



(51) МПК
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005138339/04, 28.04.2004

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 28.04.2004

(30) Конвенционный приоритет:
 09.05.2003 DE 10320784.8
 07.08.2003 DE 10336183.9
 28.01.2004 DE 102004004142.3

(43) Дата публикации заявки: 10.08.2006

(45) Опубликовано: 10.03.2010 Бюл. № 7

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 02/09713 A, 07.02.2002. CH 396925 A, 15.08.1965. RU 2104216 C1, 10.02.1998. REDDY, K. HEMENDER ET AL: "Versatile synthesis of 6-alkyl(aryl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4[5H]-ones". INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, SECTION B: ORGANIC CHEMISTRY INCLUDING MEDICINAL CHEMISTRY, 1992, 31B(3), 163-6. MIYASHITA, AKIRA ET AL: "Studies on (см. прод.)

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 09.12.2005

(86) Заявка РСТ:
 EP 2004/004455 (28.04.2004)

(87) Публикация РСТ:
 WO 2004/099211 (18.11.2004)

Адрес для переписки:
 105064, Москва, а/я 88, "Патентные поверенные Квашнин, Сапельников и партнеры", пат.пов. В.П.Квашнину, рег.№ 4

(72) Автор(ы):

ХЕНДРИКС Мартин (DE),
 БЭРФАККЕР Ларс (DE),
 ЭРБ Кристина (DE),
 ХАФНЕР Франк-Горстен (DE),
 ХЕКРОТ Хайке (DE),
 КАРТХАУС Дагмар (DE),
 ТЕРШТЕЕГЕН Адриан (DE),
 ВАН ДЕР СТАЙ Франц-Йозеф (NL),
 ВАН КАМПЕН Марья (DE)

(73) Патентообладатель(и):

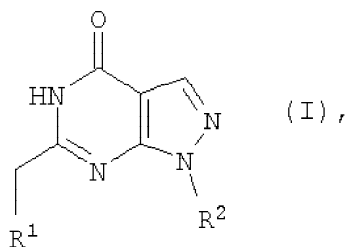
Берингер Ингельхайм Интернациональ ГмбХ (DE)

(54) 6-ЦИКЛИЛМЕТИЛ-И 6-АЛКИЛМЕТИЛ-ЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРАЗОЛОПИРИМИДИНЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ СВОЙСТВАМИ ИНГИБИТОРА PDE9A

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, обладающим свойствами ингибитора PDE9A.

Соединения могут найти применение для получения лекарственных средств для улучшения восприятия, способности к концентрации, способности к обучению и/или улучшения памяти. В общей формуле (I)



R¹ означает алкил с 1-8 атомами углерода или циклоалкил с 5-6 атомами углерода, которые при необходимости могут иметь до трех заместителей, выбранных, независимо друг от друга, из группы: алкил с 1-6 атомами углерода, гидроксигруппа, галоген и трифторметил, при этом алкил с 1-6 атомами углерода при необходимости может быть замещен

1-3-заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы: галоген и трифторметил, R² означает фенил или ароматический моно- или бициклический гетероарил с 5-10 атомами в кольце и до 5 гетероатомами из ряда: сера, кислород и/или азот, причем фенил является замещенным 1-3 заместителями, а гетероарил при необходимости может быть замещен 1-3 заместителями, выбранными в каждом случае независимо друг от друга, из группы: алкил с 1-6 атомами углерода, алкокси с 1-6 атомами углерода, трифторметил, трифторметокси, амино, гидроксигруппа и галоген. 3 н. и 6 з.п. ф-лы, 2 табл.

(56) (продолжение):

pyrazolo[3,4-d]pyrimidin derivatives. XVIII¹. Facile preparation of 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-ones" HETEROCYCLES, 1990, 31(7), 1309-14. CHENG, C.C. ET AL: "Potential purine. antagonists. VII. Synthesis of 6-alkylpyrazolo[3,4-d]pyrimidines" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, 1958, 23, 191-200.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)**A61K 31/519** (2006.01)**A61P 25/28** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2005138339/04, 28.04.2004**(24) Effective date for property rights:
28.04.2004(30) Priority:
09.05.2003 DE 10320784.8
07.08.2003 DE 10336183.9
28.01.2004 DE 102004004142.3(43) Application published: **10.08.2006**(45) Date of publication: **10.03.2010 Bull. 7**(85) Commencement of national phase: **09.12.2005**(86) PCT application:
EP 2004/004455 (28.04.2004)(87) PCT publication:
WO 2004/099211 (18.11.2004)Mail address:
105064, Moskva, a/ja 88, "Patentnye poverennye
Kvashnin, Sapel'nikov i partnery", pat.pov.
V.P.Kvashninu, reg.№ 4

(72) Inventor(s):

KhENDRIKS Martin (DE),
BEhRFAKKER Lars (DE),
EhRB Kristina (DE),
KhAFNER Frank-Torsten (DE),
KhEKROT Khajke (DE),
KARTKhAUS Dagmar (DE),
TERShTEEGEN Adrian (DE),
VAN DER STAJ Frants-Jozef (NL),
VAN KAMPEN Mar'ja (DE)

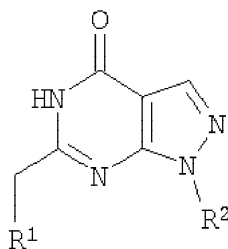
(73) Proprietor(s):

Beringer Ingel'khajm Internatsional' GmbKh (DE)**(54) 6-CYCLYLMETHYL- AND 6-ALKYLMETHYL-SUBSTITUTED PYRAZOLOPYRIMIDINES, HAVING PDE9A INHIBITION PROPERTIES**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to novel compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts which have PDE9A inhibition properties. In formula (I)

 R^1 represents

(I),

alkyl with 1-8 carbon atoms or cycloalkyl with 5-6 carbon atoms which, if necessary, can have up to three substitutes independently selected from: alkyl

with 1-6 carbon atoms, hydroxy, halogen and trifluoromethyl, where the alkyl with 1-6 carbon atoms, if necessary, can be substituted with 1-3 substitutes independently selected from halogen and trifluoromethyl, R^2 represents phenyl or aromatic mono- or bicyclic heteroaryl with 5-10 atoms in the ring and up to 5 heteroatoms selected from: sulphur, oxygen and/or nitrogen, where phenyl is substituted with 1-3 substitutes, and the heteroaryl, if necessary, can be substituted with 1-3 substitutes in each case independently selected from: alkyl with 1-6 carbon atoms, alkoxy with 1-6 carbon atoms, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, hydroxyl and halogen.

EFFECT: compounds can be used for preparing medicinal agents for enhancing perception, ability to concentrate, learning capability and memory

RU 2 3 8 3 5 4 6 C 2

RU 2 3 8 3 5 4 6 C 2

Изобретение относится к новым 6-циклилметил- и 6-алкилметил-замещенным пиразолопиримидинам, способу их получения и к их применению для получения лекарственных средств для улучшения восприятия, улучшения способности к концентрации, способности к обучению и/или улучшения памяти.

Ингибирование фосфодиэстераз модулирует уровень циклических нуклеотидов 5'-3'-циклического аденозинмонофосфата (сАМР) или 5'-3'-циклического гуанозинмонофосфата (сGMP). Эти циклические нуклеотиды (сАМР и сGMP) являются важными вторичными посредниками и поэтому играют центральную роль в клеточных каскадных сигналах трансдукции. Они активируют снова, среди прочего, но не только, протеинкиназы. Активированную посредством сАМР протеинкиназу называют протеинкиназа А (РКА), а активированную сGMP протеинкиназу называют протеинкиназа G (РКГ). Активированная РКА или РКГ могут опять фосфорилировать ряд клеточных эффекторных белков (например, ионные каналы, рецепторы, связанные с G-протеином, структурный протеин). Таким образом, вторичные посредники сАМР и сGMP могут контролировать различные физиологические процессы в различных органах. Циклические нуклеотиды могут также еще непосредственно влиять на молекулы эффектора. Так, известно, например, что сGMP непосредственно воздействует на ионные каналы и благодаря этому может влиять на клеточную концентрацию ионов (обзор в Wei et al., Prog. Neurobiol., 1998, 56: 37-64). Контрольным механизмом, позволяющим регулировать активность сАМР и сGMP и таким образом опять управлять этими физиологическими процессами, являются фосфодиэстеразы (PDE). Фосфодиэстеразы гидролизуют циклические монофосфаты до неактивных монофосфатов АМР и GMP. Между тем описано, по меньшей мере, 21 ген PDE (Exp. Opin. Investig. Drugs 2000, 9, 1354-3784). Эти 21 гена фосфодиэстеразы на основе гомологии последовательности могут подразделяться на 11 семейств PDE. (Номенклатурный стандарт см. <http://depts.washington.edu/pde/Nomenclature.html>). Отдельные гены PDE внутри семейства различаются буквенным обозначением (например, PDE1A и PDE1B). Если внутри гена оказываются еще различные сплайс-варианты, то тогда указывается дополнительная нумерация после буквенного обозначения (например, PDE1A1).

PDE9A человека были клонированы и секвенированы в 1998. Аминокислотная идентичность по отношению к другим PDE составляет максимум 34% (PDE8A) и минимум 28% (PDE5A). При Michaelis-Menten-константе (показатель K_m) 170 нМ PDE9A является подобной с высокой степенью сGMP. Благодаря этому PDE9A является селективной для сGMP (K_m показатель для сАМР=230 мкМ). PDE9A не имеют каких-либо сGMP-доменов связи, которые могут прекращать аллостерическую регуляцию энзимов посредством сGMP. В западном блот-анализе было показано, что PDE9A экспримируют у человека, среди прочего, в яйчиках, головном мозге, тонкой кишке, скелетной мускулатуре, сердце, легких, тимусе и селезенке. Небольшая экспрессия обнаружена в головном мозге, тонкой кишке, сердце и селезенке (Fisher et al., J. Biol. Chem., 1998, 273(25): 15559-15564). Ген для PDE9A человека находится в хромосоме 21q22.3 и содержит 21 экзон. До настоящего времени идентифицировано 4 альтернативных Spleiß-варианта PDE9A (Guipponi et al., Hum. Genet, 1998, 103:386-392). Классические PDE-ингибиторы не ингибируют PDE9A человека. Так IBMX, дипиридамо́л, SKF94120, ролипрам и винпоцетин в концентрации до 100 мкМ не проявляют какого-либо ингибирования изолированного фермента. Для запринаста доказано значение показателя IC_{50} 35 мкМ (Fisher et al., J. Biol. Chem., 1998, 273(25): 15559-15564).

PDE9A мыши клонирована и секвенирована 1998 Soderling и др. (J. Biol. Chem., 1998, 273(19): 15553-15558). Она является, как и человеческая форма, подобной с высокой степенью сGMP при Km 70 нМ. У мыши обнаружена особенно высокая экспрессия в почках, головном мозге, легких и сердце. PDE9A мыши в концентрации
 5 ниже 200 мкМ также не ингибирует IBMX; показатель IC₅₀ для запринаста находится при 29 мкМ (Soderling и др. J. Biol. Chem., 1998, 273(19): 15553-15558). Было обнаружено, что в головном мозге крысы PDE9A сильно экспримируется в отдельных областях мозга. К ним относятся Bulbus-olfactorius, гиппокамп, кора головного
 10 мозга, базальный ганглий и базальный передний головной мозг (Andreeva et. al., J. Neurosci., 2001, 21(22):9068-9076). В процессах обучения и запоминания важную роль играют, в особенности, гиппокамп, кора головного мозга (корковое вещество, Cortex) и базальный передний головной мозг.

Как уже упоминалось выше, PDE9A характеризуется особенно высокой степенью подобия сGMP. Поэтому PDE9A в противоположность PDE2A (Km=10 мкМ; Martins et al., J. Biol. Chem, 1982, 257:1973-1979), PDE5A (Km=4 мкМ; Francis et al., J. Biol. Chem, 1980, 255:620-626), PDE6A (Km=17 мкМ; Gillespie and Beavo, J. Biol. Chem, 1988, 263(17):8133-8141) и PDE11A (Km=0,52 мкМ; Fawcett et al., Proc. Nat. Acad.
 20 Sci., 2000, 97(7):3702-3707) являются активными уже при низкой физиологической концентрации. В противоположность PDE2A (Murashima et al., Biochemistry, 1990, 29: 5285-5292) каталитическая активность PDE9A не повышается посредством сGMP, так как она не имеет каких-либо GAF-доменов (сGMP-доменов соединения, посредством которых PDE-активность аллостерически повышается (Beavo et al., Current Opinion in
 25 Cell Biology, 2000, 12:174-179). Поэтому PDE9A-ингибиторы могут привести к повышению базальной сGMP-концентрации.

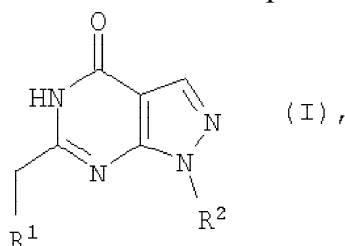
В международной заявке WO 98/40384 описаны пиразолопиримидины, характеризующиеся как ингибиторы PDE-1, 2- и 5, которые могут быть использованы
 30 для лечения кардиоваскулярных и цереброваскулярных заболеваний, а также заболеваний в мочеполовой области.

В патентах Швейцарии CH 396924, CH 396925, CH 396926, CH 396927, а также в немецких патентах DE 1147234 и DE 1149013 и в патенте Великобритании GB 937726 описаны пиразолопиримидины с распространяющейся коронарной активностью,
 35 которые могут быть использованы для лечения нарушения кровообращения в сердечной мышце.

В патенте США US 3732225 описаны пиразолопиримидины, обладающие противовоспалительным и понижающим содержание сахара в крови действием.

В немецком патенте DE 2408906 описаны стиrolпиразолопиримидины, которые
 40 могут быть использованы в качестве антимикробного и противовоспалительного средства для лечения, например, отека.

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы:



где R¹ означает алкил с 1-8 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода, алкинил с 2-6 атомами углерода или циклоалкил с 3-8 атомами углерода, причем алкил

с 1-8 атомами углерода может быть замещен на оксо, а алкил с 1-8 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода, алкинил с 2-6 атомами углерода или циклоалкил с 3-8 атомами углерода, которые при необходимости независимо друг от друга, могут быть замещены вплоть до трех радикалов, выбранных из группы алкил с 1-6 атомами углерода, алкокси с 1-6 атомами углерода, гидроксикарбонил, циано, амина, нитро, гидроксид, алкиламино с 1-6 атомами углерода, галоген, трифторметил, трифторметокси, арилкарбониламино с 6-10 атомами углерода, алкилкарбониламино с 1-6 атомами углерода, алкиламинокарбонил с 1-6 атомами углерода, алкоксикарбонил с 1-6 атомами углерода, ариламинокрбонил с 6-10 атомами углерода, гетероариламинокрбонил, гетероарилкарбониламино, алкилсульфониламино с 1-6 атомами углерода, алкилсульфонил с 1-6 атомами углерода, алкилтио с 1-6 атомами углерода,

при этом

алкил с 1-6 атомами углерода, алкокси с 1-6 атомами углерода, алкиламино с 1-6 атомами углерода, арилкарбониламино с 6-10 атомами углерода, алкилкарбониламино с 1-6 атомами углерода, алкиламинокарбонил с 1-6 атомами углерода, алкоксикарбонил с 1-6 атомами углерода, ариламинокрбонил с 6-10 атомами углерода, гетероариламинокрбонил, гетероарилкарбониламино, алкилсульфониламино с 1-6 атомами углерода, алкилсульфонил с 1-6 атомами углерода и алкилтио с 1-6 атомами углерода, при необходимости могут быть замещены до трех радикалов независимо друг от друга, выбранных из группы, гидроксид, циано, галоген, трифторметил, трифторметокси, гидроксикарбонил, и группу формулы $-NR^3R^4$,

причем

R^3 и R^4 независимо друг от друга означают водород или алкил с 1-6 атомами углерода,

либо

R^3 и R^4 вместе с атомом азота, с которым они связаны, означают от пяти- до восьмичленный гетероцикл,

R^2 означает фенил или гетероарил, причем фенил является замещенным на 1-3 радикала, а гетероарил может быть замещен на 1-3 радикала, выбранные, в каждом случае независимо друг от друга, из группы алкил с 1-6 атомами углерода, алкокси с 1-6 атомами углерода, гидроксикарбонил, циано, трифторметил, трифторметокси, амина, нитро, гидроксид, алкиламино с 1-6 атомами углерода, галоген, арилкарбониламино с 6-10 атомами углерода, алкилкарбониламино с 1-6 атомами углерода, алкиламинокарбонил с 1-6 атомами углерода, алкоксикарбонил с 1-6 атомами углерода, ариламинокрбонил с 6-10 атомами углерода, гетероариламинокрбонил, гетероарилкарбониламино, алкилсульфониламино с 1-6 атомами углерода, алкилсульфонил с 1-6 атомами углерода, алкилтио с 1-6 атомами углерода,

причем

алкил с 1-6 атомами углерода, алкокси с 1-6 атомами углерода, алкиламино с 1-6 атомами углерода, арилкарбониламино с 6-10 атомами углерода, алкилкарбониламино с 1-6 атомами углерода, алкиламинокарбонил с 1-6 атомами углерода, алкоксикарбонил с 1-6 атомами углерода, ариламинокрбонил с 6-10 атомами углерода, гетероариламинокрбонил, гетероарилкарбониламино, алкилсульфониламино с 1-6 атомами углерода, алкилсульфонил с 1-6 атомами углерода, и алкилтио с 1-6 атомами углерода при необходимости могут быть

замещены вплоть до трех радикалов, независимо друг от друга выбранных из группы гидроксидов, циано, галоген, трифторметил, трифторметокси, гидроксикарбонил, и на группу формулы $-NR^3R^4$,

где

R^3 и R^4 имеют, вышеуказанные значения,

а также к их солям, сольватам и/или сольватам солей.

Соединениями по изобретению являются соединения формулы (I) и их соли, сольваты и сольваты солей. Охватываемые формулой (I) соединения названных в последующем формул и их соли, сольваты и сольваты солей, а также охватываемые формулой (I) соединения, приведенные в последующем в качестве примеров осуществления изобретения и их соли, сольваты и сольваты солей, так как они охватываются формулой (I), то у названных в последующем соединений уже не говорится о солях, сольватах и сольватах солей.

Соединения по изобретению в зависимости от их структуры могут существовать в стереоизомерных формах (энантиомеры, диастереомеры). Поэтому изобретение относится к энантиомерам или диастереомерам и их любым смесям. Из таких смесей энантиомеров и/или диастереомеров индивидуальные компоненты могут быть выделены известным образом.

В рамках изобретения солями предпочтительно являются физиологически приемлемые соли соединений по изобретению.

Физиологически приемлемые соли соединений формулы (I) включают соли, образованные по реакции присоединения минеральных кислот, карбоновых кислот и сульфокислот. Например, соли хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метансульфокислоты, этансульфокислоты, толуолсульфокислоты, бензолсульфокислоты, нафталиндисульфокислоты, уксусной кислоты, пропионовой кислоты, молочной кислоты, винной кислоты, яблочной кислоты, лимонной, фумаровой кислоты, малеиновой кислоты и бензойной кислоты.

Физиологически приемлемые соли соединений формулы (I) включают также соли обычных оснований такие, например, как, преимущественно, соли щелочных металлов (например, соли натрия и калия), соли щелочноземельных металлов (например, соли кальция и магния) и аммониевые соли, образованные аммиаком или органическими аминами с 1-16 атомами углерода, например, такими как, преимущественно, этиламин, диэтиламин, триэтиламин, этилдиизопропиламин, моноэтанолламин, диэтанолламин, триэтанолламин, дициклогексиламин, диметиламиноэтанол, прокаин, дибензиламин, N-метилморфолин, дигидроабистиламин, аргинин, лизин, этилендиамин и метилпиперидин.

Сольваты в рамках настоящего изобретения означают такие формы соединений, которые в твердом или жидком состоянии образуют посредством координационной связи комплекс с молекулами растворителя. Гидраты являются специфической формой сольватов, в которых осуществляется координационная связь с водой.

Кроме того, настоящее изобретение охватывает также пролекарства (предшественники лекарственных средств) соединений по изобретению. Термин «пролекарство» охватывает также соединения, которые сами по себе могут быть биологически активными или неактивными, однако во время их нахождения в организме превращаются в соединения по изобретению (например, метаболически или гидролитически).

В рамках настоящего изобретения, если специально не указано иное, заместители

имеют следующие значения:

Алкил с 1-8 атомами углерода означает не разветвленный или разветвленный алкильный радикал с 1-8 атомами углерода, предпочтительно, с 1-6 атомами углерода, особенно предпочтительно, с 1-5 атомами углерода. Предпочтительными примерами являются метил, этил, н-пропил, изопропил, 2-бутил, 2-пентил и 3-пентил.

Алкенил с 2-6 атомами углерода означает неразветвленный или разветвленный алкенильный радикал с 2-6 атомами углерода, предпочтительно, с 2-4 атомами углерода и, особенно предпочтительно, с 2-3 атомами углерода. Предпочтительные примеры включают винил, аллил, н-проп-1-ен-1-ил и н-бут-2-ен-1-ил.

Алкинил с 2-6 атомами углерода означает не разветвленный или разветвленный алкинильный радикал с 2-6 атомами углерода, предпочтительно, с 2-4 атомами углерода и, особенно предпочтительно, с 2-3 атомами углерода. Предпочтительные примеры включают этинил, н-проп-1-ин-2-ил, н-проп-1-ин-3-ил и н-бут-2-ин-1-ил.

Алкокси с 1-6 атомами углерода означает прямоцепочечный или разветвленный алкоксильный радикал с 1-6 атомами углерода, предпочтительно, с 1-4 атомами углерода и, особенно предпочтительно, с 1-3 атомами углерода. Предпочтительные примеры включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, трет.бутокси, н-пентокси и н-гексокси.

C_1 - C_6 -алкоксикарбонил означает прямоцепочечный или разветвленный алкоксикарбонильный радикал с 1-6 атомами углерода, предпочтительно, с 1-4 атомами углерода и, особенно предпочтительно, с 1-3 атомами углерода. Предпочтительные примеры включают метоксикарбонил, этоксикарбонил, н-пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил и трет.бутоксикарбонил.

C_1 - C_6 -алкиламино означает прямоцепочечный или разветвленный моно- или диалкиламиновый радикал с 1-6 атомами углерода, предпочтительно, с 1-4 атомами углерода, и, особенно предпочтительно, с 1-3 атомами углерода. Предпочтительные примеры включают метиламино, этиламино, н-пропиламино, изопропиламино, трет.бутиламино, н-пентиламино и н-гексиламино, диметиламино, диэтиламино, ди-н-пропиламино, диизопропиламино, ди-трет.бутиламино, ди-н-пентиламино, ди-н-гексиламино, этилметиламино, изопропилметиламино, н-бутилэтиламино и н-гексилпропиламино.

C_1 - C_6 -алкилкарбониламино означает связанный через аминогруппу алкилкарбонильный радикал, причем алкильный радикал может быть прямоцепочечным или разветвленным и может содержать от 1 до 6 атомов углерода, предпочтительно, от 1 до 4 атомов углерода и, особенно предпочтительно, от 1 до 3 атомов углерода. Предпочтительные примеры включают метилкарбониламино, этилкарбониламино, н-пропилкарбониламино, изопропилкарбониламино, трет.бутилкарбониламино, н-пентилкарбониламино и н-гексилкарбониламино.

C_1 - C_6 -алкиламинокарбонил означает присоединенный через карбонильную группу моно- или диалкильный радикал, причем алкильные радикалы могут быть одинаковыми или различными, прямоцепочечными или разветвленными и могут содержать в каждом случае от 1 до 6 атомов углерода, предпочтительно, от 1 до 4 атомов углерода и, особенно предпочтительно, от 1 до 3 атомов углерода.

Предпочтительные примеры включают метиламинокарбонил, этиламинокарбонил, н-пропиламинокарбонил, изопропиламинокарбонил, трет.бутиламинокарбонил, н-пентиламинокарбонил, н-гексиламинокарбонил, диметиламинокарбонил, диэтиламинокарбонил, ди-н-пропиламинокарбонил, диизопропиламинокарбонил,

ди-трет.бутиламинокарбонил, ди-н-пентиламинокарбонил, ди-н-гексиламинокарбонил, этилметиламинокарбонил, изопропилметиламинокарбонил, н-бутилэтиламинокарбонил и н-гексизопентиламинокарбонил. Кроме того, в случае диалкиламиновых радикалов
 5 оба алкильных радикала вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать пяти- или восьмичленный гетероцикл.

C_6-C_{10} -ариламинокарбонил означает присоединенный через карбонильную группу ариламиновый радикал. Предпочтительные примеры включают фениламинокарбонил
 10 и нафтиламинокарбонил.

C_6-C_{10} -арилкарбониламино означает присоединенный через аминогруппу ариламиновый радикал. Предпочтительные примеры включают фениламинокарбонил и нафтиламинокарбонил.

C_1-C_6 -алкилсульфониламино означает прямоцепочечный или разветвленный алкилсульфониламиновый радикал с 1-6 атомами углерода, предпочтительно, с 1-4 атомами углерода и, особенно предпочтительно, с 1-3 атомами углерода. Предпочтительные примеры включают метилсульфониламино, этилсульфониламино, н-пропил-сульфониламино, изопропилсульфониламино, трет.бутилсульфониламино,
 20 н-пентилсульфониламино и н-гексилсульфониламино.

C_1-C_6 -алкилсульфонил означает прямоцепочечный или разветвленный алкилсульфонильный радикал с 1-6 атомами углерода, предпочтительно, с 1-4 атомами углерода и, особенно предпочтительно, с 1-3 атомами углерода. Предпочтительные примеры включают метилсульфонил, этилсульфонил,
 25 н-пропилсульфонил, изопропилсульфонил, трет.бутилсульфонил, н-пентилсульфонил и н-гексилсульфонил.

C_1-C_6 -алкилтио означает прямоцепочечный или разветвленный алкильный радикал с 1-6 атомами углерода, предпочтительно, с 1-4 атомами углерода и, особенно предпочтительно, с 1-3 атомами углерода. Предпочтительные примеры включают метилтио, этилтио, н-пропилтио, изопропилтио, трет.бутилтио, н-пентилтио и н-гексилтио.
 30

Галоген означает фтор, хлор, бром и йод. Предпочтительными являются фтор, хлор, бром и, особенно, фтор и хлор.
 35

Гетероарил означает ароматический моно- или бициклический радикал с 5-10 атомами в кольце и до 5 гетероатомами из ряда: сера, кислород и/или азот. Предпочтительными являются пяти- и шестичленные гетероарилы, содержащие до
 40 четырех гетероатомов. Гетероарильный радикал может быть присоединен через атом углерода или азота. Предпочтительные примеры включают тиенил, фурил, пирролил, тиазолил, оксазолил, имидазолил, тетразолил, пиридил, N-оксидопиридил, пиримидинил, пиридазинил, индолил, имидазолил, бензофуранил, бензотиофенил, хинолинил и изохинолинил.

Гетероариламинокарбонил означает присоединенный через карбонильную группу гетероариламиновый радикал. Предпочтительные примеры включают тиениламинокарбонил, фуриламинокарбонил, пирролиламинокарбонил, тиазолиламинокарбонил, оксазолиламинокарбонил, имидазолиламинокарбонил, тетразолиламинокарбонил, пиридиламинокарбонил, пиримидиниламинокарбонил,
 50 пиридазиниламинокарбонил, индолиламинокарбонил, индазолиламинокарбонил, бензофураниламинокарбонил, бензотиофениламинокарбонил, хинолиниламинокарбонил и изохинолиниламинокарбонил.

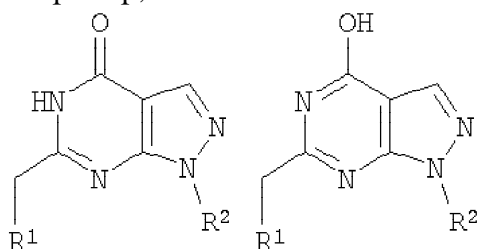
Гетероарилкарбониламино означает присоединенный через аминогруппу гетероарилкарбонильный радикал. Предпочтительные примеры включают тиенилкарбониламино, фурилкарбониламино, пирролилкарбониламино, тиазолилкарбониламино, оксазолилкарбониламино, имидазолилкарбониламино, 5 тетразолилкарбониламино, пиридилкарбониламино, пиримидинилкарбониламино, пиридазинилкарбониламино, индолилкарбониламино, индазолилкарбониламино, бензофуранилкарбониламино, бензотиофенилкарбониламино, хинолинилкарбониламино и изохинолинилкарбониламино.

От трех до восьмичленный циклоалкил означает насыщенный или частично ненасыщенный неароматический циклоалкильный радикал с 3-8 атомами углерода, предпочтительно, с 3-6 атомами углерода и, особенно предпочтительно, с 5-6 атомами углерода в цикле. Предпочтительные примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил и циклогексенил.

От 5- до 8-членный тетрацикл означает моно- или полициклический гетероциклический радикал с 5-8 атомами углерода в цикле и до трех гетероатомов или гетерогрупп, предпочтительно, с двумя гетероатомами или гетерогруппами из ряда: N, O, S, SO, SO₂. Предпочтительным является моно- или бициклический гетероцикл. Особенно предпочтительным является моноциклический гетероцикл. Предпочтительными гетероатомами являются азот и кислород. Гетероциклический радикал может быть насыщенным или частично ненасыщенным. Предпочтительными являются насыщенные гетероциклические радикалы. Особенно предпочтительными являются 5-7-членные гетероциклические радикалы. Предпочтительные примеры включают оксетан-3-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пирролинил, 25 тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пиранил, пиперидинил, тиопиранил, морфолинил, пергидроазепинил.

Если радикалы в соединениях по изобретению являются, возможно, замещенными и, когда не указано специально иное, то предпочтительно замещение до трех 30 одинаковых или различных заместителя.

Соединения по изобретению могут также находиться в виде таутомеров, как, например, показано ниже:



К другому варианту осуществления изобретения относятся соединения формулы (I), в которой

R¹ означает алкил с 1-8 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода, алкинил с 2-6 атомами углерода или циклоалкил с 3-8 атомами углерода, которые при 45 необходимости независимо друг от друга могут быть замещены вплоть до трех радикалов, выбранных из группы: алкил с 1-6 атомами углерода, алкокси с 1-6 атомами углерода, гидроксикарбонил, циано, амина, нитро, гидроксид, алкиламино с 1-6 атомами углерода, галоген, арилкарбониламино с 6-10 атомами углерода, алкилкарбониламино с 1-6 атомами углерода, алкиламинокарбонил с 1-6 атомами углерода, алкоксикарбонил с 1-6 атомами углерода, ариламиноксикарбонил с 6-10 атомами углерода, гетероариламиноксикарбонил, гетероарилкарбониламино, 50

алкилсульфониламино с 1-6 атомами углерода, алкилсульфонил с 1-6 атомами углерода, алкилтио с 1-6 атомами углерода,

при этом

алкил с 1-6 атомами углерода, алкокси с 1-6 атомами углерода, алкиламино с 1-6 атомами углерода, арилкарбониламино с 6-10 атомами углерода,

алкилкарбониламино с 1-6 атомами углерода, алкиламинокарбонил с 1-6 атомами углерода, алкоксикарбонил с 1-6 атомами углерода, ариламинокарбонил с 6-10 атомами углерода, гетероариламинокарбонил, гетероарилкарбониламино,

алкилсульфониламино с 1-6 атомами углерода, алкилсульфонил с 1-6 атомами углерода и алкилтио с 1-6 атомами углерода могут быть замещены на радикал, выбранный из группы: гидроксид, циано, галоген, гидроксикарбонил, и группу формулы $-NR^3R^4$,

причем

R^3 и R^4 , независимо друг от друга, означают водород или алкил с 1-6 атомами углерода,

либо

R^3 и R^4 вместе с атомом азота, с которым они связаны, означают пяти-восьмичленный гетероцикл,

R^2 означает фенил или гетероарил, причем фенил является замещенным на 1-3 радикала, а гетероарил при необходимости может быть замещен на 1-3 радикала, выбранные, в каждом случае независимо друг от друга, из группы: алкил с 1-6 атомами углерода, алкокси с 1-6 атомами углерода, гидроксикарбонил, циано,

трифторметил, amino, нитро, гидроксид, алкиламино с 1-6 атомами углерода, галоген, арилкарбониламино с 6-10 атомами углерода, алкилкарбониламино с 1-6 атомами углерода, алкиламинокарбонил с 1-6 атомами углерода, алкоксикарбонил с 1-6 атомами углерода, ариламинокарбонил с 6-10 атомами углерода,

гетероариламинокарбонил, гетероарилкарбониламино, алкилсульфониламино с 1-6 атомами углерода, алкилсульфонил с 1-6 атомами углерода и алкилтио с 1-6 атомами углерода,

причем

алкил с 1-6 атомами углерода, алкокси с 1-6 атомами углерода, алкиламино с 1-6 атомами углерода, арилкарбониламино с 6-10 атомами углерода,

алкилкарбониламино с 1-6 атомами углерода, алкиламинокарбонил с 1-6 атомами углерода, алкоксикарбонил с 1-6 атомами углерода, ариламинокарбонил с 6-10 атомами углерода, гетероариламинокарбонил, гетероарилкарбониламино,

алкилсульфониламино с 1-6 атомами углерода, алкилсульфонил с 1-6 атомами углерода, и алкилтио с 1-6 атомами углерода при необходимости могут быть замещены на радикал, выбранный из группы: гидроксид, циано, галоген, гидроксикарбонил, и на группу формулы $-NR^3R^4$,

где

R^3 и R^4 имеют вышеуказанные значения;

а также их соли, сольваты и/или сольваты солей.

Еще один вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I), в которой

R^1 означает алкил с 1-5 атомами углерода или циклоалкил с 3-6 атомами углерода, которые при необходимости независимо друг от друга могут быть замещены вплоть до трех радикалов, выбранных из группы: алкил с 1-4 атомами углерода, алкокси с 1-4 атомами углерода, трифторметил, гидроксикарбонил, циано, amino, гидроксид,

алкиламино с 1-4 атомами углерода, фтор, хлор, бром, арилкарбониламино с 6-10 атомами углерода, алкилкарбониламино с 1-4 атомами углерода, алкиламинокарбонил с 1-4 атомами углерода, алкоксикарбонил с 1-4 атомами углерода, ариламинокарбонил с 6-10 атомами углерода, гетероариламинокарбонил, гетероарилкарбониламино, алкилсульфониламино с 1-4 атомами углерода, алкилсульфонил с 1-4 атомами углерода, алкилтио с 1-4 атомами углерода,

причем алкил с 1-4 атомами углерода и алкокси с 1-4 атомами углерода при необходимости могут быть замещены на радикал, выбранный из группы: гидроксид, циано, фтор, хлор, бром, гидроксикарбонил, и группу формулы $-NR^3R^4$,

при этом

R^3 и R^4 , независимо друг от друга, означают водород или алкил с 1-4 атомами углерода,

или

R^3 и R^4 вместе с атомом азота, с которым они связаны, означают пяти-шестичленный гетероцикл,

R^2 означает фенил, пиримидил, N-оксидопиридил или пиридил, причем фенил является замещенным на 1-3 радикала, а пиримидил, N-оксидопиридил и пиридил при необходимости могут быть замещены на 1-3 радикала, выбранные, в каждом случае независимо друг от друга, из группы: алкил с 1-4 атомами углерода, алкокси с 1-4 атомами углерода, гидроксикарбонил, циано, трифторметил, амино, гидроксид, алкиламино с 1-4 атомами углерода, фтор, хлор, бром, арилкарбониламино с 6-10 атомами углерода, алкилкарбониламино с 1-4 атомами углерода, алкиламинокарбонил с 1-4 атомами углерода, алкоксикарбонил с 1-4 атомами углерода, ариламинокарбонил с 6-10 атомами углерода, гетероариламинокарбонил, гетероарилкарбониламино, алкилсульфониламино с 1-4 атомами углерода, алкилсульфонил с 1-4 атомами углерода и алкилтио с 1-4 атомами углерода,

причем

алкил с 1-4 атомами углерода и алкокси с 1-4 атомами углерода при необходимости могут быть замещены на радикал, выбранный из группы: гидроксид, циано, фтор, хлор, бром, гидроксикарбонил, и группу формулы $-NR^3R^4$,

где

R^3 и R^4 имеют указанные выше значения, а также к их солям, сольватам и/или сольватам солей.

Еще один вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I), в которой

R^1 имеет вышеуказанное значение;

R^2 означает фенил, N-оксидопиридил или пиридил, причем фенил является замещенным на 1-3 радикала, а пиридил и N-оксидопиридил при необходимости могут быть замещены на 1-3 радикала, выбранные, в каждом случае независимо друг от друга, из группы: метил, этил, 2-пропил, трифторметил, метокси, этокси, фтор и хлор, а также к их солям, сольватам и/или сольватам солей.

Следующий вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I), в которой

R^1 означает алкил с 1-5 атомами углерода или циклоалкил с 5-6 атомами углерода, которые при необходимости могут быть замещены на вплоть до трех радикалов, выбранных, независимо друг от друга, из группы: алкил с 1-4 атомами углерода, фтор, трифторметил, гидроксид, фенилкарбониламино, алкилкарбониламино с 1-4 атомами

углерода, алкиламинокарбонил с 1-4 атомами углерода или фениламинокарбонил, и

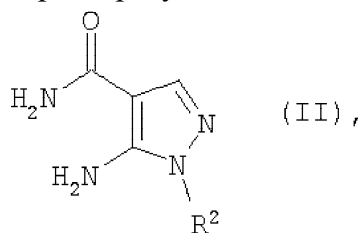
R^2 означает фенил, N-оксидопиридил или пиридил, причем фенил является замещенным на 1-3 радикала, а пиридил и N-оксидопиридил при необходимости могут
 5 быть замещены на 1-3 радикала, выбранные, в каждом случае независимо друг от друга, из группы: метил, этил, 2-пропил, трифторметил, метокси, этокси, фтор и хлор, а также к их солям, сольватам и/или сольватам солей.

Еще один вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I), в которой

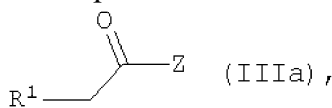
R^1 означает алкил с 1-5 атомами углерода или циклоалкил с 5-6 атомами углерода, которые при необходимости могут быть замещены вплоть до трех радикалов, выбранных, независимо друг от друга, из группы: алкил с 1-4 атомами углерода, фтор, трифторметил, гидроксигруппа, фенилкарбониламино, алкилкарбониламино с 1-4 атомами
 15 углерода, алкиламинокарбонил с 1-4 атомами углерода или фениламинокарбонил, и

R^2 означает фенил, N-оксидопиридил или пиридил, причем фенил является замещенным на радикал, а пиридил и N-оксидопиридил при необходимости независимо друг от друга могут быть замещены на радикал, выбранный из группы: метил, этил, 2-пропил, трифторметил, метокси, этокси, фтор и хлор,
 20 а также к их солям, сольватам и/или сольватам солей.

Кроме того, найден способ получения соединений по изобретению формулы (I), характеризующийся тем, что либо [A] соединения формулы:



30 в которой R^2 имеет вышеуказанное значение, посредством взаимодействия с соединением формулы:

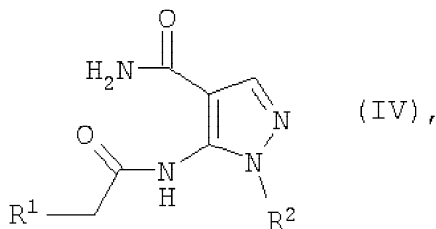


в которой

R^1 имеет вышеуказанное значение, а

Z означает хлор или бром,

40 в инертном растворителе и в присутствии основания сначала превращают в соединения формулы:



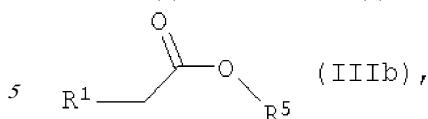
в которой

R^1 и R^2 имеют вышеуказанные значения,

50 а затем в инертном растворителе в присутствии основания подвергают циклизации в соединения формулы (I);

или

[B] соединения формулы (II) при непосредственной циклизации в (I) подвергают взаимодействию с соединением формулы:

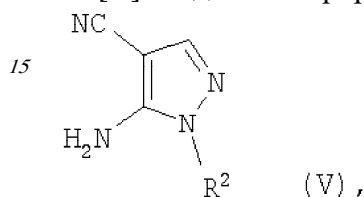


в которой

R¹ имеет вышеуказанное значение, и

10 R⁵ означает метил или этил,
в инертном растворителе в присутствии основания,
или

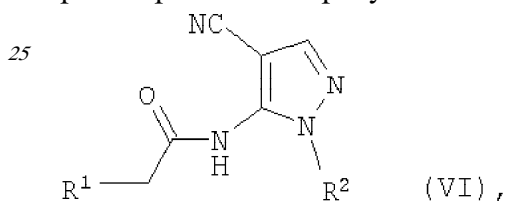
[C] соединения формулы:



20 в которой

R² имеет вышеуказанное значение,

сначала посредством взаимодействия с соединением формулы (IIIa) в инертном растворителе и в присутствии основания превращают в соединения формулы:



30 в которой

R¹ и R² имеют вышеуказанные значения,

а на второй стадии подвергают циклизации в соединения (I) в инертном растворителе и в присутствии основания и окислителей,

35 и полученные соединения формулы (I), при необходимости с соответствующими растворителями (i) и/или основаниями (ii) или кислотами превращают в их сольваты, соли и сольваты солей.

Для первой стадии способа [A] и способа [C] пригодны инертные органические растворители, не изменяющиеся в условиях реакции. К ним относятся,
40 предпочтительно, простые эфиры, такие, например, как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран или диметиловый эфир гликоля или толуол или пиридин. Можно использовать также смеси названных растворителей. Особенно предпочтительными являются тетрагидрофуран, толуол или пиридин.

45 В качестве оснований пригодны, в общем случае, гидриды щелочных металлов, такие, например, как гидрид натрия или циклические амины, такие, например, как пиперидин, пиридин, диметиламинопиридин (DMAP) или алкиламины с 1-4 атомами углерода, например триэтиламин.

Предпочтительными являются гидрид натрия, пиридин и/или
50 диметиламинопиридин.

Основания обычно используют в количестве от 1 моль до 4 моль, предпочтительно, от 1,2 моль до 3 моль, в каждом случае, в расчете на 1 моль соединений общей формулы (II) или (V).

Согласно одному варианту взаимодействие осуществляют в пиридине, к которому добавляют каталитическое количество диметиламинопиридина (DMAP). При необходимости может также добавляться еще и толуол.

Температура реакции обычно может варьироваться в широких пределах. Обычно работают при температуре в пределах от $(-20)^{\circ}\text{C}$ до $(+200)^{\circ}\text{C}$, предпочтительно, от 0°C до $(+100)^{\circ}\text{C}$.

В качестве растворителя для циклизации на второй стадии способов [A] и [C] пригодны обычные органические растворители. К ним относятся, предпочтительно, спирты, такие как метанол, этанол, пропанол, изопропанол, н-бутанол или третбутанол или простые эфиры, такие как тетрагидрофуран или диоксан, или диметилформамид или диметилсульфоксид. Особенно предпочтительно, используют спирты, такие как метанол, этанол, пропанол, изопропанол или третбутанол. Возможно также использовать смеси названных растворителей.

В качестве оснований для циклизации на второй стадии способов [A] и [C] пригодны обычные неорганические основания. К ним относятся гидроокиси щелочных металлов или щелочноземельных металлов, такие, например, как гидроокись натрия, гидроокись калия или гидроокись бария или карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат натрия или калия или бикарбонат натрия или алкоголяты щелочных металлов, такие как метанолят натрия или калия или третбутанолят калия. Особенно предпочтительными являются карбонат калия, гидроокись натрия и третбутанолят калия.

При осуществлении циклизации основания используют обычно в количестве от 2 моль до 6 моль, предпочтительно, от 3 моль до 5 моль, в каждом случае, в расчете на 1 моль соединений общей формулы (IV) или (VI).

В качестве окислителей для циклизации на второй стадии способа [C] пригодны, например, перекись водорода или борат натрия. Предпочтительным является перекись водорода.

Циклизацию в способах [A], [B] и [C] обычно проводят при температуре в пределах от 0°C до $+160^{\circ}\text{C}$, предпочтительно, при температуре кипения того или иного растворителя.

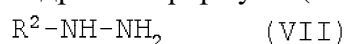
Циклизацию обычно проводят при атмосферном давлении. Однако возможно также осуществлять способ при повышенном или при пониженном давлении (например, в пределах от 0,5 до 5 бар).

В качестве растворителя для способа [B] пригодны вышеприведенные для второй стадии способов [A] и [C] спирты, причем предпочтительным является этанол.

В качестве оснований для способа [B] пригодны гидриды щелочных металлов, например, такие как гидрид натрия или калия или алкоголяты щелочных металлов, например, такие как метанолят натрия, этанолят натрия, изопропилат натрия или третбуталат калия. Предпочтительным является гидрид натрия.

Основания используют в количестве от 2 моль до 8 моль, предпочтительно, от 3 моль до 6 моль, в каждом случае, в расчете на 1 моль соединений общей формулы (II).

Соединения формулы (II) известны и могут быть получены, например, если сначала конденсировать динитрил этоксиметиленмалоновой кислоты с производными гидразина формулы (VII):



где

R^2 имеет вышеназванное значение,

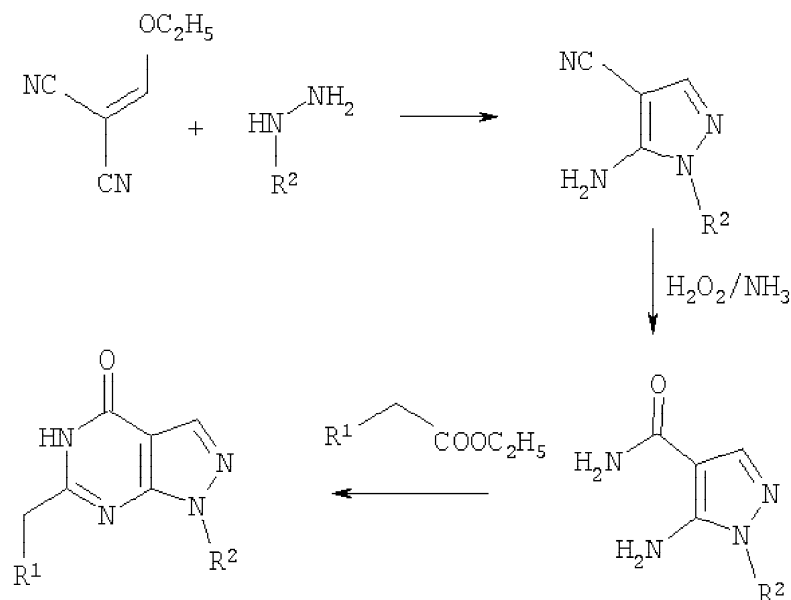
в инертном растворителе в пиразолнитрилы формулы (V), а затем подвергать их

взаимодействию с одним из вышеприведенных окислителей, предпочтительно, с перекисью водорода в присутствии аммиака (сравни, например, A. Miyashita et al., Heterocycles 1990, 31, 1309ff).

Соединения формул (IIIa), (IIIb) и (VII) являются коммерчески доступными, известными из литературы и могут быть получены по аналогии с известными из литературы способами.

Способ по изобретению может быть проиллюстрирован, например, посредством следующей формульной схемы:

Схема



Другие способы получения пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-онов известны и также могут быть использованы для синтеза соединений по изобретению (см., например, P.Schmidt et al., Helvetica Chimica Acta 1962, 189, 1620ff.).

Соединения по изобретению проявляют неожиданный спектр полноценной фармакологической и фармакокинетической активности. В особенности они характеризуются ингибированием PDE9A.

Поэтому они пригодны в качестве лекарственного средства для лечения и/или профилактики заболеваний людей и животных.

Термин «лечение» в рамках настоящего изобретения включает профилактику.

Неожиданно было обнаружено, что соединения по изобретению пригодны для получения лекарственных средств для улучшения восприятия, улучшения способности к концентрации, улучшения способности к обучению или улучшения памяти.

Благодаря своим фармакокинетическим свойствам соединения по изобретению могут быть использованы самостоятельно или в сочетании с другими лекарственными средствами для улучшения восприятия, улучшения способности к концентрации, улучшения способности к обучению или улучшения памяти.

Соединения по изобретению особенно пригодны для улучшения восприятия, улучшения способности к концентрации, улучшения способности к обучению или улучшения памяти после когнитивных нарушений, таких как наступающие особенно при ситуациях/заболеваниях/синдромах, таких как «слабая познавательная способность», возрастные нарушения способности к обучению и памяти, возрастная потеря памяти, васкулярная (сосудистая) деменция, черепно-мозговая травма, паралич, деменция, наступающая после паралича («пост-ударная деменция»), посттравматическая деменция, общие нарушения концентрации, нарушение

концентрации у детей с проблемами при обучении и памяти, болезни Альцгеймера, деменция с Леви-частичками, деменция с дегенерацией фронтальной доли, включая синдром Пикка, болезнь Паркинсона, прогрессирующий нуклеарный паралич, деменция с кортикобазальной дегенерацией, алиотрофический боковой склероз (ALS),
 5 заболевание Хантингтона, множественный склероз, таламическая дегенерация, деменция Кройтцфельда-Якоба, HIV-деменция, шизофрения с деменцией или психоз Корсакова.

Активность *in vitro* соединений по изобретению может быть показана посредством
 10 следующих биологических испытаний.

PDE-ингибирование.

Рекомбинантные PDE1C (GenBank/EMBL Accession Number: NM_005020, Loughney et al., J. Biol. Chem. 1996 271, 796-806), PDE2A (GenBank/EMBL Accession Number: NM_002599, Rosman et al., Gene 1997 191, 89-95), PDE3B (GenBank/EMBL Accession
 15 Number: NM_000922, Miki et al., Genomics 1996, 36, 476-485), PDE4B (GenBank/EMBL Accession Number: NM_002600, Obernolte et al., Gene. 1993, 129, 239-247), PDE5A (GenBank/EMBL Accession Number: NM_001083, Loughney et al., Gene 1998, 216, 139-147), PDE7B (GenBank/EMBL Accession Number: NM_018945, Hetman et al., Proc.
 20 Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2000, 97, 472-476), PDE8A (GenBank/EMBL Accession Number: AF-056490, Fisher et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 1998 246, 570-577), PDE9A (Fisher et al., J. Biol. Chem, 1998, 273 (25): 15559-15564), PDE10A (GenBank/EMBL Accession Number: NM_06661, Fujishige et al., J Biol. Chem. 1999, 274, 18438-45), PDE11A (GenBank/EMBL Accession Number: NM_016953, Fawcett et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 2000, 97, 3702-3707)
 25 были экспримируются посредством рFASTBAC бакуловирусной экспрессионной системы (GibcoBRL) в Sf9-клетках.

Испытуемые вещества для определения их активности *in vitro* к PDE9A растворяют в 100% диметилсульфоксиде (DMSO) и разбавляют серийно. Обычно получают ряды
 30 разбавлений от 200 мкМ до 1,6 мкМ (полученные конечные концентрации при испытании: от 4 мкМ до 0,032 мкМ). Каждые 2 мкл разбавленных растворов вещества помещают в лунки микротитрационных планшетов (Isoplate; Wallac Inc., Atlanta, GA). Непосредственно после этого прибавляют 50 мкл разбавленного раствора вышеописанного препарата PDE9A. Разбавление препарата PDE9A выбирают таким,
 35 чтобы во время последующей инкубации получить менее 70% вещества (типичное разбавление: 1:10 000; буфер для разбавления: 50 мМ Трис/HCl pH 7,5, 8,3 мМ MgCl₂, 1,7 мМ EDTA, 0,2% BSA). Субстрат [8-³H]гуанозин-3',5'-циклофосфат (1 мкСи/мкл; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) разбавляют 1:2000 буфером для
 40 испытания (50 мМ трис/HCl pH 7,5, 8,3 мМ MgCl₂, 1,7 мМ EDTA) до концентрации 0,0005 мкСи/мкл. Добавление 50 мкл (0,025 мкСи) разбавленного субстрата наконец начинают ферментативную реакцию. Испытуемые составы инкубируют при комнатной температуре в течение 60 минут и прекращают реакцию
 45 добавлением 25 мкл растворенного в буфере для испытания PDE9A-ингибитора (например, ингибитора из примера получения 1, конечная концентрация 10 мкМ). Непосредственно после этого добавляют 25 мкл суспензии иттриевых сцинтилляционных микрошариков с концентрацией 18 мг/мл (Yttrium Scintillation Proximity Beads, Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ). Микротитрационные
 50 планшеты запечатывают пленкой и выдерживают в течение 60 минут при комнатной температуре. Затем планшеты измеряют в течение 30 секунд на лунку в сцинтилляционном счетчике (Wallac Inc. Atlanta, GA). Показатель IC₅₀ определяют

посредством графической зависимости концентрации вещества от ингибирования в процентах.

Репрезентативные примеры ингибирующего действия соединений по изобретению по отношению к PDE9A приведены в Таблице 1 посредством показателей IC_{50} .

Таблица 1	
Пример №	Показатель IC_{50} , нМ
2	38
5	12
11	5
34	12
37-1	60
38	13
39-1	30

Активность *in vitro* испытуемых веществ на рекомбинантных PDE3B, PDE4B, PDE7B, PDE8A, PDE10A и PDE11A определяют согласно вышеописанному для PDE9A протоколу испытания со следующими приспособлениями: в качестве субстрата используют [5',8-³H]аденозин-3',5'-циклофосфат (1 мкСи/мкл; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ). В добавлении раствора ингибитора для прекращения реакции необходимости нет. Вместо этого непосредственно после инкубации субстрата и PDE продолжают добавлять микрошарики иттрия, как уже описано выше, и благодаря этому прекращают реакцию. Для определения соответствующей активности на рекомбинантных PDE1C, PDE2A и PDE5A дополнительно к протоколу поступают следующим образом. Для PDE1C дополнительно добавляют в реакционную смесь кальмодулин 10^{-7} М и хлорид кальция 3 мМ. PDE2A при испытании стимулируют добавлением 1 мкМ с GMP и подвергают испытанию при BSA-концентрации 0,01%. В качестве субстратов для PDE1C и PDE2A используют [5',8-³H]аденозин-3',5'-циклофосфат (1 мкСи/мкл; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ), а для PDE5A - [8-³H]-гуанозин-3',5'-циклофосфат (1 мкСи/мкл; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ).

Продолжительное потенцирование.

Продолжительное потенцирование считают коррелятом процессов обучения и памяти. Для определения оказывает ли PDE9 ингибирование влияние на продолжительное потенцирование, может быть использован следующий метод.

Гиппокампус крысы помещают под углом около 70° по отношению к режущему лезвию (Chopper). Гиппокампус разрезают с расстоянием 400 мкм. Срез берут с ножа посредством очень мягкой, сильно смоченной кисти (шерсть куницы) и переносят в стеклянный сосуд с карбогенизированной охлажденной жидкой питательной средой (124 мМ хлорида натрия, 4,9 мМ хлорида калия, 1,3 мМ семигидрата сульфата магния, 2,5 мМ безводного хлорида кальция, 1,2 мМ монокалийортофосфата, 25,6 мМ бикарбоната натрия, 10 мМ глюкозы, pH 7,4). Во время измерения срезы находятся в обогреваемой камере ниже уровня жидкости на 1-3 мм по высоте. Скорость потока составляет 2,5 мм/мин. Предварительную обработку газом осуществляют при пониженном давлении (около 1 атм), а также через микроканалы в предварительной камере. Камера для срезов соединена с предварительной камерой таким образом, чтобы можно было поддерживать минициркуляцию. Для осуществления минициркуляции через микроканалы используют поток углерода.

Свежепрепарированные срезы гиппокампуса подвергают аккомодации в камере для

срезов при 33°C в течение, по меньшей мере, одного часа.

Интенсивность возбуждения выбирают таким образом, чтобы фокальный экзиторический постсинаптический потенциал (fEPSP) составлял 30% от максимального экзиторического постсинаптического потенциала (EPSP).

Посредством монополярного стимулирующего электрода, состоящего из лакированной высококачественной специальной стали (инструментальной), и двухфазного генератора возбуждения стабильного тока незначительной величины (AM-System 2100) локально возбуждают коллатеральный генератор

(напряжение 1-5 В, ширина импульса полярности 0,1 мс, общий импульс 0,2 мс). Посредством стеклянных электродов (борсиликатное стекло с филаментом 1-5 МОм, диаметр 1,5 мм, диаметр шприцов 3-20 мкм), наполненных стандартной жидкой питательной средой из слоя Stratum radiatum, регистрируют экзиторический постсинаптический потенциал (fEPSP). Измерение потенциала поля осуществляется по отношению к хлорированному эталонному электроду из серебра, находящемуся с краю камеры для срезов, посредством усилителя постоянного тока. Фильтрацию потенциала поля осуществляют через низкочастотный фильтр (5 КГц). Для статистического анализа эксперимента определяют наклон (градиент потенциала) fEPSP (fEPSP-градиент). Запись, анализ и управление экспериментом осуществляют посредством автоматического программного обеспечения (PWIN), разработанного в области нейрофизиологии. Образование среднего значения показателя fEPSP-градиента для каждого значения времени (для каждой временной точки) и построение диаграммы осуществляют посредством программного обеспечения EXCEL, причем соответствующая запись макро автоматизирует запись данных (результатов).

Суперслияние срезов гиппокампуса посредством 10 мкМ раствора соединений по изобретению приводит к значительному повышению LTP.

Активность in vivo соединений по изобретению может быть, например, показана следующим образом.

Испытание на социальное опознание.

Испытание на социальное опознание является испытанием на способность к обучению и память. Оно оценивает способность крыс различать известные и неизвестные члены вида. Поэтому это испытание пригодно для испытания действия соединений по изобретению на улучшение способности к обучению и памяти.

Взрослых крыс, содержащихся в группе, за 30 минут до начала испытания помещают в отдельные клетки для испытаний. За четыре минуты до начала испытания подопытное животное переносят в наблюдательный бокс. После этого периода адаптации к подопытному животному помещают молодое животное и замеряют 2 минуты абсолютного времени, в течение которого взрослое животное осматривает молодое животное (опыт 1). Замеряют все явно направленное на молодое животное поведение, то есть ано-генитальное обследование, преследование, а также уход за шкуркой, при которых взрослое животное находится на расстоянии от молодого животного не более, чем 1 см, затем молодое животное забирают, взрослое животное обрабатывают соединением по изобретению или растворяющим его неактивным веществом, а затем возвращают в его клетку для содержания. После периода выдержки 24 часа испытание повторяют (опыт 2). Снижение времени социального взаимодействия в сравнении с опытом 1 показывает, что взрослая крыса помнит молодое животное.

Взрослым животным интраперитонеально инъектируют либо через установленный

промежуток времени (например, один час) перед опытом 1, либо непосредственно после опыта 1 или неактивный растворитель (10% этанола, 20% соллютола, 70% физиологического раствора поваренной соли) или 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 1,0 мг/кг или 3,0 мг/кг соединения по изобретению, растворенное в 10% этанола, 20% соллютола, 70% физиологического раствора поваренной соли. Обработанные неактивным растворителем крысы не проявляют какого-либо снижения времени социального взаимодействия в опыте 2 по сравнению с опытом 1. Следовательно, они не помнят, что уже однажды контактировали с молодым животным. Неожиданно оказалось, что во второй попытке после обработки соединениями по изобретению время социального взаимодействия значительно снижается по сравнению с обработкой неактивным растворителем. Это означает, что крысы, обработанные веществом, помнят молодое животное, а следовательно, соединения по изобретению обладают действием, улучшающим способность к обучению и память.

Другим объектом настоящего изобретения является применение соединений по изобретению для лечения и/или профилактики заболеваний, особенно, ранее названных заболеваний.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение соединений по изобретению для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики заболеваний, в особенности, вышеуказанных заболеваний.

Следующим объектом настоящего изобретения является способ лечения и/или профилактики заболеваний, особенно, вышеуказанных заболеваний с использованием активного количества соединений по изобретению.

Другим объектом настоящего изобретения является лекарственное средство, содержащее, по меньшей мере, одно соединение по изобретению и, по меньшей мере, одно или несколько других биологически активных веществ, в особенности, для лечения и/или профилактики вышеуказанных заболеваний.

Соединения по изобретению могут оказывать системное и/или локальное действие. С этой целью их используют соответствующим образом, например, орально, парентерально, пульмонально, назально, лингвально, сублингвально, буккально, ректально, дермально, трансдермально, конъюнктивально, отично или в качестве имплантата или стента.

Для этого соединения по изобретению дают в соответствующих формах.

Для орального употребления пригодны известные из уровня техники действующие формы, быстро и/или модифицированно высвобождающие соединения по изобретению, содержащие соединения по изобретению в кристаллической и/или аморфизированной и/или растворимой форме, такие, например, как таблетки (с оболочкой или без оболочки, например, с устойчивыми к желудочному соку или замедленно растворяющимися или нерастворимыми оболочками, контролирующими высвобождение соединения по изобретению.), быстро разрушающиеся в полости рта таблетки или пленки/облатки, пленки/лиофилизаты, капсулы (например, твердые или мягкие желатиновые капсулы), драже, гранулят, гранулы, порошок, эмульсии, суспензии, аэрозоли или растворы.

Парентеральное употребление может происходить без стадии ресорбции (например, внутривенно, внутриартериально, внутрисердечно, интраспинально или интралюмбально) или включая ресорбцию (внутримышечно, подкожно, интрадермально, чрескожно или интраперитонеально). Для парентерального использования пригодны, среди прочего, такие формы, как составы для инъекций и вливаний в форме растворов, суспензий, эмульсий, лиофилизатов или стерильных

порошков.

Для других способов употребления пригодны, например, ингаляционные лекарственные формы (среди прочего, порошковые ингаляторы, распылители), назальные капли, растворы и спреи; лингвальные, сублингвальные или буккальные для употребляемых таблеток, пленки/облатки или капсулы, суппозитории, ушные и глазные составы, вагинальные капсулы, водные суспензии (лосьоны, взбалтываемые микстуры), липофильные суспензии, мази, кремы, трансдермальные терапевтические системы (например, такие как пластырь), молочко, пасты, пены, пудра-порошок, имплантаты и стенты.

Соединения по изобретению могут быть превращены в приведенные употребляемые формы. Это может быть произведено известным образом посредством смешения с инертными нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. Среди прочего, к таким вспомогательным веществам относятся носители (например, микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, маннит), растворители (например, жидкий полиэтиленгликоль), эмульгаторы и диспергаторы или смачиватели (например, додецилсульфат натрия, олеат полиоксисорбитана), связующие (например, поливинилпирролидон), синтетические и природные полимеры (например, альбумин), стабилизаторы (например, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота), красители (например, неорганические пигменты, такие как окислы железа) и корректоры вкуса и запаха.

Другим объектом изобретения является лекарственное средство, содержащее, по меньшей мере, одно соединение по изобретению, обычно вместе с одним или несколькими другими инертными нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, а также применение его для вышеназванных целей.

Обычно для достижения эффективного действия оказывается достаточным при парентеральном применении употреблять ежедневно от около 0,001 до 10 мг/кг массы тела. При оральном применении ежедневное употребляемое количество (доза) составляет от около 0,005 до 3 мг/кг массы тела.

Несмотря на это, в случае необходимости, может потребоваться отступление от названных количеств в зависимости от массы тела, способа применения, индивидуальной переносимости в отношении активного вещества, вида состава и времени или интервала времени, через который осуществляют применение. Поэтому в отдельных случаях может быть достаточным обойтись меньшим, чем названные выше, минимальным количеством (дозой), в то же время в других случаях названные верхние границы должны быть увеличены. В случае использования больших доз может быть рекомендовано разделить их в течение дня на несколько порций.

В нижеследующем тексте и примерах, если не указано иное, то процентные данные являются массовыми процентами, части являются массовыми частями, а соотношение растворителей, соотношение при разбавлении и концентрации растворов «жидкость в жидкости» в каждом случае относятся к объемам.

Сокращения.

BSA	альбумин телячьей сыворотки
DC	тонкослойная хроматография
DCI	непосредственная химическая ионизация (при MS)
DMSO	диметилсульфоксид
d.Th.	теоретический выход продукта
EDTA	этилендиаминтетрауксусная кислота
ESI	электрораспылительная ионизация (при MS)

Fr. (T _{пл})	точка плавления
h (ч)	час(ы)
HPLC	высокопроизводительная жидкостная хроматография при повышенном давлении
LC-MS	жидкостная хроматография с масс-спектрометрией
min (мин)	минута(ы)
MS	масс-спектрометрия
NMR	ядерная резонансная спектроскопия
R _t	время выдержки (при HPLC)
Tris	трис-(гидроксиметил)аминометан

LC-MS-методы:

Метод 1

Тип прибора MS: Micromass ZQ; Тип прибора HPLC: TSP P4000, TSP AS300, TSP UV3000; колонна: Grom-Sil 120 ODS-4 HE, 50×2 мм, 3,0 мкм; элюент А: вода + 250 мкл 50%-ной муравьиной кислоты/л, элюент В: ацетонитрил + 250 мкл 50%-ной муравьиной кислоты/л, градиент: 0,0 мин 0% В → 0,2 мин 0% В → 2,9 мин 70% В → 3,1 мин 90% В → 4,5 мин 90% В; печь: 50°C; поток: 0,8 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

Метод 2

Инструмент: Micromass Platform LCZ с HPLC с наполнителем (Agilent) Serie 1100; колонна: Grom-Sil 120 ODS-4 HE, 50 мм × 2,0 мм, 3 мкм; элюент А: 1 л воды + 1 мл 50%-ной муравьиной кислоты/л, элюент В: 1 л ацетонитрил + 1 мл 50%-ной муравьиной кислоты; градиент: 0,0 мин 100% А → 0,2 мин 100% А → 2,9 мин 30% А → 3,1 мин 10% А → 4,5 мин 10% А; печь: 55°C; поток: 0,8 мл/мин; УФ-детектирование: 208-400 нм.

Метод 3

Тип прибора MS: Micromass ZQ; Тип прибора HPLC: Waters Alliance 2790; колонна: Grom-Sil 120 ODS-4 HE, 50×2 мм, 3,0 мкм; элюент В: ацетонитрил + 0,05% муравьиной кислоты, элюент А: вода + 0,05% муравьиной кислоты; градиент: 0,0 мин 5% В → 2,0 мин 40% В → 4,5 мин 90% В → 5,5 мин 90% В; печь: 45°C; поток: 0,0 мин 0,75 мл/мин → 4,5 мин 0,75 мл/мин → 5,5 мин 1,25 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

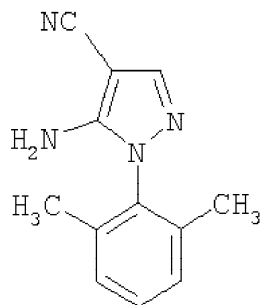
Метод 4

Инструмент: Micromass Quattro LCZ, с HPLC Agilent Serie 1100; колонна: Grom-Sil 120 ODS-4 HE, 50 мм × 2,0 мм, 3 мкм; элюент А: 1 л воды + 1 мл 50%-ной муравьиной кислоты, элюент В: 1 л ацетонитрила + 1 мл 50%-ной муравьиной кислоты; градиент: 0,0 мин 100% А → 0,2 мин 100% А → 2,9 мин 30% А → 3,1 мин 10% А → 4,5 мин 10% А; печь: 55°C; поток: 0,8 мл/мин; УФ-детектирование: 208-400 нм.

Исходные соединения:

Пример 1А.

5-амино-1-(2,6-диметилфенил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил.



3,0 г (17,3 ммол) гидрохлорида 2,6-диметилфенилгидразина суспендируют с 2,1 г (17,3 ммол) динитрила этоксиметиленмалоновой кислоты в 40 мл этанола и

смешивают с 7,3 мл (52,1 ммол) триэтиламина. Реакционную смесь нагревают с рефлюксом в течение 3 часов, причем образуется прозрачный раствор. После охлаждения до комнатной температуры его смешивают с диэтиловым эфиром. Выпадающий при этом в осадок хлорид триэтиламмония отфильтровывают.

Растворитель удаляют в вакууме, а осадок промывают препаративной HPLC (YMC Gel ODS-AQ S 5/15 мкм; элюент А: вода; элюент В: ацетонитрил; градиент: 0 мин. 30% В, 5 мин. 30% В, 50 мин 95% В).

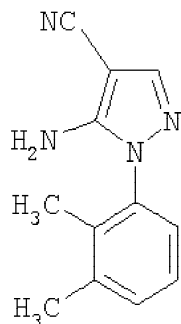
Получают 2,3 г (62% от теоретического) продукта в, виде желтых кристаллов.

LC-MS (метод 1): $R_t=2,77$ мин.

MS (ESI pos): $m/z=213$ (M+H)⁺.

Пример 2А.

5-амино-1-(2,3-диметилфенил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил.



Аналогично Примеру 1А из 3 г (17,4 ммол) гидрохлорида

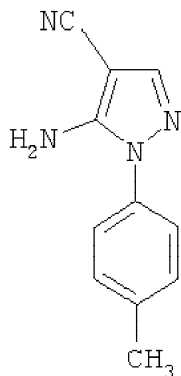
2,3-диметилфенилгидразина, 2,12 г (17,4 ммол) динитрила этоксиметиленмалоновой кислоты и 7,3 мл (52,1 ммол) триэтиламина получают 2,08 г (56% от теоретического) желаемого продукта.

LC-MS (метод 1): $R_t=2,79$ мин.

MS (ESI pos): $m/z=213$ (M+H)⁺.

Пример 3А.

5-амино-1-(4-метилфенил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил.

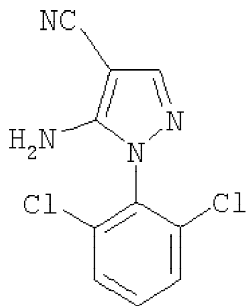


Аналогично Примеру 1А из 3 г (18,9 ммол) гидрохлорида 4-метилфенилгидразина, 2,3 г (18,9 ммол) динитрила этоксиметиленмалоновой кислоты и 7,9 мл (56,7 ммол) триэтиламина получают 2,16 г (57% от теоретического) желаемого продукта.

LC-MS (метод 2): $R_t=3,0$ мин. MS (ESI pos): $m/z=199$ (M+H)⁺.

Пример 4А.

5-амино-1-(2,6-дихлорфенил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил.



10 Аналогично Примеру 1А из 3 г (14,1 ммол) гидрохлорида дихлорфенилгидразина, 1,7 г (14,1 ммол) динитрила этоксиметиленмалоновой кислоты и 5,8 мл (42,2 ммол) триэтиламина после очистки на хроматографической колонке получают 2,9 г (83% от теоретического) желаемого продукта.

15 LC-MS (метод 3): $R_t=2,8$ мин.

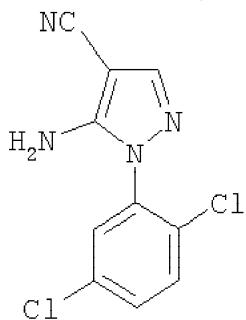
MS (ESI pos): $m/z=253$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц; DMSO-d₆): δ = 6,82 (s, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,80 (s, 1H)

ч./млн.ч.

20 Пример 5А.

5-амино-1-(2,5-дихлорфенил)-1H-пиразол-4-карбонитрил.



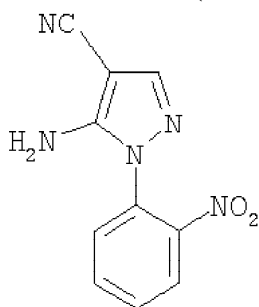
Аналогично Примеру 1А из 3 г (16,9 ммол) 2,5-дихлорфенилгидразина, 2,0 г (16,9 ммол) динитрила этоксиметиленмалоновой кислоты и 7,1 мл (50,8 ммол) триэтиламина получают 2,2 г (51% от теоретического) желаемого продукта.

35 LC-MS (метод 2): $R_t=3,2$ мин.

MS (ESI pos): $m/z=253$ (M+H)⁺.

Пример 6А.

5-амино-1-(2-нитрофенил)-1H-пиразол-4-карбонитрил.



Аналогично Примеру 1А из 3 г (15,8 ммол) гидрохлорида 2-нитрофенилгидразина, 1,93 г (16,9 ммол) динитрила этоксиметиленмалоновой кислоты и 6,6 мл (47,6 ммол) триэтиламина получают 1,9 г (53% от теоретического) желаемого продукта.

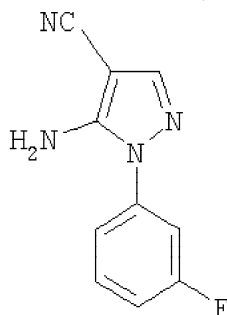
50 LC-MS (метод 2): $R_t=2,8$ мин.

MS (ESI pos): $m/z=230$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц; DMSO-d₆): δ = 6,87 (s, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 8,16 (dd, 1H) ч/млн.ч.

Пример 7А.

5-амино-1-(3-фторфенил)-1H-пиразол-4-карбонитрил.



Аналогично Примеру 1А из 4 г (24,6 ммол) гидрохлорида 3-фторфенилгидразина, 3 г (24,6 ммол) динитрила этоксиметиленмалоновой кислоты и 103 мл (73,8 ммол) триэтиламина получают 1,5 г (31% от теоретического) желаемого продукта.

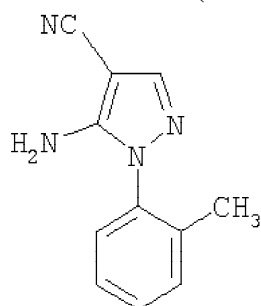
LC-MS (метод 2): R_t=2,9 мин.

MS (ESI pos): m/z=203 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ = 6,81 (s, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,80 (s, 1H) ч./млн.ч.

Пример 8А.

5-амино-1-(2-метилфенил)-1H-пиразол-4-карбонитрил.



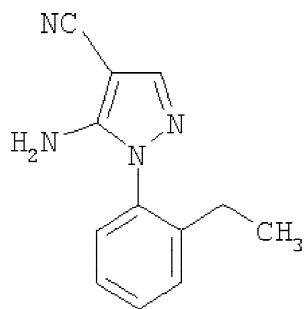
10,2 г (64,4 ммол) гидрохлорида 2-метилфенилгидразина с 7,8 г (64,4 ммол) динитрила этоксиметиленмалоновой кислоты суспендируют в 100 мл метанола и смешивают с 26,9 мл (193,3 ммол) триэтиламина. Реакционную смесь нагревают в течение ночи с рефлюксом (с обратным потоком), причем образуется прозрачный раствор. Непосредственно после этого отгоняют растворитель при пониженном давлении и очищают сырой продукт на хроматографической колонке (силикагель, растворитель дихлорметан). Получают 10,8 г (85% от теоретического) желаемого продукта.

LC-MS (метод 2): R_t=3,10 мин.

MS (ESI pos): m/z=199 (M+H)⁺.

Пример 9А.

5-амино-1-(2-этилфенил)-1H-пиразол-4-карбонитрил.



10 Аналогично Примеру 1А из 3,0 г (17,0 ммол) гидрохлорида 2-этилфенилгидразина, 2,12 г (17,0 ммол) динитрила этоксиметиленмалоновой кислоты и 7,1 мл (51,1 ммол) триэтиламина получают 3,05 г (83,5% от теоретического) желаемого продукта.

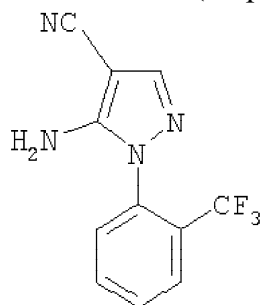
$T_{пл} = 130^{\circ}\text{C}$

15 MS (ESI pos): $m/z = 213 (M+H)^+$.

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): $\delta = 1,0$ (t, 3H), 2,35 (q, 2H), 6,4 (s, 2H), 7,2-7,5 (m, 4H), 7,7 (s, 1H), ч/млн.ч.

Пример 10А.

20 5-амино-1-(2-трифторметилфенил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил.



30 Аналогично Примеру 1А из 4,8 г (25,9 ммол) гидрохлорида 2-трифторметилфенилгидразина, 3,16 г (25,9 ммол) динитрила этоксиметиленмалоновой кислоты и 7,2 мл (51,7 ммол) триэтиламина получают 5,02 г (76,9% от теоретического) желаемого продукта.

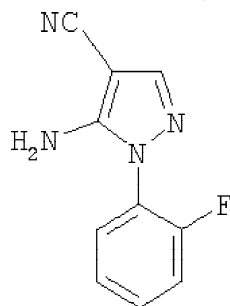
$T_{пл} = 190^{\circ}\text{C}$

35 MS (ESI pos): $m/z = 253 (M+H)^+$.

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): $\delta = 6.6$ (s, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.7-8.0 (m, 4H) ч/млн.ч.

Пример 11А.

40 5-амино-1-(2-фторфенил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил.



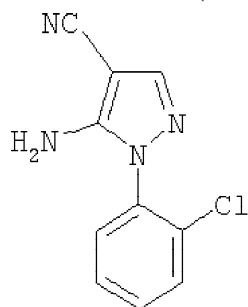
50 Аналогично Примеру 1А из 5,0 г (30,8 ммол) гидрохлорида 2-фторфенилгидразина, 3,27 г (26,7 ммол) динитрила этоксиметиленмалоновой кислоты и 11,3 мл (81,3 ммол) триэтиламина получают 5,13 г (88% чистоты, 84% от теоретического) желаемого продукта.

MS (ESI pos): $m/z=203$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ = 6.7 (s, 2H), 7.3-7.6 (m, 4H), 7.8 (s, 1H) ч./млн.ч.

Пример 12А.

5-амино-1-(2-хлорфенил)-1H-пиразол-4-карбонитрил.



Аналогично Примеру 1А из 5,0 г (27,1 ммол) гидрохлорида 2-хлорфенилгидразина, 3,31 г (27,1 ммол) динитрила этоксиметиленмалоновой кислоты и 11,3 мл (81,3 ммол) триэтиламина получают 4,64 г (78% от теоретического) желаемого продукта.

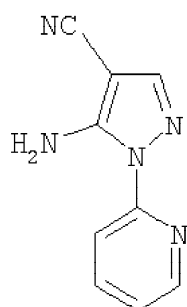
$T_{пл} = 135^{\circ}C$

MS (ESI pos): $m/z=219$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ = 6.6 (s, 2H), 7.45-7.75 (m, 4H), 7.8 (s, 1H) ч./млн.ч.

Пример 13А.

5-амино-1-(2-пиридилил)-1H-пиразол-4-карбонитрил.



Аналогично Примеру 1А из 3,0 г (26,7 ммол, 97% чистоты) 2-гидразинопиридина, 3,26 г (26,7 ммол) динитрила этоксиметиленмалоновой кислоты и 7,4 мл (53,3 ммол) триэтиламина получают 2,3 г (46,6% от теоретического) желаемого продукта.

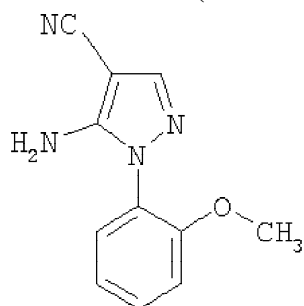
$T_{пл} = 193^{\circ}C$

MS (ESI pos): $m/z=186$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ = 7.35 (m, 1H), 7.8-8.12 (m, 3H), 8.15 (s, 2H), 8.5 (m, 1H) ч./млн.ч.

Пример 14А.

5-амино-1-(2-метоксифенил)-1H-пиразол-4-карбонитрил.



Аналогично Примеру 1А из 4,1 г (18 ммол) гидрохлорида метоксифенилгидразина, 2,19 г (18 ммол) динитрила этоксиметиленмалоновой кислоты и 10 мл (71,9 ммол) триэтиламина получают 3,5 г (88% от теоретического) желаемого продукта.

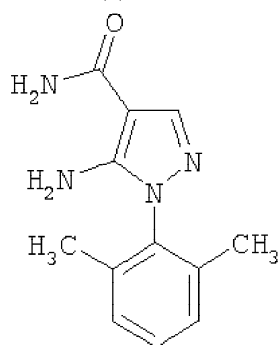
$T_{пл} = 129^{\circ}\text{C}$

MS (ESI pos): $m/z = 215 (M+H)^+$.

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 3.8$ (s, 3H), 6.3 (s, 2H), 7.05 (t, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.7 (s, 1H) ч./млн.ч.

Пример 15А.

Амид 5-амино-1-(2,6-диметилфенил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты.



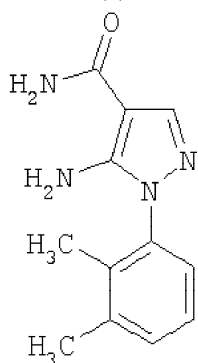
2 г (9,4 ммол) 5-амино-1-(2,6-диметилфенил)-1Н-пиразол-4-карбонитрила (Пример 1А) растворяют в 25 мл этанола и смешивают со смесью из 20 мл 30%-ной перекиси водорода и 40 мл 25%-ного аммиака. Перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и непосредственно после этого сгущают раствор на ротационном испарителе примерно до 15 мл. Образующуюся при этом маслянистую эмульсию принимают в дихлорметан. Промывают многократно водой и насыщенным раствором тиосульфата натрия. После сушки над сульфатом натрия удаляют растворитель в вакууме. Осадок очищают посредством препаративной HPLC (YMC Gel ODS-AQ S 5/15 мкм; элюент А: вода; элюент В: ацетонитрил; градиент: 0 мин. 30% В, 5 мин. 30% В, 50 мин 95% В). Получают 0,88 г (40% от теоретического) продукта в виде бесцветного твердого вещества.

LC-MS (метод 2): $R_t = 2,6$ мин.

MS (ESI pos): $m/z = 231 (M+H)^+$.

Пример 16А.

Амид 5-амино-1-(2,3-диметилфенил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты.



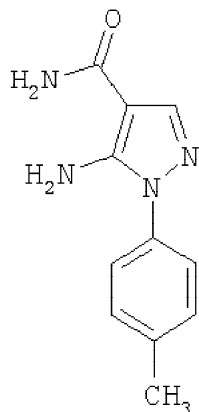
Аналогично Примеру 15А из 1,5 г (7,1 ммол) 5-амино-1-(2,3-диметилфенил)-1Н-пиразол-4-карбонитрила (Пример 2А) в смеси из 25 мл этанола, 10 мл 30%-ной перекиси водорода и 40 мл 25%-ного аммиака получают 1,29 г (70% от теоретического) желаемого продукта.

LC-MS (метод 2): $R_t=2,7$ мин.

MS (ESI pos): $m/z=231$ (M+H)⁺.

Пример 17А.

Амид 5-амино-1-(4-метилфенил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты.



Аналогично Примеру 15А из 2 г (10,1 ммол)

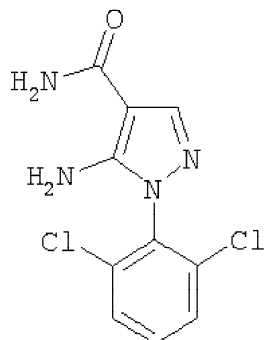
5-амино-1-(4-метилфенил)-1Н-пиразол-4-карбонитрила (Пример 3А) в смеси из 25 мл этанола, 20 мл 30%-ной перекиси водорода и 40 мл 25%-ного аммиака получают 1,02 г (47% от теоретического) желаемого продукта.

LC-MS (метод 2): $R_t=2,7$ мин.

MS (ESI pos): $m/z=217$ (M+H)⁺.

Пример 18А.

Амид 5-амино-1-(2,6-дихлорфенил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты.



Аналогично Примеру 15А из 2 г (7,9 ммол)

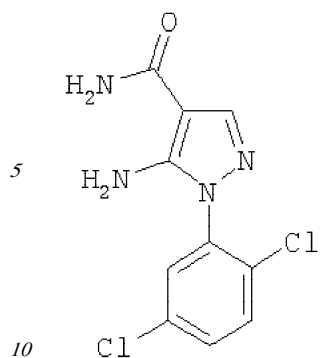
5-амино-1-(2,6-дихлорфенил)-1Н-пиразол-4-карбонитрила (Пример 4А) в смеси из 25 мл этанола, 10 мл 30%-ной перекиси водорода и 40 мл 25%-ного аммиака получают 1,6 г (74% от теоретического) желаемого продукта кристаллизацией из реакционного раствора.

LC-MS (метод 2): $R_t=2,5$ мин.

MS (ESI pos): $m/z=271$ (M+H)⁺.

Пример 19А.

Амид 5-амино-1-(2,5-дихлорфенил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты.



Аналогично Примеру 15А из 2 г (7,9 ммол)

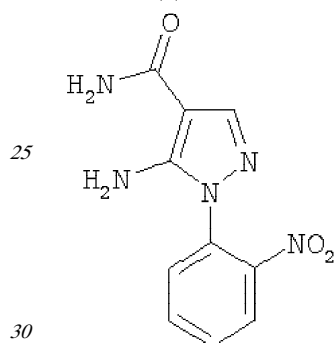
5-амино-1-(2,5-дихлорфенил)-1Н-пиразол-4-карбонитрила (Пример 5А) в смеси из 25 мл этанола, 18 мл 30%-ной перекиси водорода и 40 мл 25%-ного аммиака получают 2,02 г (94% от теоретического) желаемого продукта кристаллизацией из реакционного раствора.

LC-MS (метод 2): $R_t=2,8$ мин.

MS (ESI pos): $m/z=271$ (M+H)⁺.

Пример 20А.

Амид 5-амино-1-(2-нитрофенил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты.



Аналогично Примеру 15А из 1,5 г (6,5 ммол)

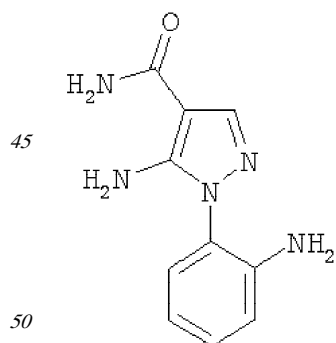
5-амино-1-(2-нитрофенил)-1Н-пиразол-4-карбонитрила (Пример 6А) в смеси из 25 мл этанола, 16 мл 30%-ной перекиси водорода и 40 мл 25%-ного аммиака получают 1,4 г (86% от теоретического) желаемого продукта кристаллизацией из реакционного раствора.

LC-MS (метод 2): $R_t=2,3$ мин.

MS (ESI pos): $m/z=248$ (M+H)⁺.

Пример 21А.

Амид 5-амино-1-(2-аминофенил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты.



1,28 г (5,27 ммол) амида 5-амино-1-(2-нитрофенил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (Пример 20А) помещают в 30 мл этилового эфира уксусной кислоты и

перемешивают с 5,8 г (25,8 ммол) дигидрата хлорида двухвалентного олова при 70°C в течение 16 часов. После охлаждения при комнатной температуре раствор доводят до pH 9-10 посредством насыщенного раствора бикарбоната натрия. Выпадающую при этом в осадок соль олова фильтруют через кизельгур. Фильтрат экстрагируют

5 этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором хлорида натрия. После сушки над сульфатом натрия удаляют растворитель в вакууме. Получают 0,82 г (72% от теоретического) желаемого продукта.

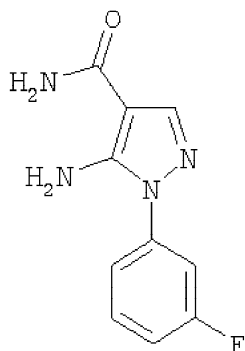
10 LC-MS (метод 4): $R_t=3,0$ мин.

MS (ESI pos): $m/z=218$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ = 5.04 (s, 2H), 6.00 (s, 2H), 6.66 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.92 (s, 1H) ч./млн.ч.

15 Пример 22А.

Амид 5-амино-1-(3-фторфенил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты.



Аналогично Примеру 15А из 1,3 г (6,4 ммол) 5-амино-1-(3-фторфенил)-1Н-пиразол-4-карбонитрила (Пример 7А) в смеси из 25 мл этанола, 10 мл 30%-ной перекиси водорода и 40 мл 25%-ного аммиака получают 1,1 г (75% от теоретического) желаемого продукта кристаллизацией из реакционного

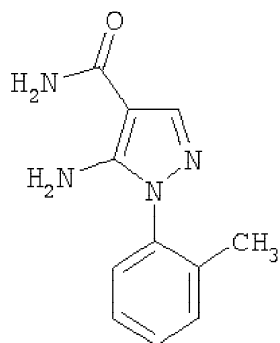
30 раствора.

LC-MS (метод 2): $R_t=2,6$ мин.

MS (ESI pos): $m/z=221$ (M+H)⁺.

35 Пример 23А.

Амид 5-амино-1-(2-метилфенил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты.



40,0 г (201,8 ммол) 5-амино-1-(2-метилфенил)-1Н-пиразол-4-карбонитрила (Пример 8А) смешивают с 300 мл 96%-ной серной кислоты при охлаждении льдом.

50 Непосредственно после этого нагревают до 40°C и перемешивают при этой температуре в течение 2 часов. После охлаждения доливают до объема 2 л ледяной водой и осторожно нейтрализуют 50%-ным раствором гидроокиси натрия. После трехкратного экстрагирования этиловым эфиром уксусной кислоты (каждый раз 2 л)

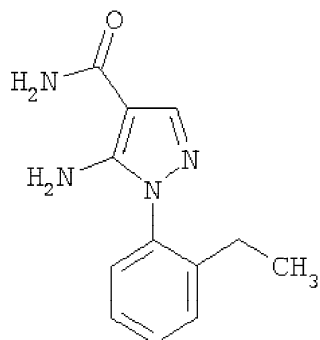
объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушат над сульфатом натрия и отгоняют растворитель при пониженном давлении. Получают 36,0 г (82% от теоретического) продукта (чистота >90%), который без дополнительной очистки используют в последующих реакциях.

LC-MS (метод 1): $R_t=2,14$ мин.

MS (ESI pos): $m/z=217$ (M+H)⁺.

Пример 24А.

Амид 5-амино-1-(2-этилфенил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты.



Аналогично Примеру 15А из 2,75 г (12,8 ммол)

5-амино-1-(2-этилфенил)-1Н-пиразол-4-карбонитрила (Пример 9А) в смеси из 106 мл этанола, 27 мл 30%-ной перекиси водорода и 133 мл 25%-ного аммиака получают 2,58 г (87% от теоретического) желаемого продукта после хроматографии с силикагелем (растворитель дихлорметан с 0-10% метанола).

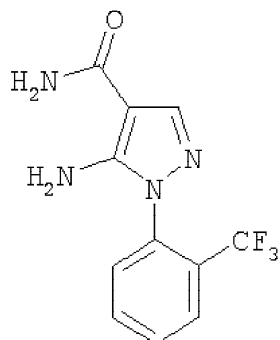
$T_{пл}=147^{\circ}\text{C}$.

MS (ESI pos): $m/z=231$ (M+H)⁺.

¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 1.0$ (t, 3H), 2.4 (q, 2H), 5.95 (s, 2H), 6.3 (breites d, 2H), 7.2-7.5 (m, 4H), 7.8 (s, 1H) ч./млн.ч.

Пример 25А.

Амид 5-амино-1-(2-трифторметилфенил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты.



Аналогично Примеру 15А из 5,0 г (19,8 ммол)

5-амино-1-(2-трифторметилфенил)-1Н-пиразол-4-карбонитрила (Пример 10А) в смеси из 195 мл этанола, 49 мл 30%-ной перекиси водорода и 244 мл 25%-ного аммиака получают 4,01 г (87% от теоретического) желаемого продукта после хроматографии с кизельгуром (растворитель дихлорметан с 0-10% метанола).

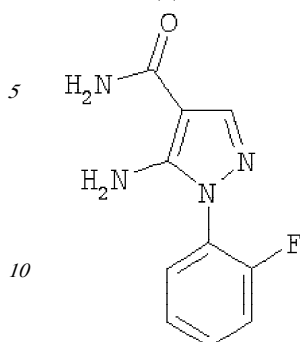
$T_{пл}=186^{\circ}\text{C}$.

MS (ESI pos): $m/z=271$ (M+H)⁺.

¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 6.1$ (s, 2H), 7.0 (breites d, 2H), 7.45-8.0 (m, 5H) ч./млн.ч.

Пример 26А.

Амид 5-амино-1-(2-фторфенил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты.



Аналогично Примеру 15А из 5,0 г (21,9 ммол, 89% чистоты)

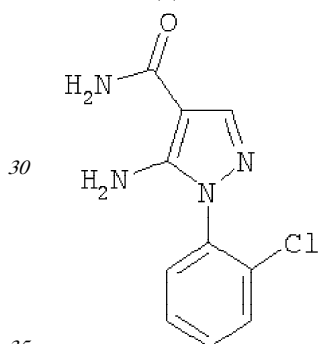
15 5-амино-1-(2-фторфенил)-1Н-пиразол-4-карбонитрила (Пример 11А) в смеси из 173 мл этанола, 43 мл 30%-ной перекиси водорода и 216 мл 25%-ного аммиака получают 3,89 г (81% от теоретического) желаемого продукта после хроматографии с силикагелем (растворитель дихлорметан с 0-10% метанола).

 $T_{пл} = 181^{\circ}\text{C}$.MS (ESI pos): $m/z = 221$ ($M+H$)⁺.

20 ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 6.2$ (s, 2H), 7.0 (breites d, 2H), 7.3-7.6 (m, 4H), 7.9 (s, 1H) ч./млн.ч.

Пример 27А.

Амид 5-амино-1-(2-хлорфенил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты.



Аналогично Примеру 15А из 4,6 г (21,0 ммол)

40 5-амино-1-(2-хлорфенил)-1Н-пиразол-4-карбонитрила (Пример 12А) в смеси из 159 мл этанола, 39 мл 30%-ной перекиси водорода и 198 мл 25%-ного аммиака получают 3,93 г (79% от теоретического) желаемого продукта после хроматографии с силикагелем (растворитель дихлорметан с 0-10% метанола).

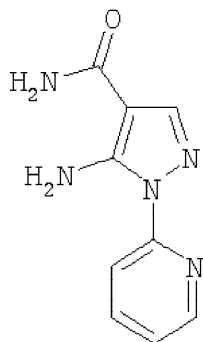
 $T_{пл} = 166^{\circ}\text{C}$.MS (ESI pos): $m/z = 237$ ($M+H$)⁺.

45 ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 6.1$ (s, 2H), 7.0 (breites d, 2H), 7.4-7.7 (m, 4H), 7.85 (s, 1H) ч./млн.ч.

Пример 28А.

Амид 5-амино-1-(2-пиридирил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты.

50



Аналогично Примеру 15А из 2,3 г (12,4 ммол)
5-амино-1-(2-пиридинил)-1Н-пиразол-4-карбонитрила (Пример 13А) в смеси из 90 мл
этанола, 23 мл 30%-ной перекиси водорода и 113 мл 25%-ного аммиака получают 2,28
г (90% от теоретического) желаемого продукта после хроматографии с силикагелем
(растворитель дихлорметан с 0-10% метанола).

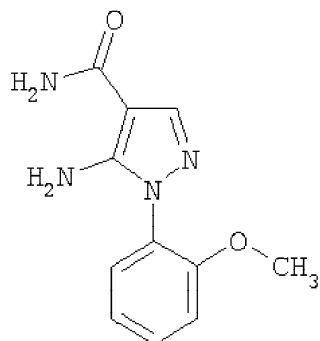
$T_{пл} = 218^{\circ}\text{C}$.

MS (ESI pos): $m/z = 204$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 7.1$ (breites d, 2H), 7.3 (dd, 1H), 7.5 (s, 2H), 7.85
(d, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.0 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H) ч./млн.ч.

Пример 29А.

Амид 5-амино-1-(2-метоксифенил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты.



Аналогично Примеру 15А из 3,5 г (16,0 ммол, 98% чистоты)
5-амино-1-(2-метоксифенил)-1Н-пиразол-4-карбонитрила (Пример 14А) в смеси из 172
мл этанола, 34 мл 30%-ной перекиси водорода и 137 мл 25%-ного аммиака получают
2,61 г (70% от теоретического) желаемого продукта после хроматографии с
силикагелем (растворитель дихлорметан с 0-10% метанола).

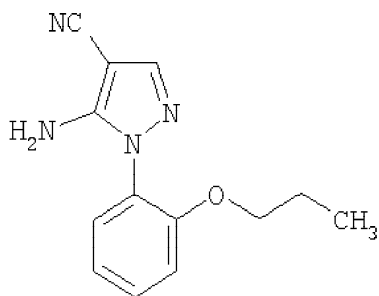
$T_{пл} = 191^{\circ}\text{C}$.

MS (ESI pos): $m/z = 233$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 3.8$ (s, 3H), 5.9 (s, 2H), 7.0 (breites s, 2H), 7.05-
7.55 (m, 4H), 7.8 (s, 1H) ч./млн.ч.

Пример 30А.

5-амино-1-(2-этоксифенил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил.



10 Аналогично Примеру 1А из 4,0 г (21,2 ммол) гидрохлорида 2-этоксифенилгидразина, 2,5 г (21,2 ммол) динитрила этоксиметиленмалоновой кислоты и 8,8 мл (63,6 ммол) триэтиламина получают 2,9 г (59% от теоретического) желаемого продукта.

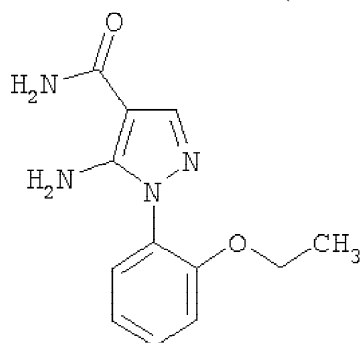
LC-MS (метод 1): $R_t=2,32$ мин.

15 MS (ESI pos): $m/z=229$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ = 1.25 (t, 3H), 4.08 (q, 2H), 6.37 (s, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.71 (s, 1H) ч./млн.ч.

Пример 31А.

20 Амид 5-амино-1-(2-этоксифенил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты.



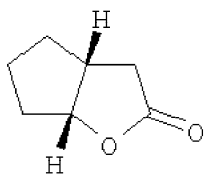
Аналогично Примеру 15А из 2,5 г (10,9 ммол) 5-амино-1-(2-этоксифенил)-1H-пиразол-4-карбонитрила (Пример 30А) в смеси из 20 мл этанола, 10 мл 30%-ной перекиси водорода и 10 мл 25%-ного аммиака получают 2,2 г (84% от теоретического) желаемого продукта.

35 LC-MS (метод 4): $R_t=1,73$ мин.

MS (ESI pos): $m/z=247$ (M+H)⁺.

Пример 32А.

40 Цис-гексагидро-2H-циклопента[b]фуран-2-он.



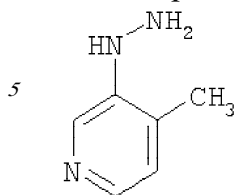
32 мл концентрированной (96%-ной) серной кислоты охлаждают до (-10)°C. Непосредственно после этого медленно дозируют 5,0 г (39,6 ммол)

2-циклопентен-1-ил-уксусной кислоты и перемешивают реакционную смесь при той же температуре в течение 1 часа. Приливают ледяную воду до 100 мл и экстрагируют 100 мл диэтилового эфира. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и осторожно отгоняют растворитель. Получают 2,9 г рацемической смеси лактона с 70%-ной чистотой (LC-MS), которую в дальнейшем используют в качестве сырого продукта.

50 MS (ESI pos): $m/z=127$ (M+H)⁺.

Пример 33А.

3-гидразино-4-метилпиридин.



10 Раствор 4,0 г (37 ммол) 3-амино-4-метилпиридина в 19 мл 6N соляной кислоты смешивают с 2,55 мл 2,5М водного раствора нитрита натрия при охлаждении в ванне со льдом и поваренной солью. Полученный раствор соли диазония при температуре от (-10)°C до (-15)°C медленно, по каплям прибавляют к раствору 21 г (111 ммол) хлорида двухвалентного олова в 26 мл соляной кислоты. Раствор оставляют на ночь в

15 холодильнике до завершения реакции. Выпавшее в осадок твердое вещество отсасывают, суспендируют в 26 мл воды, подщелачивают концентрированным раствором натрового щелока и фильтруют. Фильтрат десятикратно экстрагируют, каждый раз по 20 мл дихлорметана, и объединенные органические фазы сушат над сульфатом натрия и сгущают. После сушки в глубоком вакууме получают 1,45 г (31%

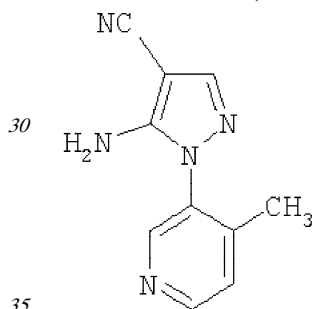
20 от теоретического) желаемого продукта в виде бесцветного масла.

MS (ESI pos): $m/z=124$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 2.05 (s, 3H), 4.05 (s, 2H), 6.4 (s, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.3 (s, 1H) ч./млн.ч.

25 Пример 34А.

5-амино-1-(4-метилпиридин-3-ил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил.



Аналогично Примеру 1А из 1,44 г (11,7 ммол) 3-гидразино-4-метилпиридина (Пример 33А), 1,47 г (11,7 ммол) динитрила этоксиметиленмалоновой кислоты и 4,9 мл (35 ммол) триэтиламина получают 1,75 г (75% от теоретического) желаемого

40 продукта.

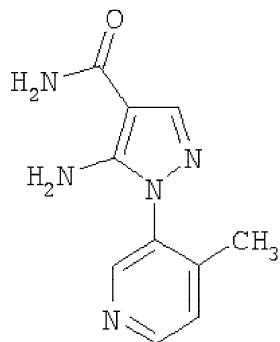
MS (ESI pos): $m/z=200$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ = 2.1 (s, 3H), 6.7 (s, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.55 (d, 1H) ч./млн.ч.

45 Пример 35А.

Амид 5-амино-1-(4-метилпиридин-3-ил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты.

50



Аналогично Примеру 15А из 1,75 г (8,78 ммол)

5-амино-1-(4-метилпиридин-3-ил)-1Н-пиразол-4-карбонитрила (Пример 34А) в смеси из 105 мл этанола, 9,2 мл 30%-ной перекиси водорода и 84 мл 25%-ного аммиака получают 1,75 г (91% от теоретического) желаемого продукта.

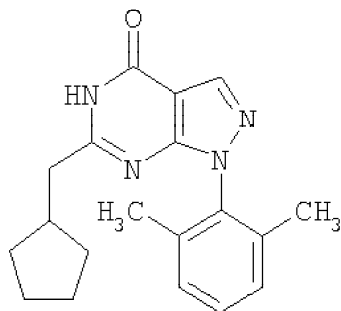
MS (ESI pos): $m/z=218$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆): δ = 2.1 (s, 3H), 6.2 (s, 2H), 6.6-7.5 (2 breite s, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.5 (d, 1H) ч./млн.ч.

Примеры осуществления изобретения

Пример 1

6-Циклопентилметил-1-(2,6-диметилфенил)-1,5-дигидропиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-он



0,1 г (0,43 ммол) амида 5-амино-1-(2,6-диметилфенил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (Пример 15А) растворяют под аргоном в 6 мл абсолютного этанола и смешивают с 0,24 г (1,7 ммол) метилового эфира циклопентилуксусной кислоты и 0,17 г (4,34 ммол) 60%-ного гидроксида натрия (суспензия в минеральном масле).

Реакционную смесь нагревают в течение ночи с рефлюксом. После охлаждения до комнатной температуры ее подкисляют концентрированной соляной кислотой.

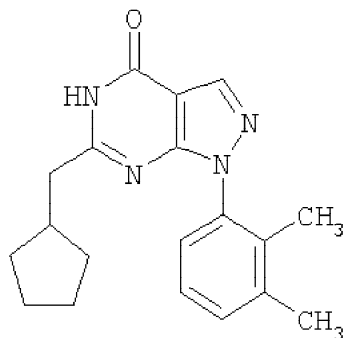
Выпадающий при этом в осадок хлорид натрия отфильтровывают. Фильтрат сгущают в вакууме, а оставшийся осадок очищают препаративной ВЭЖХ (YMC Gel ODS-AQ S 5/15 мкм; элюент А: вода; элюент В: ацетонитрил; градиент: 0 мин. 30% В, 5 мин. 30% В, 50 мин 95% В). Получают 74 мг (53% от теоретического) продукта в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХ-МС (метод 3): $R_t=3,79$ мин.

МС (ионизация электрораспылением ESI pos): $m/z=323$ (M+H)⁺.

Пример 2

6-Циклопентилметил-1-(2,3-диметилфенил)-1,5-дигидропиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-он.



0,1 г (0,43 ммол) амида 5-амино-1-(2,3-диметилфенил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (Пример 16А) растворяют под аргоном в 6 мл абсолютного этанола и смешивают с 0,24 г (1,7 ммол) метилового эфира цикlopентилуксусной кислоты и 0,17 г (4,34 ммол) 60%-ного гидрида натрия (суспензия в минеральном масле).

Реакционную смесь нагревают в течение ночи с рефлюксом. После охлаждения до комнатной температуры ее подкисляют концентрированной соляной кислотой. Выпадающую при этом в осадок смесь хлорида натрия и продукта отфильтровывают и промывают многократно водой и диэтиловым эфиром. После сушки в глубоком вакууме получают 69 мг (49% от теоретического) продукта в виде бесцветного твердого вещества.

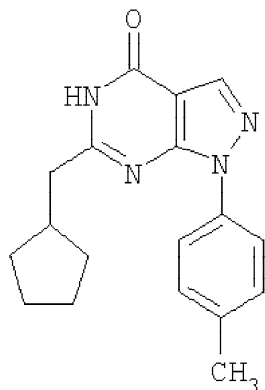
ТХ-МС (метод 3): $R_t=3,57$ мин.

МС (ESI pos): $m/z=323$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ = 1.17 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.59 (m, 4H), 1.87 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.54 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.36 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 12.12 (s, 1H) частей на млн.

Пример 3

6-Цикlopентилметил-1-(4-метилфенил)-1,5-дигидропиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-он



Аналогично Примеру 1 из 0,88 г (0,41 ммол) амида 5-амино-1-(4-метилфенил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (Пример 17А), 0,26 г (1,8 ммол) метилового эфира цикlopентилуксусной кислоты и 0,16 г (4,09 ммол) 60%-ного гидрида натрия получают 97 мг (68% от теоретического) желаемого продукта в виде бесцветного твердого вещества.

ТХ-МС (метод 3): $R_t=4,09$ мин.

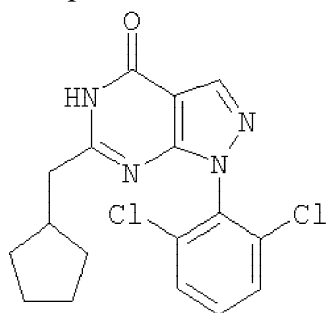
МС (ESI pos): $m/z=309$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ = 1.23 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.72 (m, 4H), 2.34 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.66 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 12.27 (s, 1H) частей на млн.

Пример 4

6-Цикlopентилметил-1-(2,6-дихлорфенил)-1,5-дигидропиразоло[3,4-

d]-пириимидин-4-он.



Аналогично Примеру 2 из 0,1 г (0,37 ммол) амида 5-амино-1-(2,6-дихлорфенил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (Пример 18А), 0,2 г (1,4 ммол) метилового эфира цикlopентилуксусной кислоты и 0,14 г (3,6 ммол) 60%-ного гидрида натрия получают 61 мг (45% от теоретического) желаемого продукта в виде бесцветного твердого вещества.

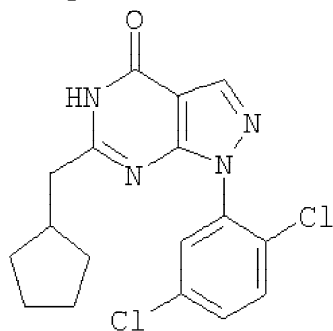
ТХ-МС (метод 3): $R_t=3,73$ мин.

МС (ESI pos): $m/z=363$ ($M+H$)⁺.

¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ = 1.15 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 2.21 (m, 1H), 2.57 (d, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 12.51 (s, 1H) частей на млн.

Пример 5

6-Цикlopентилметил-1-(2,5-дихлорфенил)-1,5-дигидропиразоло[3,4-d]-пириимидин-4-он



Аналогично Примеру 1 из 0,1 г (0,37 ммол) амида 5-амино-1-(2,5-дихлорфенил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (Пример 19А), 0,2 г (1,4 ммол) метилового эфира цикlopентилуксусной кислоты и 0,14 г (3,6 ммол) 60%-ного гидрида натрия получают 32 мг (23% от теоретического) желаемого продукта в виде бесцветного твердого вещества.

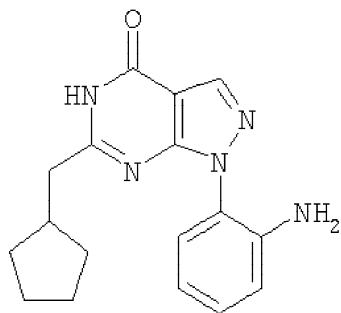
ТХ-МС (метод 3): $R_t=4,0$ мин.

МС (ESI pos): $m/z=363$ ($M+H$)⁺.

¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ = 1.15 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 2.22 (m, 1H), 2.55 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 12.39 (s, 1H) частей на млн.

Пример 6

1-(2-Аминофенил)-6-циклопентилметил-1,5-дигидропиразоло[3,4-d]-пириимидин-4-он



Аналогично Примеру 1 из 0,1 г (0,46 ммол) амида 5-амино-1-(2-аминофенил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (Пример 21А), 0,19 г (1,4 ммол) метилового эфира цикlopентилуксусной кислоты и 0,18 г (4,6 ммол) 60%-ного гидрида натрия получают 61 мг (42% от теоретического) желаемого продукта в виде бесцветного твердого вещества.

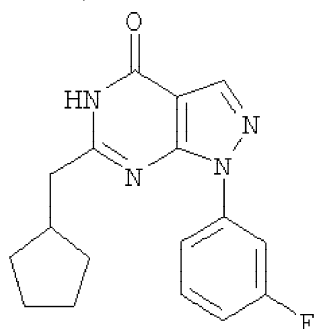
ТХ-МС (метод 4): $R_t=3,9$ мин.

МС (ESI pos): $m/z=310$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ = 1.17 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.56 (m, 4H), 2.19 (m, 1H), 2.52 (d, 2H), 6.12 (s, 2H), 6.64 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 12.47 (s, 1H) частей на млн.

Пример 7

6-Цикlopентилметил-1-(3-фторфенил)-1,5-дигидропиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-он



Аналогично Примеру 1 из 0,1 г (0,45 ммол) амида 5-амино-1-(3-фторфенил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (Пример 22А), 0,26 г (1,8 ммол) метилового эфира цикlopентилуксусной кислоты и 0,18 г (4,5 ммол) 60%-ного гидрида натрия получают 82 мг (58% от теоретического) желаемого продукта в виде бесцветного твердого вещества.

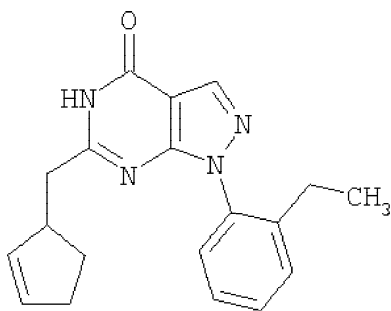
ТХ-МС (метод 3): $R_t=3,74$ мин.

МС (ESI pos): $m/z=313$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ = 1.12 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.75 (m, 4H), 2.34 (m, 1H), 2.69 (d, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 8.00 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 12.37 (s, 1H) частей на млн.

Пример 8

6-(2-Цикlopентен-1-ил-метил)-1-(2-этилфенил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-4-он



Аналогично Примеру 1 из 0,15 г (0,65 ммол) амида 5-амино-1-(2-этилфенил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (Пример 24А), 0,27 г (1,95 ммол) метилового эфира 2-циклопентен-1-ил-уксусной кислоты и 0,13 г (3,2 ммол) 60%-ного гидрида натрия получают 64 мг (31% от теоретического) желаемого продукта в виде бесцветного твердого вещества.

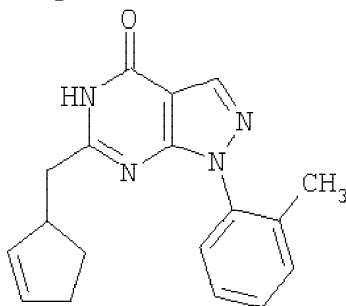
$T_{пл} = 146^{\circ}\text{C}$.

МС (ESI pos): $m/z = 321$ ($M+H$)⁺.

¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 0.95$ (t, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.1-2.75 (m, 6H), 3.0 (m, 1H), 5.5-5.8 (m, 2H), 7.25-7.5 (m, 4H), 8.2 (s, 1H), 12.2 (s, 1H) частей на млн.

Пример 9

6-(2-Циклопентен-1-ил-метил)-1-(2-метилфенил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-4-он.



Аналогично Примеру 1 из 0,12 г (0,56 ммол) амида 5-амино-1-(2-метилфенил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (Пример 23А), 0,24 г (1,7 ммол) метилового эфира 2-циклопентен-1-ил-уксусной кислоты и 0,11 г (2,8 ммол) 60%-ного гидрида натрия получают 44 мг (26% от теоретического) желаемого продукта в виде бесцветного твердого вещества.

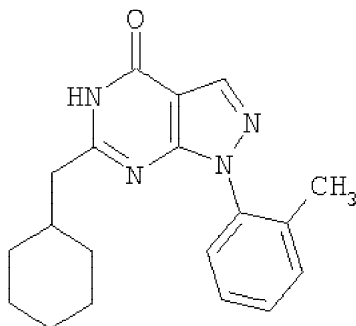
$T_{пл} = 179^{\circ}\text{C}$.

МС (ESI pos): $m/z = 307$ ($M+H$)⁺.

¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 1.45$ (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.1 (s, 3H), 2.1-2.75 (m, 4H), 3.05 (m, 1H), 5.5-5.8 (m, 2H), 7.3-7.5 (m, 4H), 8.25 (s, 1H), 12.2 (s, 1H) частей на млн.

Пример 10

6-Циклогексилметил-1-(2-метилфенил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-он



Аналогично Примеру 1 из 0,15 г (0,68 ммол) амида 5-амино-1-(2-метилфенил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (Пример 23А), 0,35 г (2,04 ммол) этилового эфира циклогексилуксусной кислоты и 0,136 г (3,4 ммол) 60%-ного гидроксида натрия получают 65 мг (29% от теоретического) желаемого продукта в виде бесцветного твердого вещества.

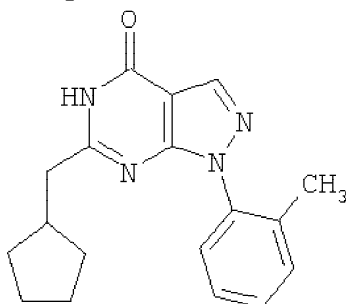
$T_{пл} = 169^{\circ}\text{C}$.

МС (ESI pos): $m/z = 323$ ($M+H$)⁺.

¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 0.9-1.3$ (m, 5H), 1.5-1.9 (m, 6H), 2.1 (s, 3H), 2.45 (d, 2H), 7.3-7.5 (m, 4H), 8.2 (s, 1H), 12.2 (s, 1H) частей на млн.

Пример 11

6-Циклопентилметил-1-(2-метилфенил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-он



Аналогично Примеру 1 из 0,1 г (0,46 ммол) амида 5-амино-1-(2-метилфенил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (Пример 23А), 0,237 г (92% чистоты, 1,39 ммол) этилового эфира циклопентилуксусной кислоты и 0,093 г (2,32 ммол) 60%-ного гидроксида натрия получают 43 мг (30% от теоретического) желаемого продукта в виде бесцветного твердого вещества.

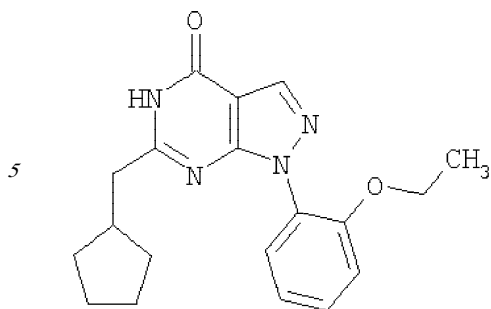
$T_{пл} = 181^{\circ}\text{C}$.

МС (ESI pos): $m/z = 309$ ($M+H$)⁺.

¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 1.1-1.55$ (m, 8H), 2.1 (s, 3H), 2.2 (m, 1H), 2.55 (d, 2H), 7.3-7.5 (m, 4H), 8.2 (s, 1H), 12.15 (s, 1H) частей на млн.

Пример 12

6-Циклопентилметил-1-(2-этоксифенил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-он



10 Аналогично Примеру 1 из 0,1 г (0,41 ммол) амида
5-амино-1-(2-этоксифенил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (Пример 31А), 0,231
г (1,6 ммол) этилового эфира цикlopентилуксусной кислоты и 0,162 г (4,1 ммол)
60%-ного гидрида натрия получают 73 мг (52% от теоретического) желаемого
15 продукта в виде бесцветного твердого вещества.

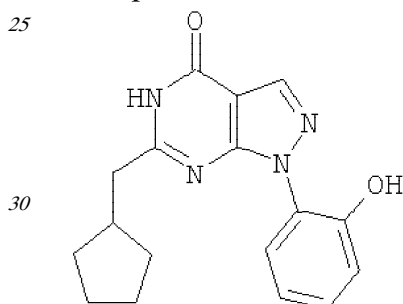
ТХ-МС (метод 3): $R_t=3,5$ мин.

МС (ESI pos): $m/z=339$ ($M+H$)⁺.

¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): $\delta = 1.10$ (t, 3H), 1.22 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.59 (m, 4H),
1.96 (m, 1H), 2.54 (d, 2H), 4.02 (q, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.48 (m,
20 1H), 8.16 (s, 1H), 12.06 (s, 1H) частей на млн.

Пример 13

6-Цикlopентилметил-1-(2-гидроксифенил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-
d]-пиримидин-4-он



0,2 г (0,59 ммол)

35 6-циклопентилметил-1-(2-этоксифенил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он
(Пример 12) смешивают с 4 мл 1М раствора трибромида бора в дихлорметане и
перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа.
После гидролиза водой экстрагируют дихлорметаном. Продукт очищают посредством
40 препаративной ВЭЖХ (YMC Gel ODS-AQ S 5/15 мкм; элюент А: вода; элюент В:
ацетонитрил; градиент: 0 мин. 30% В, 5 мин. 30% В, 50 мин 95% В). Получают 0,167
г (91% от теоретического) желаемого продукта в виде бесцветного твердого вещества.

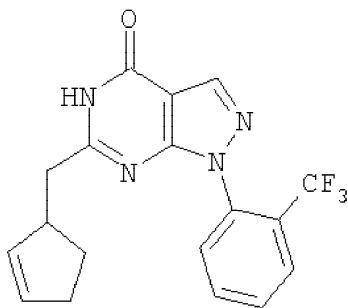
ТХ-МС (метод 4): $R_t=2,54$ мин.

МС (ESI pos): $m/z=311$ ($M+H$)⁺.

45 ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): $\delta = 1.17$ (m, 2H), 1.42 (m, 6H), 2.19 (m, 1H), 2.54 (d,
2H), 6.93 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 12.12 (s, 1H) частей
на млн.

Пример 14

50 6-(2-Цикlopентен-1-ил-метил)-1-[2-(трифторметил)фенил]-
1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он



Аналогично Примеру 1 из 0,15 г (0,56 ммол) амида 5-амино-1-[2-(трифторметил)фенил]-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (Пример 25А), 0,233 г (1,67 ммол) метилового эфира 2-циклопентен-1-ил-уксусной кислоты и 0,111 г (2,78 ммол) 60%-ного гидрида натрия получают 57 мг (29% от теоретического) желаемого продукта в виде бесцветного твердого вещества.

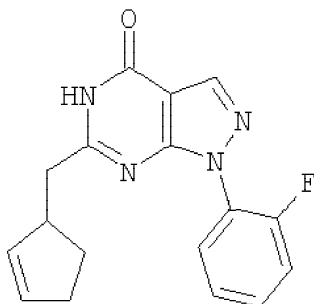
$T_{пл} = 153^{\circ}\text{C}$.

МС (ESI pos): $m/z = 361$ ($M+H$)⁺.

¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 1.45$ (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 2.1-2.4 (m, 2H), 2.45-2.7 (m, 2H), 3.0 (m, 1H), 5.5-5.8 (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.75-8.0 (m, 3H), 8.25 (s, 1H), 12.2 (s, 1H) частей на млн.

Пример 15

6-(2-Циклопентен-1-ил-метил)-1-(2-фторфенил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-4-он



Аналогично Примеру 1 из 0,15 г (0,66 ммол) амида 5-амино-1-(2-фторфенил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (Пример 26А), 0,279 г (1,99 ммол) метилового эфира 2-циклопентен-1-ил-уксусной кислоты и 0,133 г (2,78 ммол) 60%-ного гидрида натрия получают 77 мг (37% от теоретического) желаемого продукта в виде бесцветного твердого вещества.

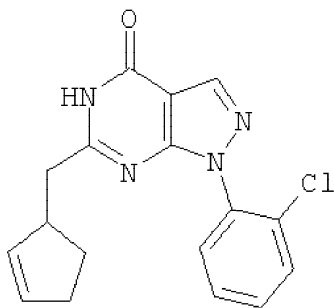
$T_{пл} = 163^{\circ}\text{C}$.

МС (ESI pos): $m/z = 311$ ($M+H$)⁺.

¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 1.5$ (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.1-2.45 (m, 2H), 2.45-2.7 (m, 2H), 3.0 (m, 1H), 5.6-5.8 (m, 2H), 7.3-7.7 (m, 4H), 8.3 (s, 1H), 12.3 (s, 1H) частей на млн.

Пример 16

6-(2-Циклопентен-1-ил-метил)-1-(2-хлорфенил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он



Аналогично Примеру 1 из 0,15 г (0,63 ммол) амида 5-амино-1-(2-хлорфенил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (Пример 27А), 0,266 г (1,90 ммол) метилового эфира 2-циклопентен-1-ил-уксусной кислоты и 0,127 г (3,17 ммол) 60%-ного гидрида натрия получают 50 мг (24% от теоретического) желаемого продукта в виде бесцветного твердого вещества.

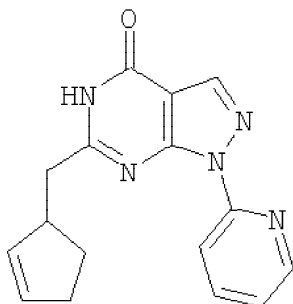
$T_{пл} = 150^{\circ}\text{C}$.

МС (ESI pos): $m/z = 327$ ($M+H$)⁺.

¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 1.5$ (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.1-2.4 (m, 2H), 2.5-2.7 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 5.6-5.8 (m, 2H), 7.5-7.8 (m, 4H), 8.25 (s, 1H), 12.2 (s, 1H) частей на млн.

Пример 17

6-(2-Циклопентен-1-ил-метил)-1-(2-пиридирил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-4-он



Аналогично Примеру 1 из 0,15 г (0,74 ммол) амида

5-амино-1-(2-пиридирил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (Пример 28А), 0,31 г (2,21 ммол) метилового эфира 2-циклопентен-1-ил-уксусной кислоты и 0,147 г (3,69 ммол) 60%-ного гидрида натрия получают 76 мг (35% от теоретического) желаемого продукта в виде бесцветного твердого вещества.

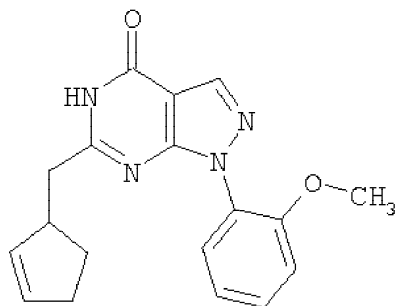
$T_{пл} = 239^{\circ}\text{C}$.

МС (ESI pos): $m/z = 294$ ($M+H$)⁺.

¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 1.55$ (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 2.15-2.45 (m, 2H), 2.55-2.75 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 5.65-5.8 (m, 2H), 7.5 (dd, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 12.3 (s, 1H) частей на млн.

Пример 18

6-(2-Циклопентен-1-ил-метил)-1-(2-метоксифенил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он.



Аналогично Примеру 1 из 0,15 г (0,65 ммол) амида 5-амино-1-(2-метоксифенил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (Пример 29А), 0,272 г (1,94 ммол) метилового эфира 2-циклопентен-1-ил-уксусной кислоты и 0,129 г (3,23 ммол) 60%-ного гидрида натрия получают 82 мг (39% от теоретического) желаемого

продукта в виде бесцветного твердого вещества.

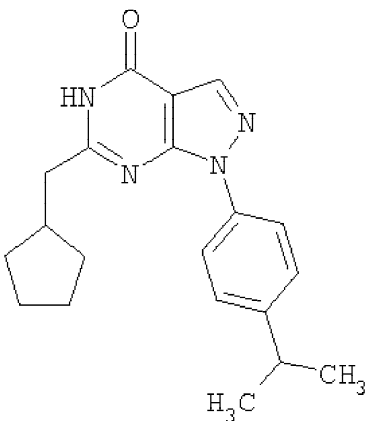
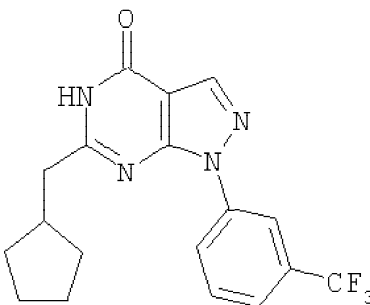
$T_{пл} = 182^{\circ}C$.

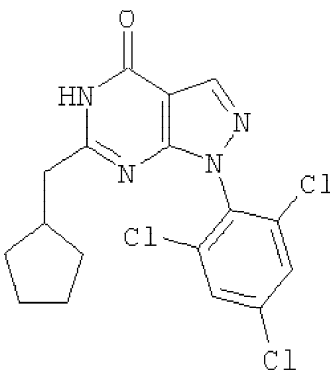
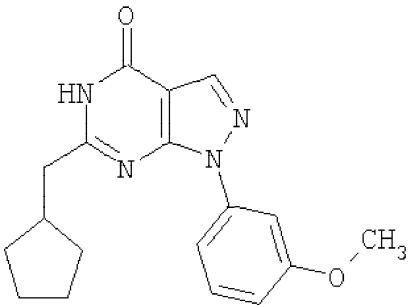
МС (ESI pos): $m/z = 323 (M+H)^+$.

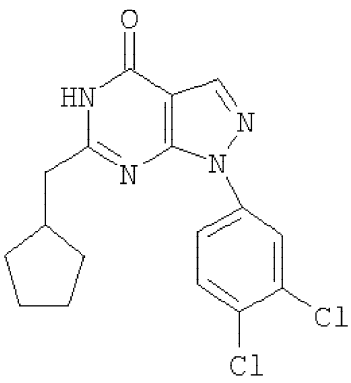
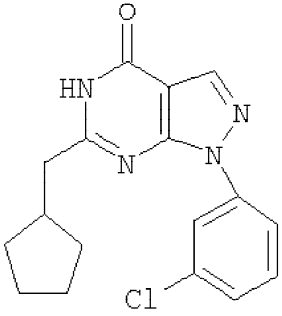
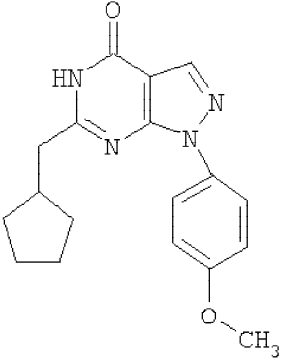
1H -ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): $\delta = 1.5$ (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.1-2.45 (m, 2H), 2.45-2.75 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 3.0 (s, 3H), 5.6-5.8 (m, 2H), 7.0-7.55 (m, 4H), 8.2 (s, 1H), 12.15 (s, 1H) частей на млн.

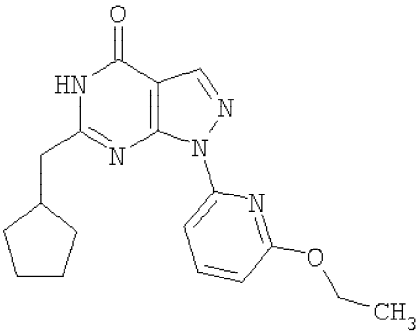
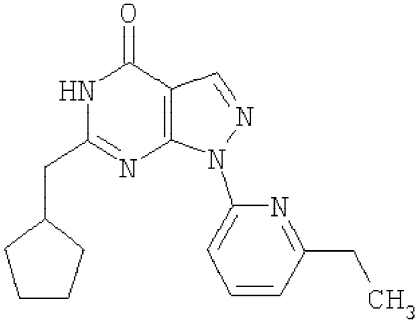
Соединения, приведенные в нижеследующей Таблице 2 в качестве Примеров 19-31 осуществления изобретения, также как и соответствующие исходные соединения, получают по аналогии с вышеприведенными примерами.

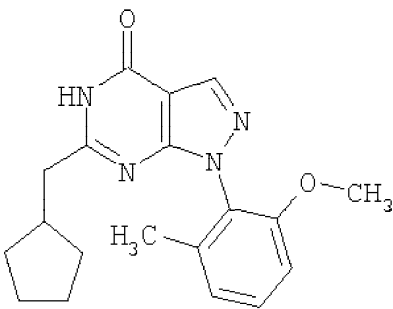
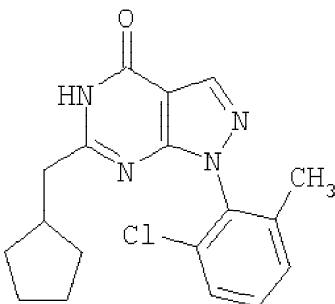
Таблица 2					
Прим №	Структурная формула	Выход [% от теор.]	МС: m/z [M+H]	R_t [мин]	ТХ-МС метод
19		14.1	364	4.05	3
20		29.8	337	3.97	3

21		26.1	337	4.52	3
22		48.5	363	4.39	3

Прим №	Структурная формула	Выход [% от теор.]	МС: m/z [M+H]	R _t [мин]	ТС-МС метод
23		14.6	398	4.20	3
24		78.7	325	3.88	3

5 25 10		28.4	364	4.70	3
15 26 20		48.9	329	4.30	3
25 27 30		60.1	325	3.79	3

Прим №	Структурная формула	Выход [% от теор.]	МС: m/z [M+H]	R _t [мин]	ТС-МС метод
35 40 28		10.5	340	3.61	1
45 50 29		7.9	324	4.00	4

5	30		48.8	339	4.10	4
10	31		38.8	343	3.07	1

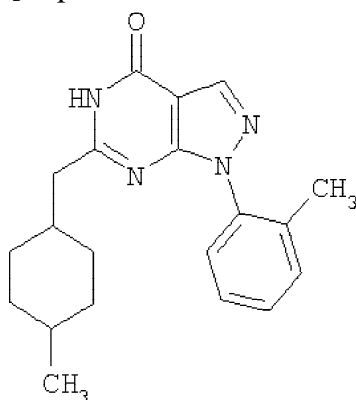
20

Пример 32

6-[(4-Метилциклогексил)метил]-1-(2-метилфенил)-1,5-дигидропиразоло-[3,4-d]пиримидин-4-он

25

30



35

150 мг (0,69 ммол) 5-амино-1-(2-метилфенил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (Пример 23А) и 130 мг (0,83 ммол) 2-(4-метилциклогексил)уксусной кислоты смешивают с 3 мл триметилсилилового эфира полифосфорной кислоты и перемешивают в течение 3 часов при 130°C. В горячую реакционную смесь добавляют до 20 мл воды и затем экстрагируют дихлорметаном (2×20 мл). Объединенные органические фазы промывают водой (20 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл) и сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, а сырой продукт очищают посредством препаративной ВЭЖХ (YMC Gel ODS-AQ S 5/15 мкм; элюент А: вода; элюент В: ацетонитрил; градиент: 0 мин. 30% В, 5 мин. 30% В, 50 мин 95% В). Получают 182 мг (78% от теоретического) желаемого продукта.

40

45

ТС-МС (метод 3): $R_t=4,09$ мин.

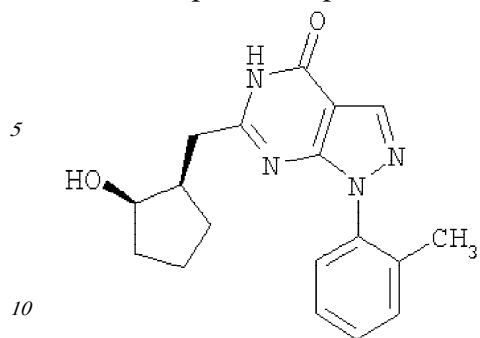
МС (ESI pos): $m/z=337$ ($M+H$)⁺.

50

¹H-ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆): δ = 0.68-0.90 (5H), 0.99-1.61 (8H), 1.98-2.07 (4H), 2.16 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.28-7.51 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 10.27 (s, 1H) частей на млн.

Пример 33

6-{[(1,2-Цис)-2-гидроксициклопентил]метил}-1-(2-метилфенил)-

1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-он (рацемат)

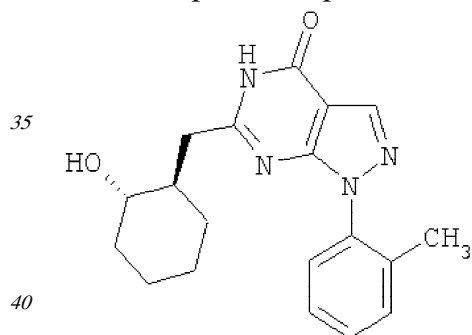
200 мг (0,93 ммоль) амида 5-амино-1-(2-метилфенил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (Пример 23А) и 525 мг *цис*-гексагидро-2Н-циклопента-[*b*]фуран-2-она (около 70%-ного, Пример 32А) растворяют под аргоном в 10 мл абсолютного этанола и смешивают с 315 мг (4,6 ммоль) метилата натрия. Реакционную смесь нагревают с рефлюксом в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры гидролизуют посредством 25 мл воды и затем экстрагируют этиловым эфиром уксусной кислоты (2×25 мл). Объединенные органические фазы сушат над сульфатом натрия и отгоняют растворитель при пониженном давлении. Сырой продукт очищают посредством препаративной ВЭЖХ (YMC Gel ODS-AQ S 5/15 мкм; элюент А: вода; элюент В: ацетонитрил; градиент: 0 мин. 30% В, 5 мин. 30% В, 50 мин 95% В). Получают 90 мг (30% от теоретического) желаемого продукта.

МС (ESI pos): $m/z=325$ ($M+H$)⁺.

¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ = 1.28-1.74 (7H), 2.07 (s, 3H), 2.55 (dd, 1H), 2.80 (dd, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 12.07 (s, 1H) частей на млн.

Пример 34

6-{[(1,2-Транс)-2-гидроксициклогексил]метил}-1-(2-метилфенил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-он



200 мг (0,93 ммоль) амида 5-амино-1-(2-метилфенил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (Пример 23А) и 583 мг (4,16 ммоль) рац-гексагидро-1-бензофуран-2(3Н)-она (смесь *цис*-и *транс*-диастереомеров, получение см., например, K.F.Podraza et al., J. Heterocycl. Chem. 1987, 24, 293-295) растворяют под аргоном в 10 мл абсолютного этанола и смешивают с 315 мг (4,6 ммоль) метилата натрия. Реакционную смесь нагревают с рефлюксом в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры гидролизуют посредством 25 мл воды и затем экстрагируют этиловым эфиром уксусной кислоты (2×25 мл). Объединенные органические фазы сушат над сульфатом натрия и отгоняют растворитель при пониженном давлении. Сырой продукт очищают посредством препаративной ВЭЖХ (YMC Gel ODS-AQ S 5/15 мкм; элюент А: вода; элюент В: ацетонитрил; градиент: 0 мин. 30% В, 5 мин. 30% В, 50

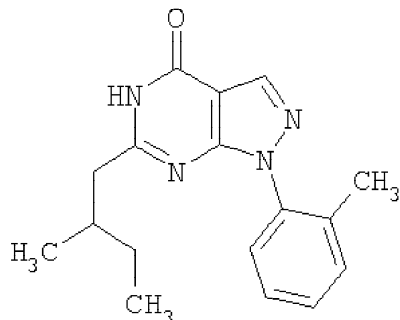
мин 95% В). Получают 68 мг (21% от теоретического) желаемого продукта.

МС (ESI pos): $m/z=339$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 0.97 (m, 2H), 1.15 (m, 2H), 2.51 (d, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.26 (dd, 1H), 2.99-3.10 (2H), 4.61 (d, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 12.11 (s, 1H) частей на млн.

Пример 35

6-(2-Метилбутил)-1-(2-метилфенил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-он (рацемат).



Аналогично Примеру 1 из 0,8 г (3,7 ммол) амида 5-амино-1-(2-метилфенил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (Пример 23А), 2,72 г (98% чистоты, 18,5 ммол) этилового эфира 3-метилвалерьяновой кислоты и 0,740 г (24 ммол) 60%-ного гидроксида натрия получают 784 мг (71% от теоретического) желаемого продукта.

$T_{пл} = 132^{\circ}\text{C}$.

МС (ESI pos): $m/z=297$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ = 0.8 (m, 6H), 1.1-1.4 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 2.1 (s, 3H), 2.4 (dd, 1H), 2.55 (dd, 1H), 7.3-7.5 (m, 4H), 8.2 (s, 1H), 12.2 (s, 1H) частей на млн.

Пример 35-1

6-(2-Метилбутил)-1-(2-метилфенил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-он (энантиомер I).

Рацемат из Примера 35 (380 мг) разделяют на энантиомеры посредством ВЭЖХ на хиральной стационарной фазе (на основе хирального селектора поли-(N-метакрилоил-L-лейцин-L-метиламида), принцип получения и использования смотри европейскую заявку на патент EP-A-379917; колонка 380 мм × 100 мм, поток 100 мл/мин, температура 24°C, растворитель: изогексан/этилацетат 20:80) Пример 35-1 является при этих условиях быстро элюирующим энантиомером I ($R_t=15,2$ мин).

$T_{пл} = 122^{\circ}\text{C}$.

Пример 35-2

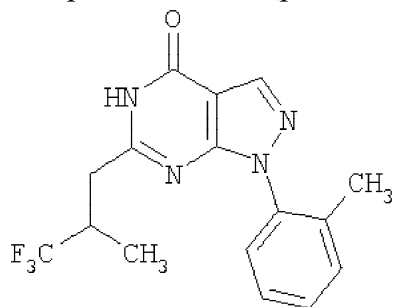
6-(2-Метилбутил)-1-(2-метилфенил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-он (энантиомер II).

Рацемат из примера 35 (380 мг) разделяют на энантиомеры посредством ВЭЖХ на хиральной стационарной фазе [на основе хирального селектора поли-(N-метакрилоил-L-лейцин-L-метиламида), принцип получения и использования смотри европейскую заявку на патент EP-A-379 917; колонка 380 мм × 100 мм, поток 100 мл/мин, температура 24°C, растворитель: изогексан/этилацетат 20:80] Пример 35-2 является при этих условиях медленно элюирующим энантиомером II ($R_t=18,1$ мин).

$T_{пл} = 122^{\circ}\text{C}$.

Пример 36

1-(2-Метилфенил)-6-(3,3,3-трифтор-2-метилпропил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-
d]пиримидин-4-он (рацемат).



Аналогично Примеру 1 из 0,2 г (0,92 ммол) амида
5-амино-1-(2-метилфенил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (Пример 23А), 0,852 г
(4,62 ммол) этилового эфира 3-метил-4,4,4-трифтормасляной кислоты и 0,129 г (3,24
ммол) 60%-ного гидрида натрия получают 216 мг (69% от теоретического) желаемого
продукта в виде бесцветного твердого вещества.

$T_{пл} = 160^{\circ}\text{C}$.

МС (ESI pos): $m/z = 337$ ($M+H$)⁺.

¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): $\delta = 1.1$ (d, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.7 (dd, 1H), 2.85-3.0 (m, 2H),
7.3-7.5 (m, 4H), 8.3 (s, 1H), 12.4 (s, 1H) частей на млн.

Пример 36-1

1-(2-Метилфенил)-6-(3,3,3-трифтор-2-метилпропил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-
d]пиримидин-4-он (энантиомер I)

Рацемат из Примера 36 (180 мг) разделяют на энантиомеры посредством HPLC на
хиральной стационарной фазе (колонна Chiralpak AD, 250 мм × 20 мм, поток 20
мл/мин, температура 24°C, растворитель: изогексан/изопропанол 92:8). При этих
условиях Пример 36-1 представляет собой быстро элюирующий энантиомер I ($R_t = 10,37$
мин).

$T_{пл} = 154^{\circ}\text{C}$.

Пример 36-2

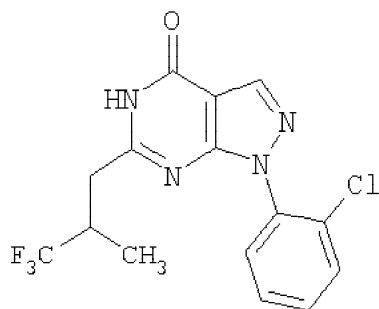
1-(2-Метилфенил)-6-(3,3,3-трифтор-2-метилпропил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-
d]пиримидин-4-он (энантиомер II).

Рацемат из Примера 36 (180 мг) разделяют на энантиомеры посредством ВЭЖХ на
хиральной стационарной фазе (колонна Chiralpak AD, 250 мм × 20 мм, поток 20
мл/мин, температура 24°C, растворитель: изогексан/изопропанол 92:8). При этих
условиях Пример 36-2 представляет собой медленно элюирующий энантиомер II
($R_t = 11,73$ мин).

$T_{пл} = 153^{\circ}\text{C}$.

Пример 37

1-(2-Хлорфенил)-6-(3,3,3-трифтор-2-метилпропил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-
d]пиримидин-4-он (рацемат).



Аналогично Примеру 1 из 0,3 г (1,27 ммол) амида 5-амино-1-(2-хлорфенил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (Пример 27А), 1,17 г (6,34 ммол) этилового эфира 3-метил-4,4,4-трифтормасляной кислоты и 0,254 г (6,34 ммол) 60%-ного гидрида натрия получают 321 мг (69% от теоретического) желаемого продукта в виде бесцветного твердого вещества.

$T_{пл} = 166^{\circ}\text{C}$.

МС (ESI pos): $m/z = 357$ ($M+H$)⁺.

¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 1.1$ (d, 3H), 2.7 (dd, 1H), 2.85-3.0 (m, 2H), 7.5-7.8 (m, 4H), 8.3 (s, 1H), 12.4 (s, 1H) частей на млн.

Пример 37-1

1-(2-Хлорфенил)-6-(3,3,3-трифтор-2-метилпропил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (энантиомер I).

Рацемат из Примера 37 (240 мг) разделяют на энантиомеры посредством ВЭЖХ на хиральной стационарной фазе (колона Chiralpak AD, 250 мм × 20 мм, поток 20 мл/мин, температура 24°C, растворитель: изогексан/изопропанол 92:8). При этих условиях Пример 37-1 представляет собой быстро элюирующий энантиомер I ($R_t = 11,92$ мин).

$T_{пл} = 220^{\circ}\text{C}$.

Пример 37-2

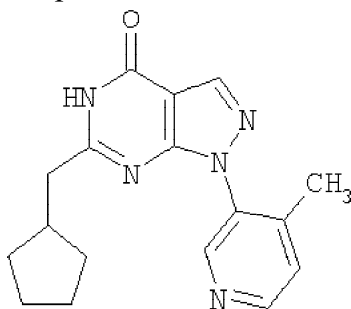
1-(2-Хлорфенил)-6-(3,3,3-трифтор-2-метилпропил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (энантиомер II).

Рацемат из Примера 37 (240 мг) разделяют на энантиомеры посредством ВЭЖХ на хиральной стационарной фазе (колона Chiralpak AD, 250 мм × 20 мм, поток 20 мл/мин, температура 24°C, растворитель: изогексан/изопропанол 92:8). При этих условиях Пример 37-2 представляет собой медленно элюирующий энантиомер II ($R_t = 12,67$ мин).

$T_{пл} = 218^{\circ}\text{C}$.

Пример 38

6-Циклопентилметил-1-(4-метилпиридин-3-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-4-он



Аналогично Примеру 1 из 0,1 г (0,45 ммол) амида 5-амино-1-(4-метилпиридин-3-ил)-

1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (Пример 35А), 0,353 г (2,26 ммол) этилового эфира цикlopентилуксусной кислоты и 0,09 г (2,26 ммол) 60%-ного гидрида натрия получают 102 мг (73% от теоретического) желаемого продукта в виде бесцветного

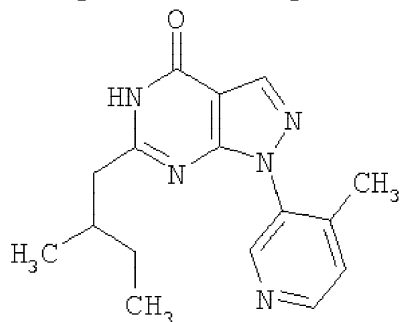
$T_{пл} = 206^{\circ}\text{C}$.

МС (ESI pos): $m/z = 310 (M+H)^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): $\delta = 1.1-1.8$ (m, 8H), 2.2 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.6 (d, 2H), 7.5 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.6 (m, 2H), 12.3 (s, 1H) частей на млн.

Пример 39

6-(2-Метилбутил)-1-(4-метилпиридин-3-ил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-он (рацемат)



Аналогично Примеру 1 из 0,2 г (0,92 ммол) амида 5-амино-1-(4-метилпиридин-3-ил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (Пример 35А), 0,677 г (4,6 ммол) этилового эфира 3-метилвалериановой кислоты и 0,184 г (4,6 ммол) 60%-ного гидрида натрия получают 186 мг (68% от теоретического) желаемого продукта в виде бесцветного

$T_{пл} = 149^{\circ}\text{C}$.

МС (ESI pos): $m/z = 298 (M+H)^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): $\delta = 0.8$ (m, 6H), 1.1-1.4 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 2.2 (s, 3H), 2.4 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 7.5 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.6 (m, 2H), 12.25 (s, 1H) частей на млн.

Пример 39-1

6-(2-Метилбутил)-1-(4-метилпиридин-3-ил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-он (энантиомер I).

Рацемат из Примера 39 (160 мг) разделяют на энантиомеры посредством ВЭЖХ на хиральной стационарной фазе (на основе хирального селектора поли-(N-метакрилоил-L-лейцин-L-метиламида), принцип получения и использования смотри европейскую заявку на патент EP-A-379917; колонка 380 мм × 75 мм, поток 100 мл/мин, температура 24°C, растворитель: изогексан/этилацетат 30:70) Пример 39-1 является при этих условиях быстро элюирующим энантиомером I).

$T_{пл} = 149^{\circ}\text{C}$.

$R_t = 7,25$ мин (хиральный селектор поли-(N-метакрилоил-L-лейцин-L-метиламид), 250 мм × 4,6 мм колонка; поток 1 мл/мин; температура 24°C, растворитель этилацетат).

Пример 39-2

6-(2-Метилбутил)-1-(4-метилпиридин-3-ил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-он (энантиомер II).

Рацемат из Примера 39 (160 мг) разделяют на энантиомеры посредством ВЭЖХ на хиральной стационарной фазе [на основе хирального селектора

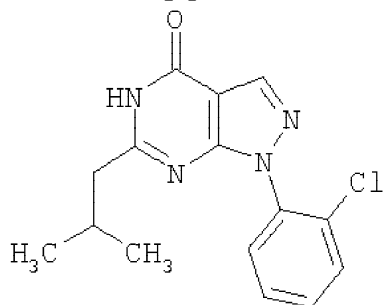
поли-(N-метакрилоил-L-лейцин-L-метиламида), принцип получения и использования смотри европейскую заявку на патент ЕР-А-379 917; колонка 380 мм × 75 мм, поток 100 мл/мин, температура 24°C, растворитель: изогексан/этилацетат 30:70] Пример 39-2 является при этих условиях медленно элюирующим энантиомером II.

$T_{пл} = 148^\circ\text{C}$.

$R_t = 8,0$ мин (хиральный селектор поли-(N-метакрилоил-L-лейцин-L-метиламид, 250 мм × 4,6 мм колонка; поток 1 мл/мин; температура 24°C, растворитель этилацетат).

Пример 40

1-(2-Хлорфенил)-6-(2-метилпропил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-он



Аналогично Примеру 1 из 0,1 г (0,42 ммол) амида 5-амино-1-(2-хлорфенил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (Пример 27А), 0,344 г (2,96 ммол) этилового эфира 3-метилмасляной кислоты и 0,059 г (1,48 ммол) 60%-ного гидроксида натрия получают 57 мг (45% от теоретического) желаемого продукта в виде бесцветного твердого вещества.

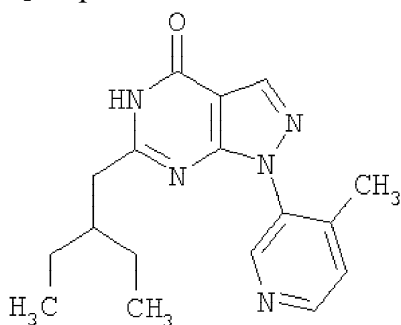
$T_{пл} = 204^\circ\text{C}$.

МС (ESI pos): $m/z = 303$ ($M+H$)⁺.

¹Н-ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 0.9$ (d, 6H), 2.05 (m, 1H), 2.45 (d, 2H), 7.5-7.8 (m, 4H), 8.3 (s, 1H), 12.3 (s, 1H) частей на млн.

Пример 41

6-(2-Этилбутил)-1-(4-метилпиридин-3-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-он



Аналогично Примеру 1 из 0,08 г (0,37 ммол) амида 5-амино-1-(4-метилпиридин-3-ил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (Пример 35А), 0,303 г (1,84 ммол) этилового эфира 3-этилвалерьяновой кислоты и 0,074 г (1,84 ммол) 60%-ного гидроксида натрия получают 56 мг (49% от теоретического) желаемого продукта в виде бесцветного твердого вещества.

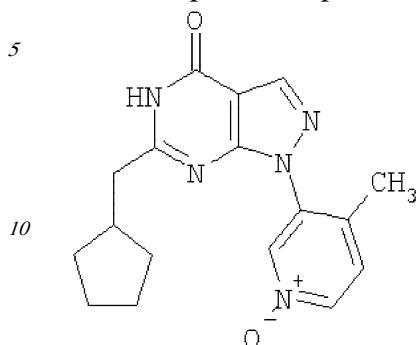
$T_{пл} = 143^\circ\text{C}$.

МС (ESI pos): $m/z = 312$ ($M+H$)⁺.

¹Н-ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 0.8$ (t, 6H), 1.3 (m, 4H), 1.8 (m, 1H), 2.2 (s, 3H), 2.5 (d, 2H), 7.5 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.6 (m, 2H), 12.3 (s, 1H) частей на млн.

Пример 42

6-Циклопентилметил-1-(4-метил-1-оксидопиридин-3-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-он.



Раствор 40 мг (0,13 ммол)

15 6-циклопентилметил-1-(4-метилпиридин-3-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-она (Пример 38) в 2 мл дихлорметана смешивают при комнатной температуре с 48 мг (70% чистота, 0,195 ммол) *m*-хлорбензойной кислоты и перемешивают в течение ночи. Затем перемешивают при 40°C в течение 1,5 часа до

20 полного завершения взаимодействия согласно контролю (DC) за реакцией. Для обработки смешивают с насыщенным раствором бикарбоната натрия и смесь трижды экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушат над сульфатом натрия и сгущают. Сырой продукт очищают посредством препаративной ВЭЖХ. Получают 32 мг (76% от теоретического) желаемого продукта в виде

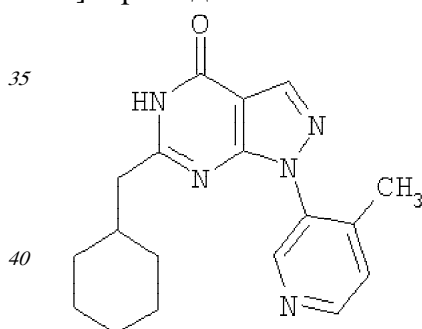
25 бесцветного твердого вещества.

МС (ESI pos): $m/z=310$ ($M+H$)⁺.

¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ = 1.1-1.8 (m, 8H), 2.2 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.6 (d, 2H), 7.5 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.6 (m, 2H), 12.3 (s, 1H) частей на млн.

30 Пример 43

6-Циклогексилметил-1-(4-метилпиридин-3-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло-[3,4-*d*]пиримидин-4-он.



Аналогично Примеру 1 из 0,08 г (0,37 ммол) амида

5-амино-1-(4-метилпиридин-3-ил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (Пример 35А),

45 0,32 г (1,84 ммол) этилового эфира циклогексилуксусной кислоты и 0,074 г (1,84 ммол) 60%-ного гидрида натрия получают 68 мг (73% от теоретического) желаемого продукта в виде бесцветного твердого вещества.

$T_{пл} = 206^{\circ}C$.

50 МС (ESI pos): $m/z=324$ ($M+H$)⁺.

¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ = 0.8-1.3 (m, 6H), 1.5-1.9 (m, 5H), 2.2 (s, 3H), 2.5 (d, 2H), 7.5 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.6 (m, 2H), 12.25 (s, 1H) частей на млн.

Соединения по изобретению могут быть превращены в фармацевтические составы следующим образом.

Таблетки

Краткая характеристика

100 мг соединения по изобретению, 50 мг лактозы (моногидрат), 50 мг маисового крахмала (нативного), 10 мг поливинилпирролидона (PVP 25) (фирма BASF, Ludwigshafen, Германия) и 2 мг стеарата магния.

Масса таблеток 212 мг, диаметр 8 мм, радиус кривизны 12 мм.

Изготовление

Смесь соединения по изобретению, лактозу и крахмал гранулируют с 5%-ным раствором (м/м) поливинилпирролидона (PVP) в воде. После сушки гранулят смешивают со стеаратом магния в течение 5 минут. Эту смесь прессуют посредством обычного таблеточного пресса с усилием прессования 15 кН.

Суспензия для орального применения

Краткая характеристика

1000 мг соединения по изобретению, 1000 мг этанола (96%), 400 мг Rhodigel® (Xanthan gum фирма FMC, Pennsylvania, США) и 99 г воды.

Одна доза 100 мг соединения по изобретению соответствует 10 мл оральной суспензии.

Получение

Ксантановую камедь (Rhodigel) суспендируют в этаноле, соединение по изобретению вводят в суспензию. При перемешивании добавляют воду.

Перемешивают в течение, примерно, 6 часов до окончания набухания ксантановой камеди.

Раствор для орального применения

Краткая характеристика

500 мг соединения по изобретению, 2,5 г полисорбата и 97 г полиэтиленгликоля 400. Одна доза 100 мг соединения по изобретению соответствует 20 г орального раствора.

Приготовление

Соединение по изобретению суспендируют при перемешивании в смеси полиэтиленгликоля и полисорбата. Процесс перемешивания продолжают до полного растворения соединения по изобретению.

Внутривенный (i.v.) раствор

Соединение по изобретению используют в концентрации ниже растворимости при насыщении в физиологически приемлемом растворителе (например, в изотоническом растворе поваренной соли, 5% растворе глюкозы и/или в 30% растворе полиэтиленгликоля 400 (ПЭГ 400)). Раствор стерильно фильтруют и наполняют им стерильные и апирогенные емкости для инъекций.

Раствор для внутривенных инъекций

Состав

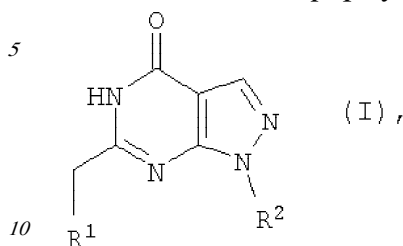
1 мг соединения по изобретению, 15 г полиэтиленгликоля 400 и 250 г воды для инъекций.

Приготовление

Соединение по изобретению растворяют вместе с полиэтиленгликолем 400 в воде при перемешивании. Раствор стерильно фильтруют (диаметр пор 0,22 мкм) и в стерильных условиях наполняют им стерилизованные нагреванием склянки для вливаний (инфузионные склянки), которые герметизируют инфузионными пробками и колпачками с бортами.

Формула изобретения

1. Соединения формулы:



в которой R^1 означает алкил с 1-8 атомами углерода или циклоалкил с 5-6 атомами углерода, которые при необходимости могут иметь до трех заместителей, выбранных, независимо друг от друга, из группы: алкил с 1-6 атомами углерода, гидрокси, галоген
 15 и трифторметил, при этом алкил с 1-6 атомами углерода при необходимости может быть замещен 1-3-заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы: галоген и трифторметил, R^2 означает фенил или ароматический моно- или бициклический гетероарил с 5-10 атомами в кольце и до 5 гетероатомами из ряда: сера, кислород и/или азот, причем фенил является замещенным 1-3 заместителями, а
 20 гетероарил при необходимости может быть замещен 1-3 заместителями, выбранными в каждом случае независимо друг от друга, из группы: алкил с 1-6 атомами углерода, алкокси с 1-6 атомами углерода, трифторметил, трифторметокси, amino, гидрокси и галоген,

25 а также их фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединения по п.1, в которых

R^1 означает алкил с 1-8 атомами углерода или циклоалкил с 5-6 атомами углерода, которые при необходимости могут иметь до трех заместителей, выбранных,
 30 независимо друг от друга, из группы: алкил с 1-6 атомами углерода и гидрокси, при этом алкил с 1-6 атомами углерода при необходимости может быть замещен галогеном,

R^2 означает фенил или ароматический 5-6-членный гетероарил, содержащий до 4 гетероатома из ряда: сера, кислород и/или азот, причем фенил является замещенным 1-3
 35 заместителями, а гетероарил при необходимости может быть замещен 1-3 заместителями, выбранными, в каждом случае независимо друг от друга, из группы: алкил с 1-6 атомами углерода, алкокси с 1-6 атомами углерода, трифторметил, amino, гидрокси и галоген, а также их фармацевтически приемлемые соли.

3. Соединения по п.1, в которых

R^1 означает алкил с 1-5 атомами углерода или циклоалкил с 5-6 атомами углерода, которые могут иметь до трех заместителей, выбранных, независимо друг от друга, из
 40 группы: алкил с 1-4 атомами углерода и гидрокси, причем алкил с 1-4 атомами углерода при необходимости может быть замещен заместителями, выбранными из группы: фтор, хлор, бром,

R^2 означает фенил, пиримидил, N-оксидопиридил или пиридил, причем фенил является замещенным 1-3 заместителями, а пиримидил, N-оксидопиридил и пиридил
 45 при необходимости могут быть замещены 1-3 заместителями, выбранными, в каждом случае независимо друг от друга, из группы: алкил с 1-4 атомами углерода, алкокси с 1-4 атомами углерода, трифторметил, amino, гидрокси, фтор, хлор и бром, а также их фармацевтически приемлемые соли.

4. Соединения по п.1, в которых R^1 имеет значение, указанное в пп.1-3, а

R^2 означает фенил, N-оксидопиридил или пиридил, причем фенил является замещенным 1-3 заместителями, а пиридил и N-оксидопиридил при необходимости могут быть замещены 1-3 заместителями, выбранными, в каждом случае независимо друг от друга, из группы: метил, этил, 2-пропил, трифторметил, метокси, этокси, фтор и хлор,

а также их фармацевтически приемлемые соли.

5. Соединения по п.1, в которых

R^1 означает алкил с 1-5 атомами углерода или циклоалкил с 5-6 атомами углерода, которые могут иметь до трех заместителей, выбранных, независимо друг от друга, из группы: алкил с 1-4 атомами углерода и гидроксиль, и

R^2 означает фенил, N-оксидопиридил или пиридил, причем фенил является замещенным 1-3 заместителями, а пиридил и N-оксидопиридил при необходимости могут быть замещены 1-3 заместителями, выбранными, в каждом случае независимо друг от друга, из группы: метил, этил, 2-пропил, трифторметил, метокси, этокси, фтор и хлор, а также их фармацевтически приемлемые соли.

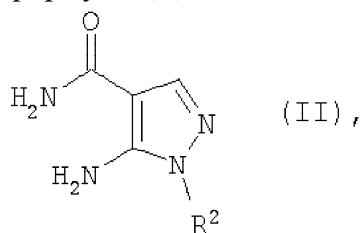
6. Соединения по любому из пп.1-5, в которых

R^1 означает алкил с 1-5 атомами углерода или циклоалкил с 5-6 атомами углерода, которые могут иметь до трех заместителей, выбранных, независимо друг от друга, из группы: алкил с 1-4 атомами углерода и гидроксиль, и

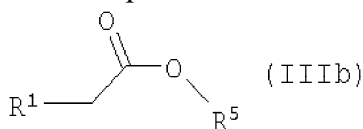
R^2 означает фенил, N-оксидопиридил или пиридил, причем фенил является замещенным заместителем, а пиридил и N-оксидопиридил при необходимости могут быть замещены заместителем, выбранным, в каждом случае независимо друг от друга, из группы: метил, этил, 2-пропил, трифторметил, метокси, этокси, фтор и хлор, а также их фармацевтически приемлемые соли.

7. Соединения по одному из пп.1-6, обладающие свойствами ингибитора фосфодиэстеразы PDE9A для лечения и/или профилактики заболеваний опосредованных действием PDE9A.

8. Способ получения соединений по п.1, отличающийся тем, что соединения формулы (II)



подвергают взаимодействию с соединением формулы:



в которой R^1 имеет указанное в п.1 значение, и

R^5 означает метил или этил,

в инертном растворителе в присутствии основания, с непосредственной циклизацией в соединения формулы (I),

и полученные соединения формулы (I), при необходимости, с основаниями или кислотами превращают в их фармацевтически приемлемые соли.

9. Лекарственное средство, обладающее свойствами ингибитора фосфодиэстеразы PDE9A, содержащее, по меньшей мере, одно из соединений по

одному из пп.1-6 в эффективном количестве и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый, по существу, не токсичный носитель или эксципиент.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50