50} v buňkách provedený pokus popsaný zde níže nebo některé, na které je zde odkazováno) na hladině nižší než 1 mikromolární (μM).

Sloučeniny předkládaného vynálezu jsou schopné účinně bránit tvorbě zánětlivých cytokinů v buňkách, a tím umožnit snížení, ulehčení, kontrolu, zmenšení, zpoždění nebo předcházení jednomu nebo více stavům onemocnění nebo syndromů, které souvisí s extracelulárním uvolněním jednoho nebo více cytokinů. Zánětlivé stavy onemocnění zahrnují ty, které souvisí s následujícími neomezujícími příklady:

- i) Interleukin-1 (IL-1): považovaný za molekulu zodpovědnou za širokou škálu onemocnění, mezi jinými revmatoidní artritidu, osteoartritidu, stejně jako jiná onemocnění související s rozkladem pojivových tkání.
- ii) Cyklooxygenasa-2 (COX-2): inhibitory uvolnění cytokinů jsou považovány za inhibitory indukční exprese COX-2, která, jak bylo ukázáno, je zvyšována cytokiny. M. K. O'Banion et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **89**, 4888 (1998).
- iii) Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α): Tento pro-zánětlivý cytokin je považován za důležitého prostředníka mnoha onemocnění a syndromů mezi jinými revmatoidní artritidy, osteoartritidy, zánětlivého onemocnění střev (IBS), septického šoku, kardiopulmonární dysfunkce, akutního dýchacího onemocnění a kachexie.

Každé z těchto onemocnění nebo podmínek, které se autor snaží léčit, vyžaduje lišící se hladiny nebo množství sloučenin zde popsaných, aby zajistil dosažení terapeutické hladiny. Autor udává toto množství pomocí některé testovací procedury známé výrobcí.

Předkládaný vynález se dále vztahuje na formy uvedených sloučenin, které za normálních fyziologických podmínek lidských nebo vyšších savců, uvolňují sloučeniny zde popsané. Jedna iterace tohoto aspektu zahrnuje farmaceuticky přijatelné sole analogů zde

popsaných. Tvůrce, pro záměry kompatibility se způsobem podávání, inertními substancemi a podobnými látkami, může vybrat jednu formu sole předkládaných analogů, pokud sloučeniny samotné jsou aktivními látkami, které mírní proces onemocnění zde popsanych.

S tímto aspektem souvisejí i rozličné prekursory pro-látek analogů předkládaného vynálezu. Může být žádoucí formulovat tyto sloučeniny předkládaného vynálezu jako chemické druhy, které samotné jsou neúčinné vůči aktivitě cytokinů zde popsanych, ale jsou to formy analogů, které v lidském těle nebo těle vyšších savců prodělají chemickou reakci katalyzovanou normální tělesnou funkcí (mezi jinými enzymy přítomné v žaludku, krevním séru), chemickou reakci uvolňující mateřský analog. Termín pro-látka se vztahuje k těm druhům, které jsou přeměněny in vivo na účinný lék.

Formulace

Předkládaný vynález se vztahuje také ke složení nebo vyjádření, které zahrnuje sloučeniny inhibující uvolnění zánětlivých cytokinů v souladu s vynálezem. Hlavně skladba předkládaného vynálezu zahrnuje:

- a) účinné množství jednoho nebo více bicyklických pyrazolonů a jejich derivátů vzhledem k předkládanému vynálezu, které jsou účinné při inhibici uvolnění zánětlivých cytokinů; a
- b) jednu nebo více farmaceuticky přijatelných inertních látek.

Pro záměry tohoto vynálezu jsou termíny „inertní látka“ a „nosič“ používány zaměnitelně v celém popisu předkládaného vynálezu a jsou zde definovány jako, „součásti, které jsou používány v praxi vytváření bezpečného a účinného farmaceutického složení“.

Autor rozumí, že použití inertních látek slouží prvotně k doručení bezpečného, stabilního a účelného léčiva, sloužícího nejen jako část úhrnné mašinérie podávání léčiv, ale také jako prostředek k dosažení účinného vstřebání u příjemce účinné složky. Inertní látka může plnit roli tak jednoduchou a přímou jako inertní plnidlo, nebo jako v tomto případě může být inertní látka součástí pH stabilizačního systému, nebo obalu k zajištění dodání aktivních složek bezpečně do žaludku. Tvůrce také může s výhodou využít faktu, že sloučeniny předkládaného vynálezu zlepšují buněčnou funkčnost, farmakokinetické vlastnosti a podobně také zlepšují biologickou dosažitelnost ústním podáním.

Předkládaný vynález se také vztahuje ke složení nebo vyjádření, která zahrnují prekursor

nebo pro-látku sloučenin inhibujících uvolnění zánětlivých cytokinů ve shodě s vynálezem. Hlavně skladba prekursorů obsažených v předkládaném vynálezu zahrnuje:

- a) účinné množství jednoho nebo více derivátů bicyklických pyrazolonů vzhledem k předkládanému vynálezu, jejichž účinek uvolňuje in vivo odpovídající analog, který je účinný při inhibici uvolnění zánětlivých cytokinů; a
- b) jednu nebo více farmaceuticky přijatelných inertních látek.

Způsob použití

Předkládaný vynález se také týká způsobu kontroly hladiny jednoho nebo více cytokinů vyvolávajících zánět, mezi nimi interleukin-1 (IL-1), Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), a interleukin-8 (IL-8) a tím kontroly, urovnání nebo ztišení stavu onemocnění způsobeném hladinou extracelulárních zánětlivých cytokinů. Předkládaný způsob použití zahrnuje krok podání účinného množství a složení obsahujícího jeden nebo více inhibitorů zánětlivých cytokinů, ve shodě s předkládaným vynálezem.

Protože inhibitory zánětlivých cytokinů mohou být podány způsobem, kterým může být dosaženo více než jednoho místa účinku, může být najednou ovlivněno více než jedno onemocnění. Neomezující příklady onemocnění, která jsou ovlivněna kontrolou nebo inhibicí inhibitorů zánětlivých cytokinů, a tím je změněna nadměrná účinnost cytokinů, zahrnují osteoartritidu, revmatoidní artritidu, diabetes, infekci virem lidské imunodeficiencie (HIV).

Způsob práce

Sloučeniny předkládaného vynálezu mohou být vyhodnoceny vzhledem k účinnosti, například měřením inhibičních konstant cytokinů, K_i , a IC_{50} hodnoty mohou být získány jakoukoliv metodou vybranou tvůrcem.

Neomezující příklady vhodných zkoušek zahrnují:

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

- iii) PBMC buněčná zkouška, popsaná v U.S. 6,204,261 B1 Batchelor et al., uveřejněná 20. března, 2001.

Každá z výše zmíněných citací je zahrnutá do odkazů.

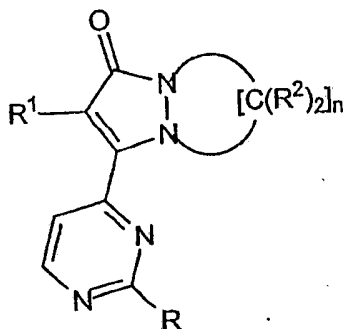
Dále inhibice Tumor Necrosis Factoru, TNF- α , může být měřena využitím lipopolysacharidem (LPS) stimulovaných lidských monocytů (THP-1) jak je popsáno v:

- i) K. M. Mohler et al., "Protection Against a Lethal Dose of Endotoxin by an Inhibitor of Tumour Necrosis Factor Processing", *Nature*, **370**, pp 218-220 (1994).
- ii) U.S. Pat. No. 6,297,381 B1 Cirillo et al., uveřejněno 2. října 2001, vtěleno referencí a zopakováno v odpovídajícím rozsahu.

Inhibice produkce cytokinů může být sledována pomocí měření inhibice TNF- α v lipopolysacharidem stimulovaných THP buňkách. Buňky a reakční činidla jsou rozpuštěny v RPMI 1640 s fenolovou červení a L-glutaminem, doplněném dalším L-glutaminem (celkově: 4 mM), penicilinem a streptomycinem (50 jednotek/ml každý) a plodovým hovězím sérem (fetal bovine serum) (FBS 3%) (GIBCO, all conc. Final). Zkouška probíhá za sterilních podmínek, pouze testové sloučeniny jsou připravovány nesterilně. Počáteční zásobní roztok je připraven v DMSO a následovně zředěn RPMI 1640 2krát vyšší než požadovaná konečná zkušební koncentrace. Slévající se THP.1 buňky (2×10^6 buněk/ml, konečná koncentrace.; American Type Culture Company, Rockville, Md.) jsou přidány do 96 komůrkové polypropylenové kultivační destičky s kulatým dnem (Costar 3790; sterilní) obsahující 125 μ l testované sloučeniny (2krát koncentrované) nebo DMSO nosič (kontrolní vzorky, slepé vzorky). DMSO koncentrace nesmí přesáhnout 0,2% konečnou koncentraci. Směs buněk je preinkubována 30 minut při 37 °C a 5% CO₂ dříve, než je stimulována lipopolysacharidem (LPS, 1 μ g/ml konečná koncentrace; Sigma L-2630, z E. coli sérotypu 0111,B4; skladovaná jako zásobní roztok 1 mg/ml ve zředěném vodním nosiči kontrolovaném na endotoxiny při -80 °C). Slepé vzorky (nestimulované) v H₂O nosiči; konečný inkubační objem je 250 μ l. Průběh inkubace (4 hodiny) je popsán výše. Zkouška je ukončena odstředěním destiček po dobu 5 minut při teplotě místnosti, 1600 rpm (4033 g); supernatanty jsou poté převedeny do čistých 96 komůrkových destiček a skladovány při -80 °C, než jsou zanalyzovány na lidské TNF- α komerčně dostupným ELISA kitem (Biosource #KHC3015, Camarillo, Calif.). Vypočtená IC₅₀ hodnota je koncentrace testované sloučeniny, která způsobí 50% snížení maximální TNF- α produkce.

I když speciální modely předkládaného vynálezu byly demonstrovány a popsány, kvalifikovaným osobám je zřejmé, že mohou být provedeny rozmanité změny a modifikace, aniž by se odstoupilo od smyslu a rámce vynálezu. Proto jsou úmyslně všechny tyto změny a modifikace v rámci tohoto vynálezu zmíněny v přiložených nárocích.

1. Sloučenina obecného vzorce I:



(I)

kde R je:

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

R^3 je substituovaný nebo nesubstituovaný C_1 - C_4 alkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný hydrokarbyl, substituovaný nebo nesubstituovaný heterocyklyl, substituovaný nebo nesubstituovaný aryl nebo alkylenaryl, substituovaný nebo nesubstituovaný heteroaryl nebo alkylenheteroaryl; index k je od 0 do 5;

R^{4a} a R^{4b} jsou každý nezávisle:

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

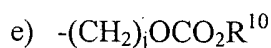
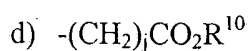
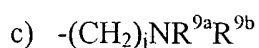
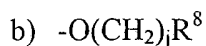
každý R^{5a} a R^{5b} jsou nezávisle vodík, nebo C_1 - C_4 lineární, větvený nebo cyklický alkyl, a jejich směsi; R^6 je vodík, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; substituovaný nebo nesubstituovaný C_1 - C_4 alkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný aryl, nebo substituovaný nebo nesubstituovaný heteroaryl; R^7 je vodík, ve vodě rozpustný kation, nebo C_1 - C_4 alkyl; index m je od 0 do 5;

R^1 je:

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

dvě R^2 jednotky stejného uhlíku jsou spojeny a vytvářejí spirocyklický kruh mající od 4 do 7 atomů, bilance R^2 je nezávisle volena ze skupin sestávajících z

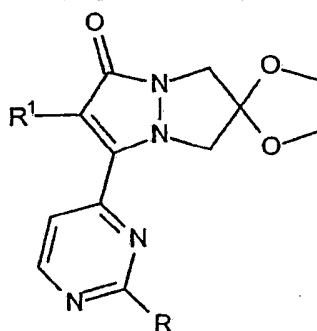
- a) vodíku

g) dvě R^2 mohou být spojeny a tvořit karbonylovou skupinu;

R^8 , R^{9a} , R^{9b} , a R^{10} jsou každý nezávisle vodík, C_1 - C_4 alkyl, a jejich směsi; R^{9a} a R^{9b} mohou být spojeny a tvořit karbocyklický nebo heterocyklický kruh skládající se ze 3 až 7 atomů; dvě R^{10} jednotky mohou být spojeny a tvořit a karbocyklický nebo heterocyklický kruh skládající se ze 3 až 7 atomů; j je index od 0 do 5; index n je od 3 do 5.

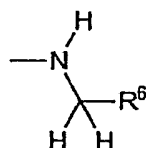
a všechny její enantiomerické a diastereomerní formy a jejich farmaceuticky přijatelné sole.

2. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce II,



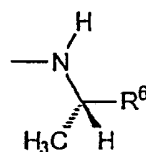
(II)

kde R je skupina vzorce $-\text{OR}^3$ kde R^3 je vybrána ze skupin fenyl, 2-fluorfenyl, 3-fluorfenyl, 4-fluorfenyl, 2,6-difluorfenyl, 2-kyanofenyl, 3-kyanofenyl, 2-trifluormethylfenyl, 4-trifluormethylfenyl, 2-methylfenyl, 4-methylfenyl, 2,4-dimethylfenyl, 3-N-acetylaminofenyl, 2-methoxyfenyl, 4-methoxyfenyl, a 3-benzo[1,3]dioxol-5-yl; aminoskupina vzorce XV:



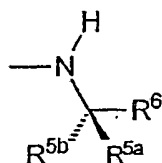
(XV)

nebo aminoskupina vzorce XI, XII:



(XI)

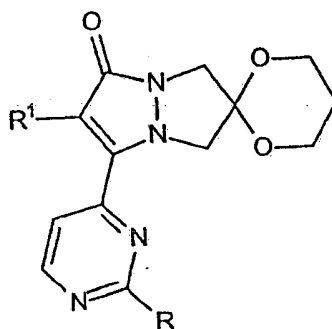
45



(XII)

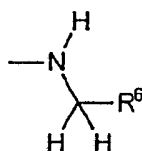
R^{5a} a R^{5b} jsou každý C_1 - C_4 alkyl, R^6 je vybrána ze skupin vodík, methyl, ethyl, vinyl, cyklopropyl, cyklohexyl, methoxymethyl, methoxyethyl, 1-hydroxy-1-methylethyl, karboxy, fenyl, 4-fluorfenyl, 2-aminofenyl, 2-methylfenyl, 4-methylfenyl, 4-methoxyfenyl, 4-(propansulfonyl)fenyl, 3-benzo[1,3]dioxol-5-yl, pyridin-3-yl, pyridin-3-yl, R skupina má naznačenou stereochemii, pokud R^{5a} , R^{5b} a R^6 nejsou shodné.

3. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce VI:



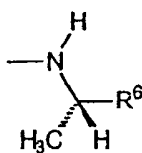
(VI)

kde R je skupina vzorce $-OR^3$ kde R^3 je vybrána ze skupin fenyl, 2-fluorfenyl, 3-fluorfenyl, 4-fluorfenyl, 2,6-difluorfenyl, 2-kyanofenyl, 3-kyanofenyl, 2-trifluormethylfenyl, 4-trifluormethylfenyl, 2-methylfenyl, 4-methylfenyl, 2,4-dimethylfenyl, 3-N-acetylaminofenyl, 2-methoxyfenyl, 4-methoxyfenyl, a 3-benzo[1,3]dioxol-5-yl; aminoskupina vzorce XV:



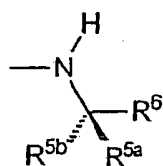
(XV)

nebo aminoskupina vzorce XI, XII:



(XI)

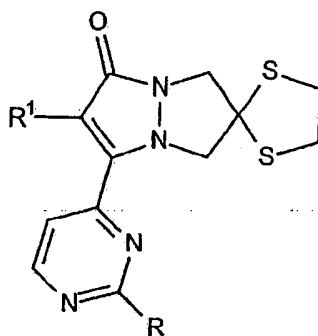
46



(XII)

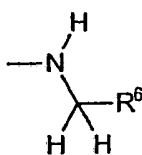
R^{5a} a R^{5b} jsou každý C_1 - C_4 alkyl, R^6 je vybrána ze skupin vodík, methyl, ethyl, vinyl, cyklopropyl, cyklohexyl, methoxymethyl, methoxyethyl, 1-hydroxy-1-methylethyl, karboxy, fenyl, 4-fluorfenyl, 2-aminofenyl, 2-methylfenyl, 4-methylfenyl, 4-methoxyfenyl, 4-(propansulfonyl)fenyl, 3-benzo[1,3]dioxol-5-yl, pyridin-3-yl, pyridin-3-yl, R skupina má naznačenou stereochemii, pokud R^{5a} , R^{5b} a R^6 nejsou shodné.

4. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce VII:



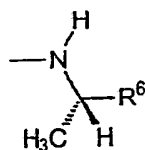
(VII)

kde R je skupina vzorce $-OR^3$ kde R^3 je vybrána ze skupin fenyl, 2-fluorfenyl, 3-fluorfenyl, 4-fluorfenyl, 2,6-difluorfenyl, 2-kyanofenyl, 3-kyanofenyl, 2-trifluormethylfenyl, 4-trifluormethylfenyl, 2-methylfenyl, 4-methylfenyl, 2,4-dimethylfenyl, 3-N-acetylaminofenyl, 2-methoxyfenyl, 4-methoxyfenyl, a 3-benzo[1,3]dioxol-5-yl; aminoskupina vzorce XV:

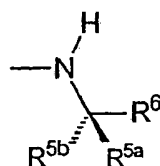


(XV)

nebo aminoskupina vzorce XI, XII:



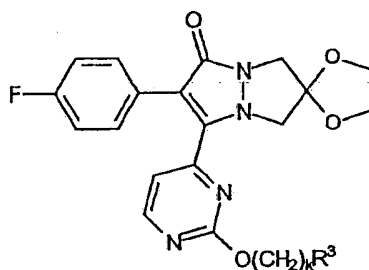
(XI)



(XII)

R^{5a} a R^{5b} jsou každý C_1 - C_4 alkyl, R^6 je skupina vodík, methyl, ethyl, vinyl, cyklopropyl, cyklohexyl, methoxymethyl, methoxyethyl, 1-hydroxy-1-methylethyl, karboxy, fenyl, 4-fluorfenyl, 2-aminofenyl, 2-methylfenyl, 4-methylfenyl, 4-methoxyfenyl, 4-(propansulfonyl)fenyl, 3-benzo[1,3]dioxol-5-yl, pyridin-3-yl, pyridin-3-yl, R skupina má naznačenou stereochemii, pokud R^{5a} , R^{5b} a R^6 nejsou shodné.

5. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce XVI:

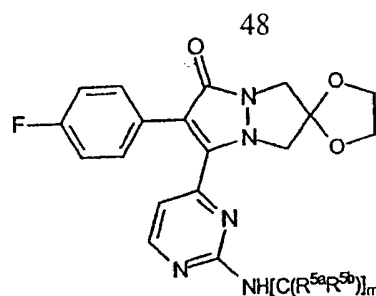


(XVI)

kde R^3 je substituovaný nebo nesubstituovaný C_1 - C_4 alkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný hydrokarbyl, substituovaný nebo nesubstituovaný heterocyklyl, substituovaný nebo nesubstituovaný aryl nebo alkylenaryl, substituovaný nebo nesubstituovaný alkylenheteroaryl; index k je od 0 do 5.

6. Sloučenina podle nároku 5, kde R^3 je skupina fenyl, 2-fluorfenyl, 3-fluorfenyl, 4-fluorfenyl, 2,6-difluorfenyl, 2-kyanofenyl, 3-kyanofenyl, 2-trifluormethylfenyl, 4-trifluormethylfenyl, 2-methylfenyl, 4-methylfenyl, 2,4-dimethylfenyl, 3-N-acetylaminofenyl, 2-methoxyfenyl, 4-methoxyfenyl, a 3-benzo[1,3]dioxol-5-yl

7. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce XVII:



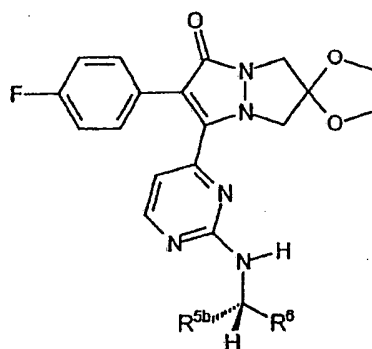
(XVII)

kde skupiny R^{5a} a R^{5b} jsou každá nezávisle vodík, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; C_1-C_4 lineární, větvený nebo cyklický alkyl a jejich směsi; R^6 je vodík, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; substituovaný nebo nesubstituovaný C_1-C_4 alkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný heterocyklický aryl, substituovaný nebo nesubstituovaný aryl, nebo substituovaný nebo nesubstituovaný heteroaryl; R^7 je vodík, ve vodě rozpustný kation, C_1-C_4 alkyl, nebo substituovaný nebo nesubstituovaný aryl, index m je od 0 do 5.

8. Sloučenina podle nároku 7, kde R^6 je vodík, methyl, ethyl, vinyl, cyklopropyl, cyklohexyl, methoxymethyl, methoxyethyl, 1-hydroxy-1-methylethyl, karboxy, fenyl, 4-fluorfenyl, 2-aminofenyl, 2-methylfenyl, 4-methylfenyl, 4-methoxyfenyl, 4-(propansulfonyl)fenyl, 3-benzo[1,3]dioxol-5-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl.

9. Sloučenina buď podle nároku 7 nebo 8 kde R^{5a} a R^{5b} jsou nezávisle vodík nebo C_1-C_4 alkyl.

10. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce XVIII:



(XVIII)

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

11. Sloučenina podle nároku 10, kde R^{5b} je methyl; R^6 je vybrána ze skupin methyl, ethyl, vinyl, cyklopropyl, cyklohexyl, methoxymethyl, methoxyethyl, 1-hydroxy-1-methylethyl, karboxy, fenyl, 4-fluorfenyl, 2-aminofenyl, 2-methylfenyl, 4-methylfenyl, 4-methoxyfenyl, 4-(propansulfonyl)fenyl, 3-benzo[1,3]dioxol-5-yl, pyridin-2-yl a pyridin-3-yl.

12. Sloučenina podle nároku 1, kterou je:

- Spiro[1,3-dioxolan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-[(2-(S)-(α)-methylbenzylamino)pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on];
- Spiro[1,3-dioxolan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-[2-(1-(S)-methyl-2-methoxyethylamino)-pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on];
- Spiro[1,3-dioxolan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-[2-(benzylamino)pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on];
- Spiro[1,3-dioxolan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-[2-(1-(S)-methyl-2-hydroxy-2-methylpropylamino)pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on];
- Spiro[1,3-dioxolan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-[2-(cyklopropylamino)pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on];
- Spiro[1,3-dioxolan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-[2-(2-fluorbenzylamino)pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on];
- Spiro[1,3-dioxolan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-[2-(3-fluorbenzylamino)pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on];
- Spiro[1,3-dioxolan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-[2-(2-trifluormethyl-benzylamino)pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on];
- Spiro[1,3-dioxolan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-[2-(3-trifluormethyl-benzylamino)pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on];
- Spiro[1,3-dioxolan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-[2-(2-fluorbenzylamino)pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on];
- Spiro[5',5'-dimethyl-1,3-dioxan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-[2-(1-(S)-methylbenzylamino)-pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on];
- Spiro[5',5'-dimethyl-1,3-dioxan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-[2-(1-(S)-methyl-2-methoxyethylamino)pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on];
- Spiro[1,3-dioxolan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-(2-fenoxypyrimidin-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on];
- Spiro[1,3-dioxolan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-[(2-fluorfenoxi)pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on];
- Spiro[1,3-dioxan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-(2-fenoxypyrimidin-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on];
- Spiro[1,3-dithiolan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-(2-fenoxypyrimidin-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on];
- Spiro[1,3-dioxan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-[(2-(S)-(α)-methylbenzylamino)pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on];

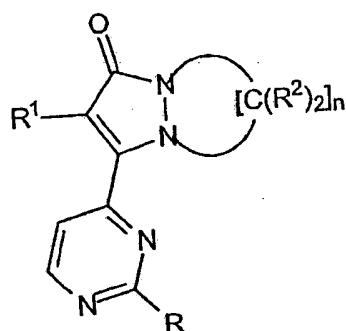
Spiro[1,3-dioxan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-[2-(1,1-dimethylethylamino)pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on];

Spiro[1,3-dioxan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-[2-(benzylamino)pyrimidin-4-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on]; a

Spiro[1,3-dioxan[2',6]-2-(4-fluorfenyl)-3-{2-[(2-methylfenyl)methylamino]pyrimidin-4-yl}-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on].

13. Farmaceutické složení vyznačující se tím, že obsahuje:

a) účinné množství jednoho nebo více bicyklických pyrazolonů zahrnujících všechny enantiomerické a diastereoisomerické formy a jejich farmaceuticky přijatelné sole, sloučenina obecného vzorce I:



(I)

kde R je

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

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

kde R^3 je substituovaný nebo nesubstituovaný C_1 - C_4 alkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný hydrokarbyl, substituovaný nebo nesubstituovaný heterocyklyl, substituovaný nebo nesubstituovaný aryl nebo alkylenaryl, substituovaný nebo nesubstituovaný heteroaryl nebo alkylenheteroaryl; index k je od 0 do 5.

R^{4a} a R^{4b} jsou nezávisle

a) vodík

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

kde skupiny R^{5a} a R^{5b} jsou každá nezávisle vodík, nebo C_1 - C_4 lineární, větvený nebo cyklický alkyl a jejich směsi, R^6 je $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; substituovaný nebo nesubstituovaný C_1 - C_4 alkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný aryl, nebo substituovaný nebo nesubstituovaný heteroaryl, R^7 je vodík, ve vodě rozpustný kation, nebo C_1 - C_4 alkyl, index m je od 0 do 5.

R^1 je:

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

dvě R^2 jednotky na stejném uhlíkovém atomu jsou spojeny dohromady a tvoří spirocyklický kruh o 4 až 7 atomech, R^2 skupiny jsou nezávisle vybírány ze skupin:

- a) vodíku
- b) $-O(CH_2)_jR^8$
- c) $-(CH_2)_jNR^{9a}R^{9b}$
- d) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$
- e) $-(CH_2)_jOCO_2R^{10}$
- f) $-(CH_2)_jCON(R^{10})_2$ a

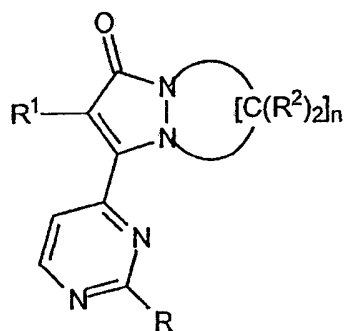
g) dvě R^2 mohou být spojeny a tvořit karbonylovou skupinu;

R^8 , R^{9a} , R^{9b} , a R^{10} jsou každá nezávisle vodík, C_1 - C_4 alkyl, a jejich směsi; R^{9a} a R^{9b} mohou být spojeny a tvořit karbocyklický nebo heterocyklický kruh skládající se ze tří až sedmi atomů; dvě R^{10} skupiny mohou být spojeny a tvořit a karbocyklický nebo heterocyklický kruh skládající se ze tří až sedmi atomů; j je index od 0 do 5; index n je od 3 do 5.

b) jednu nebo více farmaceuticky přijatelných inertních látek.

14. Způsob ovládnání extracelulárního uvolnění zánětlivých cytokinů u lidí a vyšších savců vyznačující se tím, že se podá lidem a vyšším savcům farmaceutické složení obsahující:

- a) účinné množství jednoho nebo více bicyklických pyrazolonů zahrnujících všechny enantiomerické a diastereoisomerické formy a jejich farmaceuticky přijatelné sole, sloučenina obecného vzorce I:



(I)

kde R je

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

R^3 je substituovaný nebo nesubstituovaný C_1 - C_4 alkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný hydrokarbyl, substituovaný nebo nesubstituovaný heterocyklyl, substituovaný nebo nesubstituovaný aryl nebo alkylenaryl, substituovaný nebo nesubstituovaný heteroaryl nebo alkylenheteroaryl; index k je od 0 do 5.

R^{4a} a R^{4b} jsou nezávisle

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

kde skupiny R^{5a} a R^{5b} jsou každá nezávisle vodík, nebo C_1 - C_4 lineární, větvený nebo cyklický alkyl a jejich směsi, R^6 je $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$; substituovaný nebo nesubstituovaný C_1 - C_4 alkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný aryl, nebo substituovaný nebo nesubstituovaný heteroaryl, R^7 je vodík, ve vodě rozpustný kation, nebo C_1 - C_4 alkyl, index m je od 0 do 5.

R^1 je:

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

dvě R^2 jednotky na stejném uhlíkovém atomu jsou spojeny dohromady a tvoří spirocyklický kruh o čtyřech až sedmi atomech, R^2 skupiny jsou nezávisle vybírány ze skupin:

- a) vodíku

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

g) dvě R^2 mohou být spojeny a tvořit karbonylovou skupinu;

R^8 , R^{9a} , R^{9b} , a R^{10} jsou každá nezávisle vodík, C_1 - C_4 alkyl, a jejich směsi; R^{9a} a R^{9b} mohou být spojeny a tvořit karbocyklický nebo heterocyklický kruh skládající se ze tří až sedmi atomů; dvě R^{10} skupiny mohou být spojeny a tvořit a karbocyklický nebo heterocyklický kruh skládající se ze tří až sedmi atomů; j je index od 0 do 5; index n je od 3 do 5.

b) jedna nebo více farmaceuticky přijatelných inertních látek.