

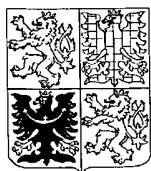
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

1999 -3767

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSL OVĚHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **10.04.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **25.04.1997 22.07.1997
30.10.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9708406 1997/9715380
1997/9722954**

(33) Země priority: **GB GB GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.04.2000**
(Věstník č. 4/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/EP98/02257**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/49166**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 487/04

C 07 D 401/06

C 07 D 231/40

A 61 K 31/505

A 61 K 31/415

A 61 P 9/00

(71) Přihlašovatel:

PFIZER INC., New York, NY, US;

(72) Původce:

Bunnage Mark Edward, Sandwich, GB;

Mathias John Paul, Sandwich, GB;

Street Stephen Derek Albert, Sandwich, GB;

Wood Anthony, Sandwich, GB;

(74) Zástupce:

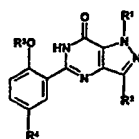
Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1,
110 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

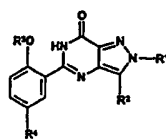
**Pyrazolopyrimidinony, které inhibují typ 5
cyklické guanosin 3',5'-
monofosfatfosfodiesterasy (cGMP /DE5) pro
léčení sexuální dysfunkce**

(57) Anotace:

Sloučeniny vzorců IA a IB nebo jejich farmaceuticky nebo veterinárně akceptovatelné soli nebo farmaceuticky nebo veterinárně akceptovatelné solváty, kde substituenty mají specifické významy. Jsou silnými a selektivními inhibitory cGMP PDE5, užitečnými při léčení, mimo jiné mužské erektilní dysfunkce a ženské sexuální dysfunkce.



(IA)



(IB)

01-2299-99-Ho

Pyrazolopyrimidinony, které inhibují typ 5 cyklické guanosin-3',5'-monofosfatfosfodiesterasy (cGMP PDE5) pro léčení sexuální dysfunkce

Oblast techniky

Vynález se týká řady pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-onů, které inhibují cyklické guanosin-3',5'-monofosfatfosfodiesterasy (cGMP PDE). Zejména jsou sloučeniny tohoto vynálezu silnými a selektivními inhibitory typu 5 cyklické guanosin-3',5'-monofosfatfosfodiesterasy (cGMP PDE5) a mají tudíž využití v různých terapeutických oblastech.

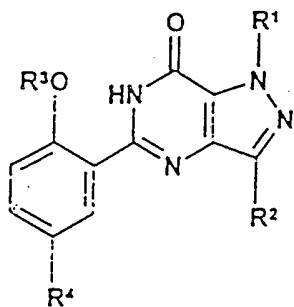
Zejména jsou tyto sloučeniny hodnotné při léčení mužské erektilní dysfunkce (MED) a ženské sexuální dysfunkce (FSD), ale budou také zřetelně užitečné pro léčení jiných léčebných stavů, pro které je určen silný a selektivní inhibitor cGMP PDE5. Takovéto stavy zahrnují předčasný začátek porodu, dysmenorhoeu, benigní prostatickou hyperplasiu (BPH), obstrukci vývodu měchýře, inkontinenci, stabilní, nestabilní a variantní (Prinzmetal) anginu, hypertenzi, pulmonární hypertenzi, městnavé selhání srdce, aterosklerozu, stavy snížené cévní propustnosti pro krev, například postperkutánní transluminální koronární angioplastika (post-PTCA), periferní vaskulární nemoc, mrtvici, bronchitidu, alergické astma, chronické astma, chronickou rýmu, glaukom a nemoci charakterizované poruchami střevní pohyblivosti, například iritovatelný střevní syndrom (IBS).

Dosažitelnost techniky

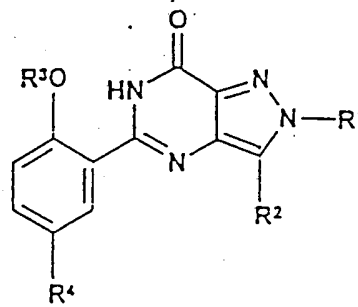
WO-A-94/28902 a WO-A-96/16644 se týkají použití různých sérií inhibitorů cGMP PDE pro léčení MED, zahrnujících později sloučeniny uvedené v EP-A-020188, které jsou také receptorem antagonisty adenosinu a je uvedeno, že jsou užitečné při léčení kardiovaskulárních poruch stejně jako sloučeniny uvedené v EP-A-0352960, které mají bronchodilatační, vasodilatační a antialergické vlastnosti.

Podstata vynálezu

Tak vynález vytváří sloučeniny vzorců IA a IB



(IA)



(IB)

nebo jejich farmaceuticky nebo veterinárně akceptovatelné soli nebo jejich farmaceuticky nebo veterinárně akceptovatelné solvaty té či oné entity, kde

R^1 je C_1 - C_3 alkyl substituovaný C_3 - C_6 cykloalkylem, $CONR^5R^6$ nebo N-vázanou heterocyklickou skupinou vybranou z pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl a 4- R^9 -piperazinyl; $(CH_2)_n$ Het nebo $(CH_2)_n$ Ar,

R^2 je C_1 - C_6 alkyl,

R^3 je C_1 - C_6 alkyl, případně substituovaný C_1 - C_4 alkoxy,

R^4 je $SO_2NR^7R^8$,

R^5 a R^6 jsou každý nezávisle vybrán z H a C_1 - C_4 alkylu, případně substituovaného C_1 - C_4 alkoxy, nebo společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl nebo 4- R^9 -piperazinylovou skupinu,

R^7 a R^8 společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří 4- R^{10} -piperazinylovou skupinu,

- R^9 je C_1-C_4 alkyl,
- R^{10} je H nebo C_1-C_4 alkyl případně substituovaný OH, C_1-C_4 alkoxy nebo $COHN_2$,
- Het je C-vázaná 6členná heterocyklická skupina obsahující 1 nebo 2 atomy dusíku případně ve formě mono-N-oxidu, nebo C-vázaná 5členná heterocyklická skupina obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané z dusíku, kyslíku a síry, přičemž ta nebo ona heterocyklická skupina je případně substituována jedním nebo dvěma substituenty vybranými z C_1-C_4 alkylu, případně substituovaného C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 -alkoxy, halogenem a NH_2 ,
- Ar je fenyl případně substituovaný jedním nebo dvěma substituenty vybranými z C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, halogen, CN, $CONH_2$, NO_2 , NH_2 , $NHSO_2$ (C_1-C_4 alkyl) a SO_2NH_2 , a
- n je 0 nebo 1.

Ve výše uvedené definici, pokud není stanoveno jinak, alkylové a alkoxylové skupiny mající 3 nebo více atomů uhlíku, mohou mít rozvětvený nebo nerozvětvený řetězec. Halogen znamená fluor, chlor, brom nebo jod.

Sloučeniny vzorců IA a IB mohou obsahovat jedno nebo více chirálních center a tudíž mohou existovat jako stereo-isomery, to je jako enantiomery nebo diastereo-isomery, stejně jako jejich směsi. Vynález zahrnuje jak jednotlivé stereo-isomery sloučeniny vzorců IA a IB, tak jejich jakékoli směsi. Separace diastereo-isomerů se může provést konvenčními technikami, například frakční krystalizací nebo chromatografií (včetně HPLC), diastereo-isomerní směsi sloučeniny vzorce IA nebo IB nebo její vhodné soli nebo derivátu.

Individuální enantiomer sloučeniny vzorce IA nebo IB může být připraven z odpovídajícího opticky čistého mezipro-dukту nebo štěpením, buď HPLC nebo racematu za použití vhodného

chirálního základu nebo kde je to vhodné frakční krystalizací diastereoisomerické soli vytvořené reakcí racematu s vhodnou opticky aktivní kyselinou nebo zásadou.

Sloučeniny vzorců IA a IB mohou také existovat v tautomerních formách a vynález zahrnuje jak jejich směsi, tak individuální tautomery.

Ve vynálezu jsou také zahrnuty radioznačené deriváty sloučenin vzorců IA a IB, které jsou vhodné pro biologické studie.

Farmaceuticky nebo veterinárně akceptovatelné soli sloučenin vzorců IA a IB, které obsahují zásadité centrum, jsou například netoxické adiční soli s kyselinou, vytvořené s organickými kyselinami jako je chlorovodíková, bromovodíková, sírová a fosforečná kyselina, s organokarboxylovými kyselinami nebo s organosulfonovými kyselinami.

Sloučeniny vzorců IA a IB mohou také vytvářet farmaceuticky nebo veterinárně akceptovatelné soli s kovem, zejména netoxické soli s alkalickým kovem, pomocí zásad. Příklady zahrnují sodné a draselné soli.

Výhodnou solí je citrat.

Výhodná skupina sloučenin vzorců IA a IB je ta, kde R^1 je C_1-C_2 alkyl substituovaný C_3-C_5 cykloalkylem, $CONR^5R^6$ nebo N-vázanou heterocyklickou skupinou vybranou z pyrazolyl, triazolyl, morfolinyl a 4- R^9 -piperazinyl; $(CH_2)_n$ -Het nebo $(CH_2)_n$ Ar,

R^5 je H a R^6 je C_1-C_4 alkyl případně substituovaný C_1-C_4 alkoxy nebo R^5 a R^6 společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří morfolinylovou skupinu,

Het je vybrán z pyridinyl, 1-oxidopyridinyl, pyridazinyl,

pyrimidinyl, pyrazinyl, imidazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, triazolyl a oxadiazolyl, z nichž kterýkoli je případně substituován jedním nebo dvěma substituenty vybranými z CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, OCH_3 a NH_2 , a R^2 , R^3 , R^4 , R^9 , Ar a n mají dříve uvedený význam.

Výhodnější skupinou sloučenin vzorců IA a IB je skupina, kde

R^1 je C_1 - C_2 alkyl substituovaný cyklobutinem, CONR^5R^6 , pyrazol-1-ylem, 1,2,3-triazol-1-ylem, 1,2,4-triazol-1-ylem, morfolinyl-4-ylem nebo 5-methylpiperazin-1-ylem, pyrimidin-2-ylem: CH_2Het nebo $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$,

R^2 je C_1 - C_3 alkyl,

R^3 je C_1 - C_3 alkyl případně substituovaný C_1 - C_2 alkoxy,

R^5 je H a R^6 je C_1 - C_2 alkyl případně substituovaný C_1 - C_2 alkoxy nebo R^5 a R^6 , společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří morfolinyl-4-ylovou skupinu,

R^{10} je C_1 - C_2 alkyl případně monosubstituovaný OH, OCH_3 nebo CONH_2 ,

Het je vybrán z pyridin-2-yl, 1-oxidopyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridazin-3-yl, pyridazin-4-yl, pyrimidin-4-yl, pyrimidin-5-yl, pyrazin-2-yl, 3-methoxypyridin-2-yl, 6-aminopyridin-2-yl, 1-methylimidazol-2-yl, 3,5-dimethylisoxazol-4-yl, 2-methylthiazol-4-yl, 1-methyl-1,2,4-triazol-5-yl, 1-(2-methoxyethyl)-1,2,4-triazol-5-yl, 4-methyl-1,2,4-triazol-3-yl, 3-methyl-1,2,4-triazol-5-yl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, a 5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl,

Ar je vybrán z fenyl, 4-chlorfenyl, 4-bromfenyl, 2-kyanfenyl, 2-karbamoylfenyl, 4-karbamoylfenyl, 2-nitrofenyl, 4-nitrofenyl, 2-aminofenyl, 4-aminofenyl, 2-methansulfonamidofenyl, 4-methansulfonamidofenyl, 4-ethansulfonamidofenyl, 4-(prop-2-ylsulfonamido)fenyl a 4-sulfamoylfenyl, a

n má dříve uvedený význam.

Zvlášť výhodná skupina sloučenin vzorců IA a IB je tak,
kde

R^1 je cyklobutylmethyl, morfolin-4-ylkarbonylmethyl, 2-(morfolin-4-yl)ethyl, pyrimidin-2-yl, CH_2Het nebo $(CH_2)_nAr$,

R^2 je CH_2CH_3 nebo $CH_2CH_2CH_3$,

R^3 je CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$ nebo $CH_2CH_2OCH_3$,

R^{10} je CH_3 , CH_2CH_3 nebo CH_2CH_2OH ,

Het je vybrán z pyridin-2-yl, pyridazin-3-yl, pyrazin-2-yl, 3-methoxypyridin-2-yl, 6-aminopyridin-2-yl, 1-methylimidazol-2-yl, 3,5-dimethylisoxazol-4-yl, 1-methyl-1,2,4-triazol-5-yl, 1-(2-methoxyethyl)-1,2,4-triazol-5-yl a 5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl,

Ar je vybrán z fenyl, 2-aminofenyl, 2-methansulfonamidofenyl, 4-methansulfonamidofenyl, 4-ethansulfonamidofenyl a 4-(prop-2-ylsulfonamido)fenyl, a

n má dříve uvedený význam.

Zvlášť výhodné jednotlivé sloučeniny tohoto vynálezu zahrnují

5-{5-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-ylsulfonyl]-2-n-propoxyfenyl}-3-n-propyl-1-(pyridin-2-yl)methyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,

1-(1-methylimidazol-2-yl)methyl-5-[5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,

5-{5-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-ylsulfonyl]-2-n-propoxyfenyl}-3-n-propyl-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,

5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,

3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-7-on,

5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-2-(pyridazin-3-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,

5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-2-(pyrazin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-7-on, a

5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]-3-n-propyl-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on.

V dalším aspektu předložený vynález vytváří způsoby přípravy sloučenin vzorců IA a IB, jejich farmaceuticky a veterinárně akceptovatelných solí a farmaceuticky a veterinárně akceptovatelných solvatů té či oné entity, jak bude znázorněno dále.

Jak bude oceněno pracovníky v oboru, v určitých popsáních postupech může být pořadí jednotlivých syntetických stupňů měněno a závisí mimo jiné na faktorech, jako je povaha funkčních skupin přítomných v příslušném substrátu, dostupnost klíčových meziproductů a strategie chránících skupin (jsou-li nějaké), které mají být přijaty. Je jasné, že tyto faktory také ovlivní volbu reagentu pro použití v těchto syntetických stupních.

Ilustrativní strategie chránících skupin jsou cesty pro syntézy z příkladu 56, kde ochrana alkoholu pomocí t-butyldimethylsilylové skupiny předchází požadovanému N-mesylačnímu stupni, příklad 63, ve kterém poloha 4 pipe-

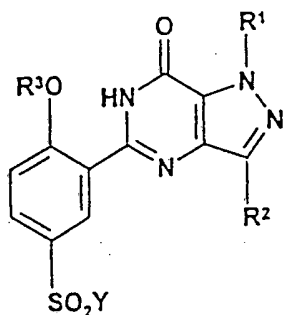
razinu je chráněna Boc(t-butoxykarbonylem), čímž se zamezí bissulfonylaci piperazinu, a příklad 23 a 68, kde ochrana aminu pomocí pivaloylové skupiny předchází předposlednímu chlorsulfonačnímu stupni.

Je třeba také ocaenit, že různé standardní substituenty nebo funkční skupinové výměny a transformace v určitých sloučeninách vzorců IA a IB vytvářejí další sloučeniny vzorců IA a IB. Příklady zahrnují alkoxidovou výměnu v poloze 2 5-fenylsubstituentu (viz konverzi z příkladu 41 až příkladu 42, hydrolýzu kyanové skupiny na karbamoyl (viz konverzi z příkladu 46 až příkladu 47), redukci nitro na amino (viz konverzi z příkladů 49, 50, 51, 91, 115, 118 a 121 do příkladů 52, 53, 54, 93, 116, 119 a 122, respektive), sulfonylaci amino (viz konverze z příkladů 52, 54, 116, 119 a 122 do příkladů 55, 57, 117, 120 a 123 a 124, respektive), hydrogenolýzu halogenu (viz konverzi příkladu 88 do příkladu 87) a N-oxidaci pyridinylu (viz konverze z příkladů 6 a 12 do příkladů 128 a 129, respektive).

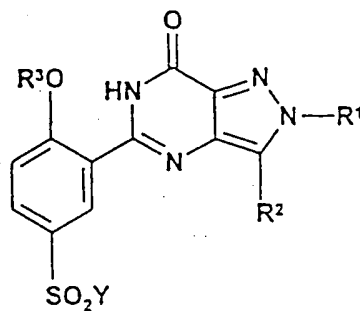
Navíc určité sloučeniny vzorců IA a IB mohou být připraveny přímo z odpovídajících 4-nesubsituovaných piperazinových analogů, to je sloučenin vzorců IA a IB, kde R^{10} je vodík, za použití standardních alkylačních postupů.

Následující postupy jsou ilustrativní pro obecné syntetické postupy, které mohou být přijaty, aby se získaly sloučeniny tohoto vynálezu.

1. Sloučenina vzorce IA nebo IB může být připravena ze sloučeniny vzorce IIA nebo respektive IIB:

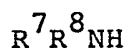


(IIA)



(IIB)

kde Y je halogen, výhodně chlor a
 R^1 , R^2 a R^3 jsou dříve definovány pro vzorce IA a IB,
 reakcí se sloučeninou vzorce III

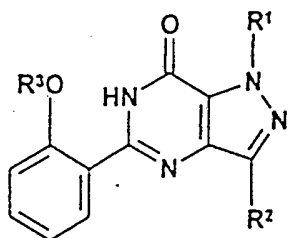


(III)

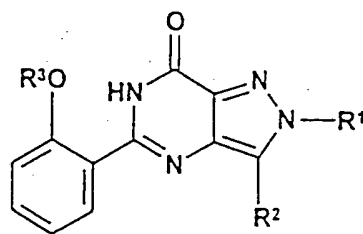
kde R^7 a R^8 mají dříve uvedený význam pro vzorce IA a IB.

Reakce se obvykle provádí při teplotě místnosti, výhodně
 v přítomnosti vhodného rozpouštědla jako je C_1 - C_3 alkanol,
 za použití přebytku sloučeniny vzorce III nebo jiné vhodné
 zásady k zachycení kyselinového vedlejšího produktu (HY).

Sloučenina vzorce IIA nebo IIB může být připravena ze
 sloučeniny vzorce IVA nebo resp. IVB:



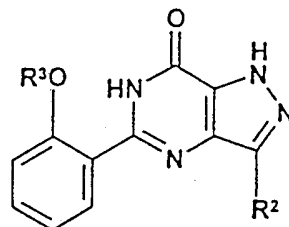
(IVA)



(IVB)

kde R^1 , R^2 a R^3 mají dříve uvedený význam pro vzorce IIA a IIB, aplikací známých způsobů pro zavedení SO_2Y skupiny, kde Y má také dříve uvedený význam pro vzorce IIA a IIB, do aromatického kruhového systému. Například když Y je chlor, působením přebytku chlorsulfonové kyseliny, případně následovaným přebytkem thionylchloridu při od asi $0^\circ C$ do asi teploty místnosti.

Sloučenina vzorce IVA nebo IVB může být připravena alkyací sloučeniny vzorce V



(V)

kde R^2 a R^3 mají dříve uvedený význam pro vzorce IVA a IVB, za použití jedné nebo více z mnoha dobře známých metod jako je:

- (i) reakce sloučeniny vzorce V se sloučeninou vzorce R^1X , kde R^1 je dříve definován pro vzorce IVA a IVB a X je vhodná odstupující skupina, například halogen (výhodně chlor, brom nebo jod), C_1 - C_4 alkansulfonyloxy, trifluormethansulfonyloxy nebo arylsulfonyloxy (jako je benzensulfonyloxy nebo p-toluensulfonyloxy), v přítomnosti vhodné zásady, případně v přítomnosti jodidu sodného nebo jodidu draselného při asi $-70^\circ C$ až asi $100^\circ C$. Výhodně se alkyace provádí při asi teplotě místnosti až asi $80^\circ C$.

Vhodné kombinace zásada-rozpouštědlo mohou být vybrány z

- (a) uhličitán sodný, draselný nebo cesný, hydrogenuhlíčitán sodný nebo draselný, nebo terciární amin jako je triethylamin nebo pyridin, společně s C_1 - C_4 alkanolem, 1,2-dimethoxyethanem, tetrahydrofuranem, 1,4-dioxanem, acetonitrilem, pyridinem, dimethylformamidem nebo N,N-dimethylacetamidem,

(b) hydroxid sodný nebo draselný, nebo C_1-C_4 alkoxid sodný nebo draselný, společně s C_1-C_4 alkanolem, vodou nebo jejich směsmi,

(c) hydrid lithný, sodný nebo draselný, bis(trimethylsilyl)amid sodný nebo draselný, diisopropylamid lithný nebo butyllithium, společně s toluenem, etherem, 1,2-dimethoxyethanem, tetrahydrofuranem nebo 1,4-dioxanem, nebo

(d) za podmínek katalýzy fázovým přenosem tetraalkylamoniuhalogenid nebo hydroxid, společně se směsí vodného roztoku hydroxidu sodného nebo draselného a dichlormethanu, 1,2-dichlorethanu nebo chloroformu,

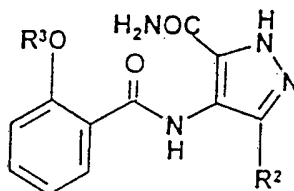
- (ii) reakce sloučeniny vzorce V se sloučeninou vzorce R^1OH , kde R^1 má dříve uvedený význam pro vzorce IVA a IVB, za použití klasické Mitsunobu metodologie. Typické reakční podmínky zahrnují zpracování sloučeniny V s alkanolem v přítomnosti triarylfosfinu a $di(C_1-C_4)alkylazodikarboxylatu$, ve vhodném rozpouštědle jako je tetrahydrofuran nebo 1,4-dioxan, při asi $-5^\circ C$ až asi teplotě místnosti.

Určité sloučeniny vzorců IVA a IVB mohou být získány méně přímou cestou z příbuzných analogů, když jsou tyto analogy snadněji přístupné, za využití dříve popsanych alkylačních metod: viz například hydrogenolytickou transformaci z přípravy 33, kde R^1 je 2,4-dichlorpyrimidin-5-ylmethyl až přípravy 34 kde R^1 je pyrimidin-5-ylmethyl. Podobně amidy z příprav 102, 103 a 104 a z příprav 105, 106 a 107 se získají z odpovídajících karboxylových kyselin z příprav 101 a respektive 69.

Jiné sloučeniny vzorců IVA a IVB, kde R^1 je CH_2Het , mohou být připraveny konstrukcí heterocyklického kruhu následně k pyrazolopyrimidinon-alkylačnímu stupni. Tento přístup je zvlášť vhodný, když je požadovaný HetCH_2X relativně nedostupný. Například když Het je buď 3-methyl-1,2,4-triazol-5-yl nebo 5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl, heterocyklické kruhy mohou být sestaveny z karboxymethylového prekursoru, případně kyanmethylového prekursoru, to je sloučenina vzorce IVA a IVB, kde R^1 je $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ nebo CH_2CN , sériemi konvenčních stupňů. Každá alternativa je znázorněna transformacemi z přípravy 69 až přípravy 72 a z příprav 73 a 77 až příprav 76 a 79.

Ještě další variace pro získání sloučeniny vzorce IVA nebo IVB je začlenění R^1 skupiny v mnohem dřívějším stadiu v syntézní cestě, například vytvořením vhodného N^1 - nebo N^2 -alkylovaného pyrazolového derivátu, který se pak zpracuje na sloučeninu IVA nebo IVB analogicky s následně popsanou konverzí sloučeniny vzorce VII na sloučeninu vzorce V.

Sloučenina vzorce V může být získána ze sloučeniny vzorce VI



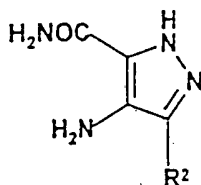
(VI)

kde R^2 a R^3 mají dříve uvedený význam pro vzorec V, aplikací známých cyklizačních metod pro tvorbu pyrimidinonového kruhu. Tak například cyklizace může být provedena zpracováním se zásadou jako je hydroxid sodný nebo draselný, nebo uhličitán sodný nebo draselný, případně v přítomnosti peroxidu vodíku, v prostředí C_1 - C_4 alkanol-voda při asi 60°C až asi refluxní teplotě reakční směsi.

Cyklizace může být také zprostředkována C_1 - C_5 alkoxidem sodným nebo draselným, v C_1 - C_5 alkanolu jako rozpouštědlo při asi 60 °C až refluxní teplotě reakční směsi.

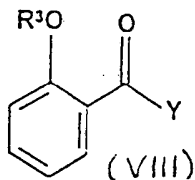
Alternativní cyklizační postupy zahrnují zpracování sloučeniny vzorce V s buď polyfosforečnou kyselinou při asi 130 až asi 150 °C nebo s Lewisovou kyselinou, například bezvodým chloridem zinečnatým při asi 200 °C až asi 220 °C.

Sloučenina vzorce VI může být získána selektivní N-acylací sloučeniny vzorce VII



(VII)

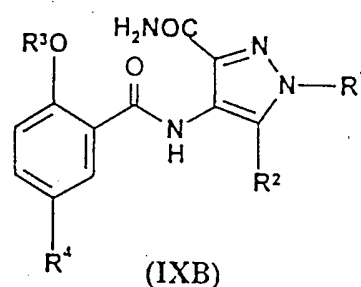
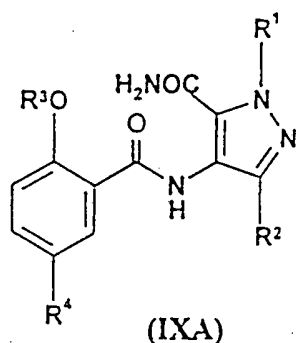
kde R^2 má dříve uvedený význam pro vzorec VI, se sloučeninou vzorce VIII



kde Y je vhodná odstupující skupina a R^3 má dříve uvedený význam pro vzorec VI. Například když Y je chlor, reakce může být provedena s vhodným aroylchloridem v přítomnosti přebytku terciárního aminu jako je triethylamin nebo pyridin, aby působil jako zachycovač pro kyselinový vedlejší produkt (HY) případně v přítomnosti katalyzátoru jako je 4-dimethylamino-pyridin, ve vhodném rozpouštědlo jako je dichlormethan při asi 0 °C až asi teplotě místnosti. Výhodně může být použit pyridin jako rozpouštědlo.

2. Alternativní obecně aplikovatelná syntézní cesta pro sloučeniny vzorců IA a IB zahrnuje začlenění R^4 substituentu v dřívějším stadiu syntézy.

Tak sloučenina vzorce IA nebo IB může být připravena cyklizací sloučeniny vzorce IXA nebo respektive IXB



kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají dříve uvedený význam pro vzorce IA a IB. Cyklizace může být provedena za zásaditých neutrálních nebo kyselých podmínek.

Za neutrálních podmínek sloučenina vzorce IXA nebo IXB může být zahřáta, případně v přítomnosti rozpouštědla a/nebo případně v přítomnosti dehydratačního prostředku a/nebo mechanického odstraňovacího systému vody, například Dean-Starkova zařízení. Vhodné rozpouštědlo je 1,2-dichlorbenzen, sulfolan nebo N-methylpyrrolidin-2-on, vhodný dehydratační prostředek jsou molekulární síta a výhodně se reakce provádí při teplotě od 180 do 220 °C.

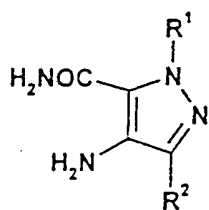
Za kyselých podmínek může být cyklizace provedena reakcí sloučeniny vzorce IXA nebo IXB s protickou kyselinou nebo Lewisovou kyselinou, případně v přítomnosti rozpouštědla. Vhodnou protickou kyselinou je koncentrovaná kyselina sírová, kyselina fosforečná nebo p-toluensulfonová kyselina, vhodnou Lewisovou kyselinou je fluorid boritý, chlorid hlinitý, chlorid

křemičitý, chlorid cíničitý, chlorid titaničitý, chlorid železitý nebo chlorid zinečnatý, vhodným rozpouštědlem je ledová kyselina octová, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan nebo chlorbenzen a výhodně se reakce provádí při teplotě od 65 do 210 °C.

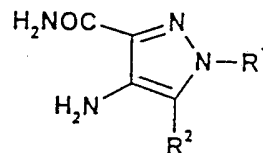
Avšak výhodný způsob cyklizace sloučeniny vzorce IXA nebo IXB je za zásaditých podmínek, výhodně rozpouštědle, případně v přítomnosti peroxidu vodíku nebo peroxidové soli, a je následován, kde je to nutné, neutralizací reakční směsi. Vhodná zásada se vybere ze skupiny sestávající z C_1 - C_{12} alkoxidových a hydridových solí lithia, sodíku a draslíku, sod-amidu, cyklohexylamidu sodného a uhličitanu cesného, přičemž množství použité zásady je od 1,1 do 2,0 molárních ekvivalentů, vhodné rozpouštědlo se vybere ze skupiny zahrnující ethanol, n-propanol, t-butanol, t-amylalkohol, 1-methylcyklohexanol, tetrahydrofuran a 1,4-dioxan a reakce se provede při teplotě od 60 do 105 °C.

Výhodně se zásada vybere ze skupiny zahrnující ethoxid sodný, t-butoxid sodný, t-butoxid draselný a hydrid sodný, a rozpouštědlo se vybere ze skupiny zahrnující ethanol, n-propanol, t-butanol, t-amylalkohol a tetrahydrofuran.

Sloučenina vzorce IXA nebo IXB může být připravena reakcí sloučeniny vzorce XA nebo respektive XB

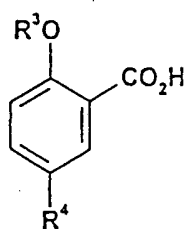


(XA)



(XB)

kde R^1 a R^2 mají dříve uvedený význam pro vzorce IXA a IXB, se sloučeninou vzorce XI



(XI)

kde R^3 a R^4 mají také dříve uvedené významy pro vzorce IXA a IXB.

Kondenzační reakce může být provedena za použití konvenčních amidovou vazbu vytvářejících technik, například pomocí acylchloridového derivátu vzorce XI, analogií s přípravou sloučeniny vzorce VI, přičemž se zajistí, že jakýkoli potenciálně zranitelný substituent (například když R^{10} je C_1 - C_4 alkyl substituovaný OH nebo CONH_2) je vhodně chráněn.

Zejména jakákoli z mnoha aminokyselinových kondenzačních variací může být použita. Například kyselina vzorce XI může být aktivována pomocí karbodiimidu jako je 1,3-dicyklohexylkarbodiimid nebo 1-ethyl-3-(3-dimethylaminoprop-1-yl)-karbodiimidu případně v přítomnosti 1-hydroxybenzotriazolu a/nebo katalyzátoru jako je 4-dimethylaminopyridin, nebo za použití halogentrisaminofosfoniové soli jako je bromtris(pyrrolidino)fosfoniumhexafluorofosfat.

Kterýkoli typ kondenzace se provádí ve vhodném rozpouštědle jako je dichlormethan, případně v přítomnosti terciárního aminu jako je N-methylmorpholin nebo N-ethyl-diisopropylamin (například když buď sloučenina vzorce XA nebo XB, nebo aktivační reagent je přítomen ve formě adiční soli s kyselinou) při asi 0°C . Výhodně se použije od 1,1 do 2,0 molárních ekvivalentů aktivačního reagentu a od 2,0 do 3,0 molárních ekvivalentů kteréhokoli přítomného terciárního aminu.

Výhodně se směs sloučeniny XI a buď XA nebo XB zpracuje s asi jednomolárním ekvivalentem kondenzačního reagentu

(benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinofosfoniumhexafluorofosfatu (PyBOP) ve vhodném rozpouštědle jako je dimethylformamid při asi teplotě místnosti.

Při další variaci může být funkční skupina karboxylové kyseliny vzorce XI nejdříve ze všeho aktivována za použití asi 5%ního přebytku reagentu jako je N,N'-karbonyldiimidazol ve vhodném rozpouštědle, například ethylacetatu nebo butan-2-onu při asi teplotě místnosti do asi 80 °C, načež následuje reakce meziproductového imidazolidu s buď sloučeninou XA nebo XB při asi 20 až asi 90 °C.

Aminy vzorce III, 4-aminopyrazol-5-karboxamidy vzorců VII, XA a XB, deriváty karboxylových kyselin vzorce VIII a karboxylové kyseliny vzorce XI, když nejsou komerčně dostupné, ani nejsou následně popsány, mohou být získány buď analogicky s popsányými postupy v sekci příprav nebo konvenčními syntéz-ními postupy podle standardních učebnic organické chemie nebo podle předešlé literatury, ze snadno získatelných výchozích látek za použití příslušných reagentů a reakčních podmínek.

Navíc pracovníci v oboru jsou si vědomi variací a alternativ těchto postupů zde popsanych v příkladech provedení a přípravných sekcí, které umožní získat sloučeniny vzorců IA a IB, které mají být získány.

Farmaceuticky akceptovatelné adiční soli s kyselinou sloučenin vzorců IA a IB, které obsahují zásadité centrum, mohou být také získány konvenčním způsobem. Například roztok volné zásady se zpracuje s příslušnou kyselinou, buď nezředěnou nebo ve vhodném rozpouštědle a výsledná sůl se izoluje buď filtrací nebo za vakua nebo odpařením za vakua reakčního rozpouštědla. Farmaceuticky akceptovatelné adiční soli se zásadou mohou být získány analogickým způsobem zpracováním roztoku sloučeniny vzorce IA nebo IB s vhodnou zásadou.

Oba typy solí mohou být vytvořeny nebo vzájemně přeměněny pomocí technik využívajících iontoměnné pryskyřice.

Biologické ativity sloučenin předloženého vynálezu byly určeny následujícími zkušebními metodami.

Fosfodiesterasová (PDE) inhibiční aktivita

In vitro PDE inhibiční aktivity vůči cyklické guanosin-3',5'-monofosfat(cGMP)acyklické adenosin-3',5'-monofosfat (cAMP)fosfodiesterase byly určeny měřením jejich IC_{50} hodnot (koncentrace sloučeniny požadované pro 50%ní inhibici enzymové aktivity). Požadované PDE enzymy byly izolovány z různých zdrojů včetně lidské corpus cavernosum, lidských a králičích destiček lidské srdečné komory, lidského kosterního svalu a bovinní sítnice, v podstatě metodou W.J.Thompsona a M.M.Applemana (Biochem., 1971, 10, 311).

Zejména cGMP-specifická PDE (PDE5) a cGMP inhibovaná cAMP PDE (PDE3) byly získány z lidské corpus cavernosum tkáně lidských destiček nebo králičích destiček, cGMP-stimulovaná PDE(PDE2) byla získána z lidského corpus cavernosum, kalcium/-kalmodulin (Ca/CAM)-závislá PDE(PDE1) z lidské srdeční komory, cAMP specifická PDE(PDE4) z lidského kosterního svalu, a fotoreceptor PDE (PDE6) z bovinní sítnice.

Zkoušky byly provedeny za použití modifikace "šaržové" metody W.J.Thompsona a j., (Biochem., 1979, 18, 5228). Výsledky z těchto zkoušek ukazují, že sloučeniny tohoto vynálezu jsou silnými a selektivními inhibitory cGMP-specifické PDE5.

Funkční aktivita

Funkční aktivita byla zkoušena in vitro určením kapacity sloučeniny tohoto vynálezu zvýšit nitroprusidem sodným vyvolané relaxace předsmrštěných tkáňových pruhů králičího corpus cavernosum, jak je popsáno S.A.Ballardem a j. (Brit.J. Pharmacol., 1996, 118 (suppl.), Abstract 153p.

Aktivita in vivo

Sloučeniny byly tříděny u anestetizovaných psů k určení jejich kapacity, po intravenózním podávání, k zvýšení vzrůstu tlaků v corpora cavernosa penisu vyvolaného intrakavernosní injekcí nitroprusidu sodného za použití metody založené na jejím popisu od Trigo Rocha a j. (Neurourol. a Urodyn., 1994, 13, 71).

V lidské terapii mohou být sloučeniny vzorců IA a IB, jejich farmaceuticky akceptovatelné soli a farmaceuticky akceptovatelné sovaty té nebo oné entity, podávány samotné, ale budou obvykle podávány ve směsi s farmaceutickým nosičem vybraným s ohledem na zamýšlenou cestu podávání a standardní farmaceutické praxi.

Výhodně jsou podávány orálně ve formě tablet obsahujících takové excipienty, jako je škrob nebo laktosa nebo v tobolkách nebo vajíčkách buď samotných nebo ve směsi s excipienty nebo ve formě elixírů, roztoků nebo suspenzí obsahujících ochucovací nebo barvicí prostředky.

Mohou být také injektovány parenterálně například intrakavernosně nebo intravenosně, intramuskulárně nebo subkutánně. Pro parenterální podávání se nejlépe používají ve formě sterilního vodného roztoku, který může obsahovat jiné látky, například dost solí nebo monosacharidů, aby byl roztok isotonický s krví.

Pro bukální nebo sublingvální podávání mohou být podávány ve formě tablet nebo pastilek, které mohou být formulovány konvenčním způsobem.

Pro orální, parenterální, bukální a sublingvální podávání pacientům je denní dávkovací hladina sloučenin vzorců IA a IB a jejich farmaceuticky akceptovatelných solí a solvatu od 10 do 500 mg (v jedné nebo rozdělených dávkách). Tak například tablety nebo tobolky mohou obsahovat od 5 do 100 mg aktivní sloučeniny pro podávání jedné nebo dvou nebo více současně, jak je to vhodné. Lékař v jakémkoli případě určí skutečné dávkování, které bude nejvhodnější pro individuálního pacienta a bude se měnit s věkem, hmotností a odezvou příslušného pacienta. Výše uvedené dávky jsou příkladné dávky průměrného případu, mohou být ovšem jednotlivé případy, kde jsou výhodná vyšší nebo nižší dávkovací rozmezí a také jsou v rozsahu tohoto vynálezu.

Obvykle u lidí je výhodnou cestou orální podávání sloučenin tohoto vynálezu, které je nejpohodlnější a například u MED se vyvaruje dobře známým nevýhodám spojeným s intrakavernosním (i.c.) podáváním. Výhodný orální dávkovací režim u MED pro typického člověka je od 25 do 100 mg sloučeniny, když se to vyžaduje. Při okolnostech, kdy recipient trpí polykací poruchou nebo poruchou absorpce léčiva po orálním podávání, může být léčivo podáváno parenterálně, například sublingválně nebo bukálně.

Pro veterinární použití se sloučenina vzorce IA nebo IB nebo její veterinárně akceptovatelná sůl nebo veterinárně akceptovatelný solvat té nebo oné entity podává jako vhodně akceptovatelná formulace podle normální veterinární praxe a veterinární lékař určí dávkovací režim a cestu podávání, které budou nejvhodnější pro příslušné zvíře.

Tak vynález vytváří farmaceutickou kompozici obsahující-

cí sloučeninu vzorce IA nebo IB nebo její farmaceuticky akceptovatelnou sůl nebo farmaceuticky akceptovatelný solvat té nebo oné entity, společně s farmaceuticky akceptovatelným ředidlem nebo nosičem.

Dále vytváří veterinární formulaci obsahující sloučeninu vzorce IA nebo IB nebo její veterinárně akceptovatelnou sůl nebo veterinárně akceptovatelný solvat té či oné entity, společně s veterinárně akceptovatelným ředidlem nebo nosičem.

Vynález také vytváří sloučeninu vzorce IA nebo IB nebo její farmaceuticky akceptovatelnou sůl nebo farmaceuticky akceptovatelný solvat té či oné entity nebo farmaceutickou kompozici obsahující kteroukoli z předcházejících látek pro použití jako léčiva pro lidi.

Navíc vytváří sloučeninu vzorce IA nebo IB nebo její veterinárně akceptovatelnou sůl nebo veterinárně akceptovatelný solvat té či oné entity nebo veterinární formulaci obsahující kteroukoli z předcházejících látek pro použití jako léčiva pro zvířata.

V ještě dalším aspektu vynález vytváří použití sloučeniny vzorce IA nebo IB nebo její farmaceuticky akceptovatelné soli nebo farmaceuticky akceptovatelného solvatu té či oné entity pro výrobu léčiva pro lidi pro kurativní nebo profylaktické léčení léčebného stavu, pro který je indikován cGMP PDE5 inhibitor.

Vynález také vytváří použití sloučeniny vzorce IA nebo IB nebo její veterinárně akceptovatelné soli nebo veterinárně akceptovatelného solvatu té či oné entity pro výrobu léčiva pro zvířata pro kurativní nebo profylaktické léčení léčebného stavu, pro který je indikován cGMP PDE5 inhibitor.

Navíc vynález vytváří použití sloučeniny vzorce IA

nebo IB nebo její farmaceuticky akceptovatelné soli nebo farmaceuticky akceptovatelného solvatu obsahujícího tu či onu entitu pro výrobu léčiva pro lidi pro kurativní nebo profylaktické léčení mužské erektilní dysfunkce, ženské sexuální dysfunkce, předčasného začátku porodu, dysmenorhoey, benigní prostatické hyperplasie (BPH), výstupní obstrukce z měchýře, inkontinence, stabilní, nestabilní nebo proměnlivé (Prinzmetal) angíny, hypertenze, pulmonární hypertenze, městnavého selhání srdce, aterosklerózy, mrtvice, periferní vaskulární nemoci, stavů snížené rýmy, glaukomu nebo nemocí charakterizovaných poruchami hybnosti střev u savců (včetně člověka), který zahrnuje podávání savci terapeutického účinného množství sloučeniny vzorce IA nebo IB nebo její farmaceuticky nebo veterinárně akceptovatelné soli, nebo farmaceuticky nebo veterinárně akceptovatelného solvatu té či oné entity, nebo farmaceutické kompozice nebo veterinární formulace obsahující kteroukoli z předcházejících látek.

Vynález také zahrnuje jakýkoli nový meziprodukt, který je zde popsán, například meziprodukty vzorců IIA, IIB, IVA, IVA, IXA a IXB.

Příklady provedení vynálezu

Syntézy sloučeniny tohoto vynálezu a meziprodukty pro použití v tomto vynálezu jsou znázorněny následujícími příklady provedení a přípravami.

^1H spektra nukleární magnetické rezonance (NMR) byla zaznamenávána za použití buď Varian Unity 300 nebo Varian Inova 400 spektrometru a byla ve všech případech konzistentní s navrhovanými strukturami. Charakteristické chemické posuny (δ) jsou uvedeny v ppm dolů od tetramethylsilanu za použití konvenčních zkratk pro označení hlavních píků: například s je singlet, d je dublet, t je triplet, q je kvartet, m je multiplet, b je široký.

Hmotnostní spektra (m/z) byla zaznamenána za použití Fisons Instruments Trio hmotnostního spektrometru v termosprejovém ionizačním modu.

Teplota místnosti znamená 20 až 25 °C.

Příklad 1

Aminosulfonylace 1/2-alkylovaných-5-(2-alkoxyfenyl)-3-alkyl-1/2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-onů

Chlorsulfonová kyselina (30 mmol) byla přidána pomalu do ledem chlazeného vzorku buď N1- nebo N2-alkylovaného substrátu (3 mmol), načež následoval thionylchlorid (4,5 mmol), pak byla výsledná směs ponechána ohřát na teplotu místnosti a míchána po dobu 24 hodin. Reakční směs byla zchlazena ledem a pečlivě nalita do míchané vody s ledem, pak byla jímána sraženina a vysušena sáním, čímž se získal surový sulfonylchlorid, který měl dostatečnou čistotu pro použití přímo v následujícím N-sulfonylačním stupni.

Přebytek (obecně od 2 do 5 molárních ekvivalentů) 1-substituovaného piperazinu byl přidán po částech do míchané směsi sulfonylchloridu a ethanolu. Reakční směs byla míchána po dobu 20 hodin při teplotě místnosti a pak odpařena za sníženého tlaku. Zbytek byl rozdělen mezi ethylacetat a nasycený vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného, pak byla organická fáze oddělena a sloučena se třemi ethylacetatovými extrakty vodné fáze. Sloučené organické roztoky byly vysušeny (síran sodný) a odpařeny za sníženého tlaku, čímž se získal surový sulfonamid, který byl vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu.

V případech, kde se sulfonylchlorid nevysrážel na ledovodním zchlazení chlorsulfonační reakční směsi, byl výsledný vodný roztok zředěn stejným objemem ethanolu, ochlazen ledem a zpracován s vhodným piperazinovým derivátem, jak je popsáno výše.

Příklad 2

3-Ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-1-(pyridin-2-yl)methyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Získán jako bílá tuhá látka (40 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 16 a 1-ethylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalezeno:

C, 59,06; H, 6,19; N, 17,00. $C_{28}H_{35}N_7O_4S$ vyžaduje C, 59,45; H, 6,24; N, 17,33%. $\delta(CDCl_3)$: 1,02 (3H,t), 1,18 (3H,t), 1,42 (3H,t), 2,02 (2H,m), 2,40 (2H,q), 2,54 (4H,m), 3,02 (2H,q), 3,12 (4H,m), 4,25 (2H,t), 5,93 (2H,s), 7,00 (1H,d), 7,17 (2H,m), 7,60 (1H,m), 7,84 (1H,d), 8,58 (1H,d), 8,88 (1H,s), 10,92 (1H,s). LRMS: m/z 566 (M+1)⁺.

Příklad 3

5-[5-(4-Methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-1-(pyridin-2-yl)methyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-7-on

Získán jako bílá tuhá látka (62 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 17 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1. Nalezeno: C, 59,51, H, 6,42, N, 16,67.

$C_{28}H_{35}N_7O_4S$ vyžaduje C, 59,45, H, 6,24, N, 17,33 %.

δ ($CDCl_3$): 0,98 (3H,t), 1,18 (3H,t), 1,87 (2H,m), 2,02 (2H,m), 2,28 (3H,s), 2,50 (4H,m), 2,96 (2H,t), 3,14 (4H,m), 4,25 (2H,t), 5,92 (2H,s), 6,98 (1H,d), 7,16 (2H,m), 7,60 (1H,m), 7,84 (1H,d), 8,57 (1H,d), 8,88 (1H,s), 10,90 (1H,s). LRMS: m/z 566 (M+1)⁺.

Příklad 4

5-{5-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-ylsulfonyl]-2-n-propoxyfenyl}-3-n-propyl-1-(pyridin-2-yl)methyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Získán jako bílá pěna (12 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 17 a 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu pomocí postupu z příkladu 1.

Nalezeno: C, 58,18; H, 6,25; N, 15,81. $C_{29}H_{37}N_7O_5S$ vyžad. C, 58,47; H, 6,26; N, 16,46%. δ ($CDCl_3$): 1,00 (3H,t), 1,18 (3H,t), 1,88 (2H,m), 2,04 (2H,m), 2,30 (1H,s), 2,58 (2H,m), 2,66 (4H,m), 2,98 (2H,t), 3,13 (4H,m), 3,58 (2H,t), 4,28 (2H,t), 5,96 (2H,s), 7,00 (1H,d), 7,18 (2H,m), 7,60 (1H,m), 7,86 (1H,d), 8,58 (1H,d), 8,90 (1H,s), 10,94 (1H,s). LRMS: m/z 596 (M+1)⁺.

Příklad 5A

3-Ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxy-fenyl]2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-7-on

(a) Získán jako bílá tuhá látka (30 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 18 a 1-ethylpiperazinu pomocí postupu z příkl.1.

Nalez.: C, 58,92; H, 6,34; N, 17,03. $C_{28}H_{35}N_7O_4S$ vyžad. C, 59,45; H, 6,24; N, 17,33%. δ ($CDCl_3$): 1,02 (3H,t), 1,14 (3H,t), 1,30 (3H,t), 2,02 (2H,m), 2,40 (2H,q), 2,52 (4H,m), 3,04 (2H,q), 3,08 (4H,m), 4,23 (2H,t), 5,68 (2H,s), 7,08 (1H,d), 7,15 (1H,d), 7,20 (1H,m), 7,62 (1H,m), 7,82 (1H,d), 8,58 (1H,d), 8,78 (1H,s), 10,60 (1H,s). LRMS: m/z 566 (M+1)⁺.

(b) Míchaná směs nadepsané sloučeniny z přípravy 136 (385,1g, 0,66 mol) a n-propanolu (1932 ml) byla míchána za sníženého tlaku, dokud se přibližně polovina objemu (990 ml) n-propanolu neodstranila, pak byla ochlazená na asi 37 °C pod dusíkem. Byl přidán t-butoxid draselný (222,2 g, 1,98 mol) po částech během 15 minut a reakční směs byla zahřívána pod refluxem po dobu 26 hodin, ponechána ochladit, upravena vodou (1932 ml) a zfiltrována. pH filtrátu bylo nastaveno na 7,5 pomocí 1M chlorovodíkové kyseliny (1840 ml), pak byla tuhá sraženina granulována po dobu 30 minut, jímána, promyta vodou a vysušena, čímž se získala nadepsaná sloučenina (275,2 g, 73,7 %) jako bílá tuhá látka. δ ($DMSO-d_6$): 0,92 (6H,m), 1,19 (3H,t), 1,72 (2H,m), 2,25 (2H,q), 2,39 (4H,m), 2,88 (4H,m), 2,96 (2H,q), 4,11 (2H,t), 5,68 (2H,s), 7,21 (1H,d), 7,34 (3H,m), 7,80 (2H,m), 7,87 (1H,s), 8,51 (1H,d), 11,72 (1H,s). LRMS: m/z 566 (M+1)⁺.

Příklad 5B

3-Ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-sulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-2-(pyridin-2-ylmethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on-citrat

Míchaná směs nadepsané sloučeniny z příkladu 5A (15,0g, 26,5 mmol) a acetonu (150 ml) byla zahřívána pod refluxem a pak zfiltrována. Do míchaného filtrátu byl přidán roztok kyseliny citronové (filtrovaný) (5,10 g, 26,5 mmol) ve směsi acetonu (75 ml) a vody (7,5 ml), pak byla reakční směs zahřívána pod refluxem po dobu 75 minut a ponechána ochladit.

Výsledná suspenze byla granulována po dobu 1 hodiny a zfiltrována, pak byla takto získaná tuhá látka promyta acetonem (20ml) a vysušena při 45 °C, čímž se získala nadepsaná sloučenina (18,33 g, 91 %) jako bílá tuhá látka, t.t. 185°C.

Nalez. C, 53,84;

H, 5,71; N, 12,89. $C_{28}H_{35}N_7O_4S$; $C_6H_8O_7$ vyžad. C, 53,89; H, 5,72; N, 12,94. δ (DMSO- d_6): 0,95 (6H,m), 1,20 (3H,t), 1,72 (2H,m), 2,40-2,73 (10H,m), 2,96 (4H,m), 4,11 (2H,t), 5,68 (2H,s), 7,21 (1H,d), 7,34 (2H,m), 7,82 (3H,m), 8,51 (1H,d), 11,72 (1H,s).

Příklad 6

5-[5-(4-Methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Získán jako bílá tuhá látka (53 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 20 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez. C,

58,96; H, 6,23; N, 17,03. $C_{28}H_{35}N_7O_4S$ vyžad. C, 59,45; H, 6,24; N, 17,33%. δ (CDCl₃): 0,96 (3H,t), 1,16 (3H,t), 1,76 (2H,m), 2,04 (2H,m), 2,26 (3H,s), 2,50 (4H,m), 2,98 (2H,t), 3,10 (4H,m), 4,25 (2H,t), 5,66 (2H,s), 7,06 (1H,d), 7,15 (1H,d), 7,22 (1H,m), 7,64 (1H,m), 7,83 (1H,d), 8,58 (1H,d), 8,78 (1H,s), 10,60 (1H,s). LRMS: m/z 566 (M+1)⁺.

Příklad 7

5-{5-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-ylsulfonyl]-2-n-propoxy-fenyl}-3-n-propyl-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá pěna (30 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 20 a 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez. C, 57,84; H, 6,44; N, 15,99. $C_{29}H_{37}N_7O_5S$; 0,10 CH_2Cl_2 vyžad. C, 57,85; H, 6,21; N, 16,23%. δ ($CDCl_3$): 0,95 (3H,t), 1,17 (3H,t), 1,75 (2H,m), 2,04 (2H,m), 2,28 (1H,s), 2,54 (2H,t), 2,60 (4H,m), 2,98 (2H,t), 3,10 (4H,m), 3,58 (2H,m), 4,25 (2H,t), 5,68 (2H,s), 7,07 (1H,d), 7,17 (1H,d), 7,20 (1H,m), 7,62 (1H,m), 7,83 (1H,d), 8,58 (1H,d), 8,78 (1H,s), 10,62 (1H,s). LRMS: m/z 596 (M+1)⁺.

Příklad 8

3-Ethyl-5-[5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxy-fenyl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (35 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 18 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez. C, 58,24; H, 6,06; N, 17,53. $C_{27}H_{33}N_7O_4S$ vyžad. C, 58,79; H, 5,99; N, 17,78%. δ ($CDCl_3$): 1,12 (3H,t), 1,26 (3H,t), 1,99 (2H,m), 2,24 (3H,s), 2,45 (4H,m), 2,98 (2H,q), 3,06 (4H,m), 4,20 (2H,t), 5,65 (2H,s), 7,04 (1H,d), 7,12 (1H,d), 7,18 (1H,m), 7,60 (1H,m), 7,78 (1H,d), 8,54 (1H,d), 8,74 (1H,s), 10,57 (1H,s). LRMS: m/z 552 (M+1)⁺.

Příklad 9

3-Ethyl-5-{5-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-ylsulfonyl]-2-n-propoxyfenyl}-2-(pyridin-1-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (30 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 18 a 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu pomocí postupu z příkladu 1.

Nalez. C, 56,11; H, 6,10; N, 16,15. $C_{28}H_{35}N_7O_5S \cdot H_2O$ vyžad. C, 56,08; H, 6,22; N, 16,35%. δ ($CDCl_3$): 1,12 (3H,t), 1,30 (3H,t), 2,00 (2H,m), 2,26 (1H,s), 2,52 (2H,t), 2,57 (4H,m), 3,00 (2H,q), 3,06 (4H,m), 3,54 (2H,m), 4,20 (2H,t), 5,64 (2H,s), 7,04 (1H,d), 7,13 (1H,d), 7,58 (1H,m), 7,78 (1H,m), 8,53 (1H,d), 8,76 (1H,s), 10,58 (1H,s). LRMS: m/z 582 (M+1)⁺.

Příklad 10

5-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]-3-n-propyl-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá pěna (32 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 19 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez. C, 57,82; H, 6,08; N, 17,19%. $C_{27}H_{33}N_7O_4S \cdot 0,20 CH_2Cl_2$ vyžad. C, 57,45; H, 5,92; N, 17,24%. δ ($CDCl_3$): 0,95 (3H,t), 1,65 (3H,t), 1,77 (2H,m), 2,28 (3H,s), 2,50 (4H,m), 2,98 (2H,t), 3,10 (4H,m), 4,38 (2H,q), 5,68 (2H,s), 7,08 (1H,d), 7,15 (1H,d), 7,23 (1H,m), 7,64 (1H,m), 7,84 (1H,d), 8,58 (1H,d), 8,80 (1H,s), 10,62 (1H,s). LRMS: m/z 552 (M+1)⁺.

Příklad 11

5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]-3-n-propyl-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (35 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 19 a 1-ethylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez.: C, 58,93;

H, 6,24; N, 17,09. $C_{28}H_{35}N_7O_4S$ vyžad. C, 59,45; H, 6,24; N, 17,33%. δ ($CDCl_3$): 0,90 (3H,t), 0,98 (3H,t), 1,60 (2H,m), 1,72 (2H,m), 2,36 (2H,q), 2,50 (4H,m), 2,94 (2H,t), 3,06 (4H,m), 4,34 (2H,q), 5,65 (2H,s), 7,05 (1H,d), 7,10 (1H,d), 7,18 (1H,m), 7,58 (1H,m), 7,80 (1H,d), 8,54 (1H,d), 8,76 (1H,s), 10,58 (1H,s). LRMS: m/z 566 (M+1)⁺.

Příklad 12

5-[5-(4-Ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá pěna (42 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 20 a 1-ethylpiperazinu za použití postupu z př.1.

Nalez. C, 59,46; H, 6,44; N, 16,53. $C_{29}H_{37}N_7O_4S \cdot 0,35 H_2O$ vyžad. C, 59,44; H, 6,48; N, 16,73%. δ ($CDCl_3$): 0,94 (3H,t), 1,03 (3H,t), 1,18 (3H,t), 1,76 (2H,m), 2,04 (2H,m), 2,41 (2H,q), 2,53 (4H,m), 3,00 (2H,t), 3,12 (4H,m), 4,25 (2H,t), 5,67 (2H,s), 7,08 (1H,d), 7,15 (1H,d), 7,23 (1H,m), 7,63 (1H,m), 7,83 (1H,d), 8,58 (1H,d), 8,79 (1H,s), 10,60 (1H,s). LRMS: m/z 580 (M+1)⁺.

Příklad 13

5-[5-(4-Ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-2-(pyridin-3-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá pěna (39 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 21 a 1-ethylpiperazinu za použití postupu z př.1.

Nalez. C, 59,25; H, 6,47; N, 16,73. $C_{29}H_{37}N_7O_4S \cdot 0,25 CH_2Cl_2$ vyžad. C, 59,65; H, 6,40; N, 16,79%. δ ($CDCl_3$): 0,92 (3H,t), 0,98 (3H,t), 1,14 (3H,t), 1,74 (2H,m), 2,00 (2H,m), 2,37 (2H,q), 2,50 (4H,m), 2,88 (2H,t), 3,05 (4H,m), 4,20 (2H,t), 5,54 (2H,s), 7,10 (1H,d), 7,22 (1H,m), 7,53 (1H,d), 7,79 (1H,d), 8,54 (2H,m), 8,74 (1H,s), 10,58 (1H,s). LRMS: m/z 580 (M+1)⁺.

Příklad 14

3-Ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-
2-(pyridazin-3-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyri-
midin-7-on

Byl získán jako tuhá látka (40 %) z nadepsané slouče-
niny z přípravy 29 a 1-ethylpiperazinu za použití postupu z
příkladu 1.

Nalez. C, 55,73; H,

6,07; N, 18,93. $C_{27}H_{34}N_8O_4S \cdot 0,75 H_2O$ vyžad. C, 55,89; H, 6,17; N,
19,31%. δ ($CDCl_3$): 1,10 (3H,t), 1,15 (3H,t), 1,34 (3H,t), 2,04 (2H,m), 2,40
(2H,q), 2,50 (4H,m), 3,08 (6H,m), 4,24 (2H,t), 5,88 (2H,s), 7,15 (1H,d), 7,46
(2H,m), 7,82 (1H,d), 8,76 (1H,s), 9,15 (1H,d), 10,60 (1H,s). LRMS: m/z 567
(M+1)⁺.

Příklad 15

5-[5-(4-Ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfnyl]-
3-n-propyl-2-(pyridazin-3-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo-
[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (32 %) z nadepsané slou-
čeniny z přípravy 30 a 1-ethylpiperazinu za použití postupu
z příkladu 1.

Nalez. C, 57,61;

H, 6,11; N, 19,10. $C_{28}H_{36}N_8O_4S$ vyžad. C, 57,91; H, 6,25; N, 19,30%. δ
($CDCl_3$): 0,92 (3H,t), 0,98 (3H,t), 1,12 (3H,t), 1,75 (2H,m), 2,00 (2H,m), 2,37
(2H,q), 2,48 (4H,m), 3,00 (2H,t), 3,05 (4H,m), 4,20 (2H,t), 5,87 (2H,s), 7,12
(1H,d), 7,42 (1H,m), 7,46 (1H,d), 7,80 (1H,d), 8,74 (1H,s), 9,12 (1H,d), 10,62
(1H,s). LRMS: m/z 581 (M+1)⁺.

Příklad 16

5-[5-(4-Ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)2-n-propoxyfenyl]-3-n-
propyl-2-(pyridazin-4-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo-
[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako světlehnědá tuhá látka (20 %) z nade-
psané sloučeniny z přípravy 31 a 1-ethylpiperazinu pomocí
postupu z příkladu 1.

δ (CDCl_3): 1,01 (6H,m), 1,18 (3H,t), 1,87 (2H,m), 2,04 (2H,m), 2,41 (2H,q), 2,55 (4H,m), 2,95 (2H,t), 3,12 (4H,m), 4,26 (2H,t), 5,80 (2H,s), 7,15 (1H,d), 7,40 (1H,d), 7,86 (1H,d), 8,85 (1H,s), 9,14 (1H,d), 9,20 (1H,s), 10,99 (1H,s).
LRMS: m/z 581 ($M+1$)⁺.

Příklad 17

5-[5-(4-Ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-2-(pyrimidin-4-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-7-on

Byl získán jako pěna (58 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 32 a 1-ethylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez. C, 57,31;

H, 6,21; N, 18,98. $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}$ vyžad. C, 57,91; H, 6,25; N, 19,30%. δ (CDCl_3): 0,92 (3H,t), 0,97 (3H,t), 1,12 (3H,t), 1,73 (2H,m), 2,00 (2H,m), 2,38 (2H,q), 2,59 (4H,m), 2,92 (2H,t), 3,04 (4H,m), 4,20 (2H,t), 5,60 (2H,s), 6,96 (1H,d), 7,12 (1H,d), 7,80 (1H,d), 8,64 (1H,d), 8,75 (1H,s), 10,63 (1H,s).
LRMS: m/z 581 ($M+1$)⁺.

Příklad 18

5-[5-(4-Ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-2-(pyrimidin-5-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako krémová pěna (44 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 34 a 1-ethylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez. C, 57,00; H, 6,20; N, 18,42. $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}$; 0,15 CH_2Cl_2 vyžad. C, 56,98; H, 6,17; N, 18,88%. δ (CDCl_3): 0,99 (6H,m), 1,11 (3H,t), 1,78 (2H,m), 2,00 (2H,m), 2,37 (2H,q), 2,50 (4H,m), 2,94 (2H,m), 3,05 (4H,m), 4,21 (2H,t), 5,51 (2H,s), 7,10 (1H,d), 7,80 (1H,d), 8,64 (2H,s), 8,75 (1H,s), 9,15 (1H,s), 10,64 (1H,s). LRMS: m/z 581 ($M+1$)⁺.

Příklad 19

3-Ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-2-(piperazin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bělavá pěna (47 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 35 a 2-ethylpiperazinu za použití postupu z příkl.1.

δ (CDCl₃): 1,01 (3H,t), 1,15 (3H,t), 1,37 (3H,t), 2,02 (2H,m), 2,39 (2H,q), 2,50 (4H,m), 3,08 (6H,m), 4,24 (2H,t), 5,70 (2H,s), 7,15 (1H,d), 7,82 (1H,d), 8,52 (3H,m), 8,78 (1H,s), 10,60 (1H,s). LRMS: m/z 567 (M+1)⁺.

Příklad 20

5-[5-(4-Ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-2-(pyrazin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (37 %) z nadeps. sloučeniny z přípravy 36 a 1-ethylpiperazinu za použití postupu z příkl.1.

Nalez.: C, 56,80;

H, 6,11; N, 18,84. C₂₈H₃₆N₈O₄S; 0,80 H₂O vyžad. C, 56,51; H, 6,37; N, 18,83%. δ (CDCl₃): 0,99 (6H,m), 1,10 (3H,t), 1,78 (2H,m), 2,00 (2H,m), 2,38 (2H,q), 2,48 (4H,m), 3,00 (2H,t), 3,05 (4H,m), 4,22 (2H,t), 5,68 (2H,s), 7,14 (1H,d), 7,80 (1H,d), 8,47 (1H,s), 8,50 (2H,s), 8,74 (1H,s), 10,62 (1H,s). LRMS: 581 (M+1)⁺.

Příklad 21

5-[2-Methoxy-5-(4-methylpiperazin-2-ylsulfonyl)fenyl]-3-n-propyl-1-(pyridin-2-yl)methyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá krystalická tuhá látka (15%) z nadepsané sloučeniny z přípravy 41 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez. C, 57,93; H, 5,75; N, 18,00. $C_{26}H_{31}N_7O_4S$ vyžad. C, 58,10; H, 5,77; N, 18,25%. δ ($CDCl_3$): 1,00 (3H,t), 1,87 (2H,m), 2,30 (3H,s), 2,50 (4H,m),

2,98 (2H,m), 3,12 (4H,m), 4,12 (3H,s), 5,96 (2H,s), 7,00 (1H,d), 7,18 (2H,m), 7,60 (1H,m), 7,88 (1H,d), 8,58 (1H,d), 8,85 (1H,s), 10,68 (1H,s). LRMS: m/z 538 ($M+1$)⁺.

Příklad 22

5-[5-(4-Ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-1-(3-methoxypyridin-2-yl)methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (27 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 47 a 1-ethylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez.: C, 58,83;

H, 6,48; N, 15,76. $C_{30}H_{39}N_7O_5S$ vyžad. C, 59,09; H, 6,45; N, 16,08%. δ ($CDCl_3$): 1,00 (6H,m), 1,18 (3H,t), 1,87 (2H,m), 2,02 (2H,m), 2,40 (2H,q), 2,56 (4H,m), 2,96 (2H,t), 3,13 (4H,m), 3,84 (3H,s), 4,24 (2H,t), 5,98 (2H,s), 7,14 (3H,m), 7,83 (1H,d), 8,02 (1H,d), 8,87 (1H,s), 10,80 (1H,s). LRMS: m/z 610 ($M+1$)⁺.

Příklad 23

1-(6-Aminopyridin-2-yl)methyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (44 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 50 a 1-ethylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez. C, 58,31;

H, 6,45; N, 18,52. $C_{29}H_{38}N_8O_4S$ vyžad. C, 58,57; H, 6,44; N, 18,84%. δ
 (CDCl₃): 1,02 (6H,m), 1,17 (3H,t), 1,88 (2H,m), 2,05 (2H,m), 2,42 (2H,q), 2,56
 (4H,m), 2,98 (2H,t), 3,14 (4H,m), 4,25 (2H,t), 4,40 (2H,s), 5,74 (2H,s), 6,25
 (1H,d), 6,35 (1H,d), 7,15 (1H,d), 7,34 (1H,d), 7,85 (1H,d), 8,88 (1H,s), 10,88
 (1H,s). LRMS: m/z 595 (M+1)⁺.

Příklad 24

1-(1-Methylimidazol-2-yl)methyl-5-[5-(4-methylpiperazin-1-yl-sulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá pěna (36 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 51 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

δ (CDCl₃): 0,98 (3H,t), 1,18 (3H,t), 1,84 (2H,m), 2,04 (2H,m), 2,27 (3H,s), 2,50
 (4H,m), 2,82 (2H,t), 3,10 (4H,m), 3,76 (3H,s), 4,24 (2H,t), 5,90 (2H,s), 6,84
 (1H,s), 6,99 (1H,s), 7,16 (1H,d), 7,84 (1H,d), 8,84 (1H,s), 10,94 (1H,s).
 LRMS: m/z 569 (M+1)⁺.

Příklad 25

5-{5-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-ylsulfonyl]-2-n-propoxyfenyl}-1-(1-methylimidazol-2-yl)methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-On

Byl získán jako bílá tuhá látka (55 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 51 a 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu za použití postupu z příkladu 1.

δ (CDCl₃): 1,00 (3H,t), 1,18 (3H,t), 1,66 (1H,s), 1,84 (2H,m), 2,06 (2H,m), 2,55
 (2H,t), 2,62 (4H,m), 2,92 (2H,t), 3,12 (4H,m), 3,58 (2H,m), 3,77 (3H,s), 4,88
 (2H,t), 5,90 (2H,s), 6,85 (1H,s), 7,00 (1H,s), 7,18 (1H,d), 7,85 (1H,d), 8,80
 (1H,s). LRMS: m/z 599 (M+1)⁺.

Příklad 26

5-[5-(4-Ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-1-(1-methylimidazol-2-yl)methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá pěna (66 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 51 a 1-ethylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez. C, 57,48; H, 6,60; N, 18,70. $C_{28}H_{38}N_8O_4S$ vyžad. C, 57,71; H, 6,57; N, 19,23%. δ ($CDCl_3$): 1,00 (6H,m), 1,20 (3H,t), 1,84 (2H,m), 2,05 (2H,m), 2,40 (2H,q), 2,54 (4H,m), 2,92 (2H,t), 3,10 (4H,m), 3,76 (3H,s), 4,26 (2H,t), 5,90 (2H,s), 6,86 (1H,s), 7,00 (1H,s), 7,16 (1H,d), 7,84 (1H,d), 8,84 (1H,s), 10,90 (1H,s). LRMS: m/z 583 ($M+1$)⁺.

Příklad 27

1-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)methyl-5-[5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (83 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 53 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez. C, 57,02; H, 6,30; N, 16,28. $C_{28}H_{37}N_7O_5S \cdot 0.30 H_2O$ vyžad. C, 56,99; H, 6,59; N, 16,61%. δ ($CDCl_3$): 1,00 (3H,t), 1,17 (3H,t), 1,83 (2H,m), 2,04 (2H,m), 2,25 (3H,s), 2,32 (3H,s), 2,50 (7H,m), 2,90 (2H,t), 3,09 (4H,m), 4,25 (2H,t), 5,52 (2H,s), 7,14 (1H,d), 7,83 (1H,d), 8,84 (1H,s), 10,86 (1H,s). LRMS: m/z 584 ($M+1$)⁺.

Příklad 28

5-{5-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-ylsulfonyl]-2-n-propoxyfenyl}-1-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá pěna (57 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 53 a 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez. C, 56,33; H, 6,42; N, 15,69. $C_{29}H_{39}N_7O_6S$ vyžad. C, 56,75; H, 6,41; N, 15,98%. δ ($CDCl_3$): 1,01 (3H,t), 1,20 (3H,t), 1,86 (2H,m), 2,06 (2H,m), 2,28 (1H,s), 2,36 (3H,s), 2,52 (3H,s), 2,56 (2H,t), 2,62 (4H,m), 2,92 (2H,t), 3,10 (4H,m), 3,58 (2H,m), 4,28 (2H,t), 5,55 (2H,s), 7,18 (1H,d), 7,86 (1H,d), 8,85 (1H,s), 10,88 (1H,s). LRMS: m/z 614 ($M+1$)⁺.

Příklad 29

5-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]-3-methyl-1-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)methyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo-[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (88 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 54 a 1-piperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez. C, 54,33; H, 5,72; N, 17,74. $C_{25}H_{31}N_7O_5S$; 0,10 CH_2Cl_2 vyžad. C, 54,80; H, 5,72; N, 17,82%. δ ($CDCl_3$): 1,65 (3H,t), 2,27 (3H,s), 2,32 (3H,s), 2,50 (10H,m), 3,12 (4H,m), 4,38 (2H,q), 5,52 (2H,s), 7,16 (1H,d), 7,84 (1H,d), 8,88 (1H,s), 10,85 (1H,s). LRMS: m/z 542 ($M+1$)⁺.

Příklad 30

5-[5-(4-Methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-1-(2-methylthiazol-4-yl)-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo-[4,3-d]pyrimidin-7-on

Získán jako bílá pěna (61 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 56 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z př.1.

Nalez. C, 55,51; H, 6,12; N, 16,28. $C_{27}H_{35}N_7O_4S_2$ vyžad. C, 55,36; H, 6,02; N, 16,74%. δ ($CDCl_3$): 1,00 (3H,t), 1,18 (3H,t), 1,86 (2H,m), 2,04 (2H,m), 2,28 (3H,s), 2,50 (4H,m), 2,68 (3H,s), 2,97 (2H,t), 3,12 (4H,m), 4,26 (2H,t), 5,88 (2H,s), 6,88 (1H,s), 7,17 (1H,d), 7,84 (1H,d), 8,88 (1H,s), 10,90 (1H,s). LRMS: m/z 586 ($M+1$)⁺.

Příklad 31

5-[5-(4-Methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-1-(1-methyl-1,2,4-triazol-5-yl)methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (49 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 59 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez. : C,

54,96; H, 6,38; N, 21,17. $C_{26}H_{35}N_9O_4S$ vyžad. C, 54,82; H, 6,19; N, 22,13%. δ ($CDCl_3$): 1,01 (3H,t), 1,20 (3H,t), 1,86 (2H,m), 2,06 (2H,m), 2,30 (3H,s), 2,50 (4H,m), 2,94 (2H,t), 3,12 (4H,m), 4,01 (3H,s), 4,27 (2H,t), 5,97 (2H,s), 7,16 (1H,d), 7,84 (1H,s), 7,86 (1H,d), 8,85 (1H,s), 10,96 (1H,s).

LRMS: m/z 570 (M+1)⁺.

Příklad 32

5-{5-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-ylsulfonyl]-2-n-propoxyfenyl}-1-(1-methyl-1,2,4-triazol-5-yl)methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá pěna (62 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 59 a 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez. C, 52,96; H, 6,40; N, 20,14. $C_{27}H_{37}N_9O_5S$; 0,70 H_2O vyžad. C, 52,96; H, 6,32; N, 20,59%. δ ($CDCl_3$): 1,00 (3H,t), 1,20 (3H,t), 1,85 (2H,m), 2,06 (2H,m), 2,30 (1H,s), 2,55 (2H,t), 2,61 (4H,m), 2,94 (2H,t), 3,12 (4H,m), 3,58 (2H,m), 4,00 (3H,s), 4,30 (2H,t), 5,97 (2H,s), 7,18 (1H,d), 7,82 (1H,s), 7,85 (1H,d), 8,85 (1H,s), 10,98 (1H,s). LRMS: m/z 600 (M+1)⁺.

Příklad 33

5-[5-(4-Ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-1-(1-methyl-1,2,4-triazol-5-yl)methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (40 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 59 a 1-ethylpiperaznu pomocí postupu z př.1.

Nález. C, 55,31;

H, 6,60; N, 21,09. $C_{27}H_{37}N_9O_4S$ vyžad. C, 55,56; H, 6,39; N, 21,60%. δ ($CDCl_3$): 1,02 (6H,m), 1,18 (3H,t), 1,86 (2H,m), 2,06 (2H,m), 2,41 (2H,q), 2,55 (4H,m), 2,94 (2H,t), 3,10 (4H,m), 4,00 (3H,s), 4,26 (2H,t), 5,97 (2H,s), 7,16 (1H,d), 7,83 (1H,s), 7,85 (1H,d), 8,84 (1H,s), 10,96 (1H,s). LRMS: m/z 584 (M+1)⁺.

Příklad 34

5-{5-[4-(2-Methoxyethyl)piperazin-1-ylsulfonyl]-2-n-propoxyfenyl}-1-(1-methyl-1,2,4-triazol-5-yl)methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (43 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 59 a 1-(2-methoxyethyl)piperazinu za použití postupu z příkladu 1.

δ ($CDCl_3$): 1,00 (3H,t), 1,20 (3H,t), 1,86 (2H,m), 2,06 (2H,m), 2,57 (6H,m), 2,92 (2H,t), 3,12 (4H,m), 3,30 (3H,s), 3,44 (2H,t), 4,00 (3H,s), 4,28 (2H,t), 5,98 (2H,s), 7,16 (1H,d), 7,83 (1H,s), 7,85 (1H,d), 8,86 (1H,s), 10,95 (1H,s). LRMS: m/z 614 (M+1)⁺.

Příklad 35

1-[1-(2-Methoxyethyl)-1,2,4-triazol-5-yl]methyl-5-[5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá pěna (77 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 64 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z př.1.

δ ($CDCl_3$): 0,97 (3H,t), 1,16 (3H,t), 1,82 (2H,m), 2,00 (2H,m), 2,24 (3H,s), 2,46 (4H,m), 2,86 (2H,t), 3,25 (3H,s), 3,66 (2H,t), 4,22 (2H,t), 4,52 (2H,t), 5,97 (2H,s), 7,12 (1H,d), 7,80 (2H,m), 8,82 (1H,s), 10,86 (1H,s). LRMS: m/z 614 (M+1)⁺.

Příklad 36

5-[5-(4-Ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-1-[1-(2-methoxyethyl)-1,2,4-triazol-5-yl]methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá pěna (66 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 64 a 1-ethylpiperazinu za použití postupu z př.1. Nalez. C, 55,10; H, 6,62; N, 19,71. $C_{29}H_{41}N_9O_5S$ vyžad. C, 55,49; H, 6,58; N, 20,08%. δ ($CDCl_3$): 0,98 (6H,m), 1,15 (3H,t), 1,80 (2H,m), 2,00 (2H,m), 2,37 (2H,q), 2,50 (4H,m), 2,90 (2H,t), 3,08 (4H,m), 3,26 (3H,s), 3,68 (2H,t), 4,22 (2H,t), 4,62 (2H,t), 5,96 (2H,s), 7,12 (1H,d), 7,80 (2H,m), 8,82 (1H,s), 10,86 (1H,s). LRMS: m/z 628 ($M+1$)⁺.

Příklad 37

5-[5-(4-Ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-1-(4-methyl-1,2,4-triazol-3-yl)methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (43 %) z nadepsané sloučeniny z přípr.66 a 1-ethylpiperazinu za použití postupu z př.1. Nalez. C, 54,46; H, 6,31; N, 21,08. $C_{27}H_{37}N_9O_4S \cdot 0,60 H_2O$ vyžad. C, 54,54; H, 6,47; N, 21,20%. δ ($CDCl_3$): 1,00 (6H,m), 1,20 (3H,t), 1,84 (2H,m), 2,06 (2H,m), 2,40 (2H,q), 2,56 (4H,m), 2,92 (2H,t), 3,12 (4H,m), 3,76 (3H,s), 4,28 (2H,t), 6,04 (2H,s), 7,17 (1H,d), 7,86 (1H,d), 8,10 (1H,s), 8,86 (1H,s), 10,96 (1H,s). LRMS: m/z 584 ($M+1$)⁺.

Příklad 38

5-[5-(4-Methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-1-(4-methyl-1,2,4-triazol-3-yl)methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (51 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 66 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez. C,

53,07; H, 6,14; N, 20,48. $C_{26}H_{35}N_9O_4S$; 0,80 H_2O ; 0,10 CH_2Cl_2 ; 0,05 CH_3OH vyžad. C, 52,86; H, 6,30; N, 21,20%. δ ($CDCl_3$): 1,00 (3H,t), 1,20 (3H,t), 1,82 (2H,t), 2,06 (2H,m), 2,28 (3H,s), 2,50 (4H,m), 2,92 (2H,t), 3,10 (4H,m), 3,75 (3H,s), 4,27 (2H,t), 6,04 (2H,s), 7,16 (1H,d), 7,84 (1H,s), 7,86 (1H,d), 8,84 (1H,s), 10,96 (1H,s). LRMS: m/z 570 ($M+1$)⁺.

Příklad 39

5-{5-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-ylsulfonyl]-2-n-propoxyfenyl}-1-(4-methyl-1,2,4-triazol-3-yl)methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (37 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 66 a 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez. C, 53,49; H, 6,04; N, 21,50. $C_{27}H_{37}N_9O_5S$; 0,10 H_2O vyžad. C, 53,91; H, 6,23; N, 20,96%. δ ($CDCl_3$): 1,00 (3H,t), 1,20 (3H,t), 1,84 (2H,m), 2,06 (2H,m), 2,28 (1H,s), 2,56 (2H,t), 2,64 (4H,m), 2,92 (2H,t), 3,14 (4H,m), 3,58 (2H,m), 3,77 (3H,s), 4,28 (2H,t), 6,02 (2H,s), 7,18 (1H,d), 7,86 (1H,d), 8,10 (1H,s), 8,86 (1H,s), 10,98 (1H,s). LRMS: m/z 600 ($M+1$)⁺.

Příklad 40

5-[5-(4-Methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-1-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako tuhá látka (33 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 67 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z př.1.

δ ($CDCl_3$): 1,00 (3H,t), 1,18 (3H,t), 1,87 (2H,m), 2,04 (2H,m), 2,28 (3H,s), 2,50 (4H,m), 2,94 (2H,t), 3,12 (4H,m), 4,26 (2H,t), 6,02 (2H,s), 7,17 (1H,d), 7,85 (1H,d), 8,67 (1H,s), 8,88 (1H,s), 10,96 (1H,s). LRMS: m/z 557 ($M+1$)⁺.

Příklad 41

1-Benzyl-5-[2-ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Nadepsaná sloučenina z přípravy 86 (5,0 g, 8,8 mmol) byla přidána do míchaného roztoku t-butoxidu draselného (1,2 g, 10 mmol) v t-butanolu (75 ml) a výsledná směs byla zahřívána pod refluxem po dobu 20 hodin, ponechána ochladit a odpařena za sníženého tlaku. Zbytek byl rozdělen mezi ethylacetat (300 ml) a vodu (300 ml), pak byla oddělená vodná fáze extrahována ethylacetatem (3x150 ml).

Sloučené organické roztoky byly promyty postupně vodou (150 ml) a solným roztokem (150 ml), vysušeny (síran hořečnatý) a odpařeny za sníženého tlaku, čímž se získala bílá tuhá látka, jejíž tritací s etherem následovalo vysušení za vakuua a získala se nadepsaná sloučenina (4,29 g) jako jemné bílé krystaly.

Nalezeno: C, 60,84; H,

6,20; N, 15,08. $C_{28}H_{34}N_6O_4S$ vyžad. C, 61,08; H, 6,22; N, 15,26%. δ ($CDCl_3$): 1,01 (3H,t), 1,64 (3H,t), 1,88 (2H,m), 2,26 (3H,s), 2,48 (4H,m), 2,96 (2H,t), 3,12 (4H,m), 4,38 (2H,q), 5,78 (2H,s), 7,14 (1H,d), 7,26 (3H,m), 7,40 (2H,m), 7,82 (1H,d), 8,84 (1H,s), 10,80 (1H,s). LRMS: m/z 551 (M+1)⁺.

Příklad 42

1-Benzyl-5-[5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxy-fenyl]-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

60%ní hm/hm disperze hydridu sodného v minerálním oleji (160 mg, 4 mmol) byla přidána po částech do míchaného le-dem chlazeného propan-1-olu (20 ml). Když bylo skončeno šumění, byla přidána nadepsaná sloučenina z příkladu 41 (550 mg, 1 mmol) a výsledná směs byla zahřívána pod refluxem po dobu

96 hodin, pak byla ponechána zchladnout a odpařena za sníženého tlaku. Zbytek byl rozdělen mezi ethylacetat (50 ml) a vodu (50 ml), pak byla separovaná vodná fáze extrahována ethylacetatem (100 ml celkem).

Sloučené organické roztoky byly vysušeny (síran sodný) a odpařeny za sníženého tlaku, pak byl zbytek vyčištěn sloupčovou chromatografií na silikagelu za použití acetat:methanol:-0,880 vodný amoniak (95:5:0,5) jako eluentu, čímž se získala nadepsaná sloučenina (230 mg) jako bezbarvá pěna. Nalezeno:.

C, 61,65; H, 6,48; N, 14,53. $C_{29}H_{36}N_6O_4S$ vyžad. C, 61,68; H, 6,48; N, 14,88%. δ ($CDCl_3$): 0,98 (3H,t), 1,15 (3H,t), 1,83 (2H,m), 2,01 (2H,m), 2,24 (3H,s), 2,46 (4H,m), 2,92 (2H,t), 3,08 (4H,m), 4,22 (2H,t), 5,73 (2H,s), 7,12 (1H,d), 7,27 (3H,m), 7,36 (2H,m), 7,80 (1H,d), 8,82 (1H,s), 11,84 (1H,s).
LRMS: m/z 565 (M+1)⁺.

Příklad 43

1-(4-Chlorbenzyl)-5-[5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (75 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 87 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalezeno: C,

57,99; H, 5,94; N, 13,76. $C_{29}H_{35}ClN_6O_4S$ vyžad. C, 58,14; H, 5,89; N, 14,03%. δ ($CDCl_3$): 1,00 (3H,t), 1,19 (3H,t), 1,86 (2H,m), 2,06 (2H,m), 2,28 (3H,s), 2,48 (4H,m), 2,94 (2H,t), 3,08 (4H,m), 4,24 (2H,t), 5,72 (2H,s), 7,15 (1H,d), 7,26 (2H,d), 7,34 (2H,d), 7,82 (1H,d), 8,84 (1H,s), 10,90 (1H,s).
LRMS: m/z 599 (M+1)⁺.

Příklad 44

1-(4-Chlorbenzyl)-5-[2-ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-fenyl]-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá krystalická tuhá látka (27 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 88 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez. C, 57,43; H, 5,67; N, 14,30. $C_{28}H_{33}ClN_6O_4S$ vyžad. C, 57,47; H, 5,68; N, 14,36%. δ ($CDCl_3$): 1,00 (3H,t), 1,66 (3H,t), 1,84 (2H,m), 2,36 (3H,s), 2,60 (4H,m), 2,92 (2H,t), 3,18 (4H,m), 4,36 (2H,q), 5,72 (2H,s), 7,14 (1H,d), 7,24 (2H,d), 7,34 (2H,d), 7,82 (1H,d), 8,84 (1H,s), 10,86 (1H,s). LRMS: m/z 585 (M+1)⁺.

Příklad 45

1-(4-Chlorbenzyl)-5-[2-ethoxy-5-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-ylsulfonyl]fenyl]-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá krystalická tuhá látka (68 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 88 a 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu pomocí postupu z příkladu 1.

Nalezeno: C, 56,60; H, 5,71; N, 13,47. $C_{29}H_{35}ClN_6O_5$ Svyžad. C, 56,62; H, 5,73; N, 13,66%. δ ($CDCl_3$): 1,00 (3H,t), 1,64 (3H,t), 1,86 (2H,m), 2,72 (3H,m), 2,82 (4H,m), 2,92 (2H,t), 3,28 (4H,m), 3,70 (2H,m), 4,28 (2H,q), 5,72 (2H,s), 7,18 (1H,d), 7,26 (2H,d), 7,35 (2H,d), 7,82 (1H,d), 8,82 (1H,s), 10,88 (1H,s). LRMS: m/z 615 (M+1)⁺.

Příklad 46

1-(2-Kyanbenzyl)-5-[2-ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílý prášek (60 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 90 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez.: C, 60,42; H, 5,79; N, 16,85. $C_{29}H_{33}N_7O_4S$ vyžad. C, 60,50; H, 5,78; N, 17,03%. δ ($CDCl_3$): 1,00 (3H,t), 1,65 (3H,t), 1,90 (2H,m), 2,28 (3H,s), 2,52 (4H,m), 2,96 (2H,t), 3,15 (4H,m), 4,38 (2H,q), 6,04 (2H,s), 7,08 (1H,d), 7,16 (1H,d), 7,36 (1H,m), 7,68 (1H,d), 7,84 (1H,d), 8,90 (1H,s), 10,88 (1H,s). LRMS: m/z 576 (M+1)⁺.

Příklad 47

1-(2-Karbamoylbenzyl)-5-[2-ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-yl-sulfonyl)fenyl]-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-7-on

2M vodný roztok hydroxidu sodného (5 ml) byl přidán do míchaného roztoku nadepsané sloučeniny z příkladu 46 (200 mg, 0,35 mmol) v ethanolu (5 ml) a směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 3 hodin, pak odpařena za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn ve vodě (10 ml) a roztok extrahován ethylacetatem (50 ml celkem), pak byly organické extrakty vysušeny (síran sodný) a odpařeny za sníženého tlaku.

Vyčištění zbytku sloupcovou chromatografií s reverzní fází na polystyrenové pryskyřici (MCI gel), za použití elučního gradientu acetonitril:voda (10:90 až 40:60), poskytlo nadepsanou sloučeninu (72 mg) jako bílý prášek.

Nalezeno: C, 56,67; H, 5,79; N, 16,00. $C_{29}H_{35}N_7O_5S \cdot H_2O$ vyžaduje C, 56,94; H, 6,10; N, 16,03%. δ ($DMSO-d_6$): 0,94 (3H,t), 1,34 (3H,t), 1,77 (2H,m), 2,14 (3H,s), 2,38 (4H,m), 2,80 (2H,t), 2,92 (4H,m), 4,21 (2H,q), 5,98 (2H,s), 6,59 (1H,s), 7,36 (3H,m), 7,56 (2H,m), 7,82 (1H,d), 7,90 (1H,s), 8,00 (1H,s), 12,26 (1H,s).

Příklad 48

1-(4-Karbamoylbenzyl)-5-[2-ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-yl-sulfonyl)fenyl]-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (93 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 91 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalezeno: C,

58,17; H, 5,88; N, 16,28. $C_{29}H_{35}N_7O_5S$ vyžad. C, 58,67; H, 5,94; N, 16,51%. δ ($DMSO_{d6}$): 0,94 (3H,t), 1,35 (3H,t), 1,76 (2H,m), 2,15 (3H,s), 2,37 (4H,m), 2,80 (2H,t), 2,92 (4H,m), 4,21 (2H,q), 5,79 (2H,s), 7,30 (3H,m), 7,39 (1H,d), 7,84 (5H,m), 12,29 (1H,s). LRMS: m/z 594 ($M+1$)⁺.

Příklad 49

5-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]-1-(2-nitrobenzyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Získán jako bílý prášek (88 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 93 a 1-methylpiperazinu pomocí postupu z příkl.1.

Nalez.: C, 56,37; H, 6,14; N, 14,03. $C_{28}H_{33}N_7O_6S$; $CH_3CO_2CH(CH_3)_2$ vyžaduje

C, 56,80; H, 6,21; N, 14,05%. δ ($CDCl_3$): 1,00 (3H,t), 1,60 (3H,t), 1,88 (2H,m), 2,28 (3H,s), 2,52 (4H,m), 2,97 (2H,t), 3,10 (4H,m), 4,36 (2H,q), 6,24 (2H,s), 6,70 (1H,d), 7,14 (1H,d), 7,44 (2H,m), 7,84 (1H,d), 8,12 (1H,d), 8,86 (1H,s), 10,90 (1H,s). LRMS: m/z 596 ($M+1$)⁺.

Příklad 50

5-{5-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-ylsulfonyl]-2-n-propoxy-fenyl}-1-(2-nitrobenzyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá krystalická tuhá látka (76 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 94 a 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalezeno: C, 56,15; H, 5,83; N, 15,06. $C_{30}H_{37}N_7O_7S$ vyžad. C,

56,33; H, 5,83; N, 15,33%. δ ($CDCl_3$): 1,04 (3H,t), 1,17 (3H,t), 1,90 (2H,m), 2,04 (2H,m), 2,30 (1H,t), 2,57 (2H,t), 2,62 (4H,m), 2,98 (2H,t), 3,12 (4H,m), 3,58 (2H,m), 4,26 (2H,t), 6,24 (2H,s), 6,68 (1H,d), 7,18 (1H,d), 7,46 (2H,d), 7,86 (1H,d), 8,12 (1H,d), 8,90 (1H,s), 10,96 (1H,s). LRMS: m/z 640 ($M+1$)⁺.

Příklad 51

5-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]1-(4-nitrobenzyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bělavá tuhá látka (46 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 95 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez. C, 56,10; H, 5,55; N, 16,01. $C_{28}H_{33}N_7O_6S$ vyžad. C, 56,46; H, 5,58; N, 16,46%. δ ($CDCl_3$): 1,00 (3H,t), 1,66 (3H,t), 1,88 (2H,m), 2,40 (3H,s), 2,68 (4H,m), 2,96 (2H,t), 3,24 (4H,m), 4,37 (2H,q), 5,84 (2H,s), 7,16 (1H,d), 7,52 (2H,d), 7,82 (1H,d), 8,16 (1H,s), 8,18 (2H,d), 10,92 (1H,s).

Příklad 52

1-(2-Aminobenzyl)-5-[2-ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Raney niklový katalyzátor (300 mg) byl přidán do míchané suspenze nadepsané sloučeniny z příkladu 49 (240 mg, 0,4 mmol) v methanolu (40 ml) a směs byla hydrogenována při 345 kPa a 50 °C po dobu 20 hodin, pak byla ponechána zchladnout a zfiltrována. Filtrační vložka byla promyta methanolem (50 ml) a sloučené methanolové roztoky byly odpařeny za sníženého tlaku.

Zbytek byl vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití dichlormethan:methanol (95:5) jako eluentu načež následovala krystalizace z ethylacetatu, čímž se získala nadepsaná sloučenina (190mg) jako bílý prášek.

Nalez. C, 58,98; H, 6,20; N, 17,25. $C_{28}H_{35}N_7O_4S$ vyžad. C, 59,45; H, 6,24; N, 17,33%. δ ($CDCl_3$): 1,00 (3H,t), 1,64 (3H,t), 1,83 (2H,m), 2,27 (3H,s), 2,48 (4H,m), 2,92 (2H,t), 3,10 (4H,m), 4,39 (2H,q), 4,78 (2H,s), 5,69 (2H,s), 6,70 (2H,m), 7,12 (2H,m), 7,58 (1H,d), 7,82 (1H,d), 8,80 (1H,s), 10,85 (1H,s).

Příklad 53

1-(2-Aminobenzyl-5-{5-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-ylsulfonyl]-2-n-propoxyfenyl}-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá krystalická tuhá látka (54 %) z nadepsané sloučeniny z příkladu 50 za použití postupu z příkladu 52 s výjimkou, že byl použit ethylacetat:methanol (95:5) jako chromatografický eluent a ethanol jako krystalizační rozpouštědlo.

δ (CDCl₃): 1,01 (3H,t), 1,20 (3H,t), 1,84 (2H,m), 2,05 (2H,m), 2,30 (1H,s), 2,57 (2H,t), 2,60 (4H,m), 2,92 (2H,t), 3,10 (4H,m), 3,58 (2H,m), 4,26 (2H,t), 4,78 (2H,s), 5,68 (2H,s), 6,70 (2H,m), 7,08 (1H,m), 7,18 (1H,d), 7,57 (1H,d), 7,82 (1H,d), 8,81 (1H,s), 10,98 (1H,s). LRMS: m/z 610 (M+1)⁺.

Příklad 54

1-(4-Aminobenzyl)-5-[2-ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (88 %) z nadepsané sloučeniny z příkladu 51 za použití postupu z příkladu 52.

Nalezeno: C, 59,38; H, 6,28; N, 17,00.

C₂₈H₃₅N₇O₄S vyžad. C, 59,45; H, 6,24; N, 17,33%. δ (CDCl₃): 1,00 (3H,t), 1,65 (3H,t), 1,87 (2H,m), 2,28 (3H,s), 2,50 (4H,m), 2,92 (2H,t), 3,10 (4H,m), 3,61 (2H,s), 4,36 (2H,q), 5,62 (2H,s), 6,60 (2H,d), 7,13 (1H,d), 7,26 (2H,d), 7,82 (1H,d), 8,82 (1H,s), 10,83 (1H,s). LRMS: m/z 566 (M+1)⁺.

Příklad 55

5-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]-1-(2-methansulfonamidobenzyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Methansulfonylchlorid (31 μ l, 0,40 mmol) byl přidán do míchaného ledem chlazeného roztoku nadepsané sloučeniny z příkladu 52 (150 mg, 0,27 mmol) v pyridinu (3 ml) a směs míchána při teplotě místnosti po dobu 2 hodin, pak byla odpařena za sníženého tlaku. Zbytek byl zpracován s vodou (10 ml) a výsledná suspenze extrahována dichlormethanem (40 ml celkem).

Sloučené extrakty byly vysušeny (síran sodný) a odpařeny za sníženého tlaku, čímž se získal oranžový olej, který byl vyčištěn chromatografií na silikagelu za použití směsi acetat: methanol:0,880 vodný amoniak (94:5:1) jako eluentu, čímž se získala nadepsaná sloučenina (62 mg) jako bílá pěna. Nalez.: C, 54,03; H, 5,87; N, 14,70. $C_{29}H_{37}N_7O_6S_2$ vyžad. C, 54,10; H, 5,79; N, 15,23%. δ ($CDCl_3$): 1,02 (3H,t), 1,66 (3H,t), 1,90 (2H,m), 2,28 (3H,s), 2,50 (4H,m), 2,96 (2H,t), 3,10 (7H,m), 4,39 (2H,q), 5,79 (2H,s), 7,18 (2H,m), 7,36 (1H,m), 7,60 (1H,d), 7,72 (1H,d), 7,83 (1H,d), 8,80 (1H,s), 9,68 (1H,s), 10,95 (1H,s). LRMS: m/z 644 (M+1)⁺.

Příklad 56

5-{5-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-ylsulfonyl]-2-n-propoxy-fenyl}-1-(2-methynsulfonamidobenzyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

1M roztok tetra-n-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (0,27 ml, 0,27 mmol) byl přidán do míchaného roztoku nadepsané sloučeniny z přípravy 98 (145 mg, 0,18 mmol) v tetrahydrofuranu (3 ml). Po dalších 20 hodinách při teplotě místnosti byla přidána voda (5 ml) a výsledná směs extrahována ethylacetatem (celkem 20 ml).

Sloučené extrakty byly vysušeny (síran sodný) a odpařeny za sníženého tlaku, čímž se získal žlutý olej, který byl vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetat:methanol:0,880 vodný amoniak (94:5:1) jako eluentu, načež následovala krystalizace z ethylacetatu, čímž se získala nadepsaná sloučenina (83 mg) jako bílá tuhá látka.

Nalezeno: C, 53,89; H, 6,00; N, 14,09. $C_{31}H_{41}N_7O_7S_2$ vyžaduje C 54,13; H, 6,01; N, 14,25%. δ ($CDCl_3$): 1,02 (3H,t), 1,20 (3H,t), 1,90 (2H,m), 2,06 (2H,m), 2,28 (1H,s), 2,56 (2H,m), 2,60 (4H,m), 2,96 (2H,t), 3,10 (7H,m), 3,57 (2H,m), 4,28 (2H,t), 5,79 (2H,s), 7,18 (2H,m), 7,36 (1H,m), 7,60 (1H,d), 7,70 (1H,d), 7,84 (1H,d), 8,82 (1H,s), 9,68 (1H,s), 10,99 (1H,s).

Příklad 57

5-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]-1-(4-methansulfonamidobenzyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo-[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (64 %) z nadepsané sloučeniny z příkladu 54 za použití postupu z příkladu 55.

Nalez.: C, 51,10; H, 6,01; N, 13,85.

$C_{29}H_{37}N_7O_6S_2 \cdot 2H_2O$ vyžad. C, 51,23; H, 6,08; N, 14,42%. δ ($CDCl_3$): 1,00 (3H,t), 1,62 (3H,t), 1,86 (2H,m), 2,28 (3H,s), 2,50 (4H,m), 2,94 (5H,m), 3,12 (4H,m), 4,36 (2H,q), 5,62 (2H,s), 7,15 (4H,m), 7,38 (2H,d), 7,82 (1H,d), 8,75 (1H,s), 10,94 (1H,s). LRMS: m/z 644 ($M+1$)⁺.

Příklad 58

5-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]-3-n-propyl-1-(4-sulfamoylbenzyl)-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako jemná bílá tuhá látka (39 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 99 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez.: C, 51,72; H, 5,42; N, 14,85. $C_{28}H_{35}N_7O_6S_2 \cdot H_2O$ vyžad. C, 51,92; H, 5,76; N, 15,14%. δ ($CDCl_3$): 1,00 (3H,t), 1,64 (3H,t), 2,28 (3H,m), 2,50 (4H,m), 2,95 (2H,t), 3,10 (4H,m), 4,37 (2H,q), 4,75 (2H,s), 5,80 (2H,s), 7,16 (2H,d), 7,52 (2H,d), 7,84 (3H,m), 8,84 (1H,s), 10,90 (1H,s).

Příklad 59

5-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]-3-methyl-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako žlutohnědá tuhá látka (57 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 42 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

δ (DMSO_{d6}):

1,30 (3H,t), 2,20 (3H,s), 2,50 (7H,m), 3,06 (4H,m), 4,14 (2H,q), 5,66 (2H,s), 7,06 (1H,d), 7,20 (1H,d), 7,32 (1H,m), 7,64 (1H,d), 7,78 (1H,m), 7,90 (1H,s), 8,50 (1H,d), 11,58 (1H,s). LRMS: m/z 542 (M+18)⁺.

Příklad 60

5-{2-Ethoxy-5-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-ylsulfonyl]fenyl}-3-methyl-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako žlutohnědá pěna (47 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 42 a 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu za použití postupu z příkladu 1.

δ (CDCl₃): 1,52 (3H,t), 2,50 (3H,s), 2,55 (2H,t), 2,76 (4H,m), 3,24 (4H,m), 3,58 (2H,m), 4,24 (2H,q), 5,57 (2H,s), 6,98 (1H,d), 7,10 (1H,d), 7,18 (1H,m), 7,62 (1H,m), 7,88 (1H,d), 8,50 (1H,d), 8,72 (1H,s).

Příklad 61

5-[2-Methoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]-3-n-propyl-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bezbarvý olej (19 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 43 a 1-methylpiperazinu pomocí postupu z příkladu 1.

Nalez.: C, 56,44; H, 5,76; N, 17,86. $C_{26}H_{31}N_7O_4S \cdot H_2O$ vyžad. C, 56,16; H, 5,94; N, 17,64%. δ ($CDCl_3$): 0,94 (3H,t), 1,76 (2H,m), 2,28 (3H,s), 2,50 (4H,m), 2,98 (2H,t), 3,10 (4H,m), 4,12 (3H,s), 5,68 (2H,s), 7,08 (1H,d), 7,18 (2H,m), 7,63 (1H,m), 7,86 (1H,d), 8,58 (1H,d), 8,78 (1H,s), 10,52 (1H,s). LRMS: m/z 538 (M+1)⁺.

Příklad 62

3-Ethyl-5-[5-(piperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (33 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 18 a piperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalezeno: C, 57,40; H, 5,81; N, 17,91. $C_{26}H_{31}N_7O_4S \cdot 0,50 H_2O$ vyžad. C, 57,13; H, 5,90; N, 17,94%. δ ($CDCl_3$): 1,14 (3H,t), 1,30 (3H,t), 2,01 (2H,m), 2,92 (4H,m), 3,00 (6H,m), 4,22 (2H,t), 5,66 (2H,s), 7,08 (1H,d), 7,14 (1H,d), 7,24 (1H,m), 7,61 (1H,m), 7,82 (1H,d), 8,54 (1H,s), 8,78 (1H,s), 10,60 (1H,s). LRMS: m/z 538 (M+1)⁺.

Příklad 63

5-[5-(Piperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on-trifluoracetat

Trifluoroctová kyselina (4 ml) byla přidána do míchaného roztoku nadepsané sloučeniny z přípravy 44 (388 mg, 0,6 mmol) v dichlormethanu (4 ml) a směs byla míchána po dobu 18 hodin při teplotě místnosti, pak odpařena za sníženého tlaku. Výsledný zbytek byl vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikage-lu za použití směsi dichlormethan:methanol:0,880 vodný amoniak (97:3:1) jako eluentu, čímž se získala nadepsaná sloučenina (65 %) jako tuhá látka.

Nalezeno: C, 51,93; H, 5,14; N, 14,42. $C_{27}H_{33}N_7O_4S$; CF_3CO_2H vyžaduje C, 52,32; H, 5,14; N, 14,73%. δ ($DMSO_{d6}$): 0,86 (3H,t), 1,14 (3H,t), 1,65 (2H,m), 1,74 (2H,m), 2,94 (2H,t), 3,12 (8H,m), 4,14 (2H,t), 5,68 (2H,s), 7,21 (1H,d), 7,34 (1H,m), 7,41 (1H,d), 7,80 (2H,m), 7,92 (1H,s), 8,12 (1H,s), 8,51 (1H,d), 11,74 (1H,s). LRMS: m/z 573 (M+18)*.

Příklad 64

5-{5-[4-(2-Methoxyethyl)piperazin-1-ylsulfonyl]-2-n-propoxy-fenyl}-3-n-propyl-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako krémová pěna (58 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 20 a 1-(2-methoxyethyl)piperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalezeno: C, 58,45; H, 6,45; N, 16,08. $C_{30}H_{39}N_7O_5S$; 0,35 H_2O vyžad. C, 58,49; H, 6,50; N, 15,92%. δ ($CDCl_3$): 0,96 (3H,t), 1,19 (3H,t), 1,76 (2H,m), 2,04 (2H,m), 2,59 (6H,m), 2,98 (2H,m), 3,12 (4H,m), 3,30 (3H,s), 3,42 (2H,t), 4,23 (2H,t), 5,69 (2H,s), 7,06 (1H,d), 7,15 (1H,d), 7,22 (1H,m), 7,62 (1H,m), 7,83 (1H,d), 8,58 (1H,d), 8,77 (1H,s), 10,60 (1H,s). LRMS: m/z 610 (M+1)*.

Příklad 65

5-[5-(4-Karbamoylmethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxy-fenyl]-3-n-propyl-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bleděžlutá pěna (16 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 20 a 1-karbamoylmethylpiperazinu (Indian J.Chem., 1984, 23B, 650) za použití postupu z příkladu 1.

δ (CDCl₃): 0,95 (3H,t), 1,17

(3H,t), 1,73 (2H,m), 2,05 (2H,m), 2,64 (4H,m), 3,00 (2H,t), 3,02 (2H,s), 3,12 (4H,m), 4,28 (2H,t), 5,69 (2H,s), 6,66 (2H,s), 7,10 (1H,d), 7,18 (1H,d), 7,23 (1H,m), 7,63 (1H,m), 7,86 (1H,d), 8,59 (1H,d), 8,80 (1H,s), 10,62 (1H,s).

LRMS: m/z 609 (M+1)⁺.

Příklad 66

2-(3-Methoxypyridin-2-yl)methyl-5-[5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (82 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 48 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalezeno: C,

57,60; H, 6,23; N, 15,92. C₂₉H₃₇N₇O₅S; 0,50 H₂O vyžad. C, 57,60; H, 6,33; N, 16,21%. δ (CDCl₃): 0,94 (3H,t), 1,09 (3H,t), 1,78 (2H,m), 1,98 (2H,m), 2,23 (3H,s), 2,44 (4H,m), 2,96 (2H,t), 3,07 (4H,m), 3,86 (3H,s), 4,19 (2H,t), 5,66 (2H,s), 7,10 (1H,d), 7,14 (2H,m), 7,78 (1H,d), 8,06 (1H,d), 8,66 (1H,s), 10,45 (1H,s). LRMS: m/z 595 (M)⁺.

Příklad 67

5-[5-(4-Ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-2-(3-methoxypyridin-2-yl)methyl-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (85 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 48 a 1-ethylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalezeno: C,

58,19; H, 6,49; N, 15,62. C₃₀H₃₉N₇O₅S; 0,50 H₂O requires C, 58,23; H, 6,52; N, 15,85%. δ (CDCl₃): 0,98 (6H,m), 1,10 (3H,t), 1,78 (2H,m), 1,98 (2H,m), 2,37 (2H,q), 2,50 (4H,m), 2,86 (2H,t), 3,07 (4H,m), 3,84 (3H,s), 4,19 (2H,t), 5,67 (2H,s), 7,10 (1H,d), 7,15 (2H,m), 7,68 (1H,d), 8,06 (1H,d), 8,77 (1H,s), 10,44 (1H,s). LRMS: m/z 610 (M+1)⁺.

Příklad 68

2-(6-Aminopyridin-2-yl)methyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-yl-sulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (30 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 49 za použití postupu z příkladu 1.

Nalezeno: C, 58,20; H, 6,61; N, 17,77.

$C_{29}H_{38}N_8O_4S$; 0,60 CH_3OH vyžad. - C, 57,91; H, 6,63; N, 18,25%. δ ($CDCl_3$):

1,00 (6H,m), 1,18 (3H,t), 1,79 (2H,t), 2,04 (2H,t), 2,42 (2H,m), 2,56 (4H,m),
2,99 (2H,t), 3,10 (4H,m), 4,25 (2H,t), 4,42 (2H,s), 5,48 (2H,s), 6,30 (1H,d),
7,15 (1H,d), 7,35 (1H,m), 7,83 (1H,d), 7,79 (1H,s), 8,50 (1H,s), 10,58 (1H,s).

LRMS: m/z 595 ($M+1$)⁺.

Příklad 69

2-(1-Methylimidazol-2-yl)methyl-5-[5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá pěna (52 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 52 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

δ ($CDCl_3$): 0,96 (3H,t), 1,14 (3H,t), 1,75 (2H,m), 2,02 (2H,m), 2,26 (3H,s), 2,50 (4H,m), 3,10 (6H,m), 3,75 (3H,s), 4,24 (2H,t), 5,67 (2H,s), 6,86 (1H,s), 7,00 (1H,s), 7,14 (1H,d), 7,82 (1H,d), 8,76 (1H,s), 10,60 (1H,s). LRMS: m/z 569 ($M+1$)⁺.

Příklad 70

5-[5-(4-Ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-2-(1-methylimidazol-2-yl)methyl-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (70 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 52 a 1-ethylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalezeno: C,

56,67; H, 6,65; N, 18,54. $C_{28}H_{38}N_8O_4S$; 0,60 H_2O vyžad. - C, 56,66; H, 6,66; N, 18,88%. δ ($CDCl_3$): 1,00 (6H,m), 1,16 (3H,t), 1,76 (2H,m), 2,03 (2H,m), 2,40 (2H,q), 2,52 (4H,m), 3,10 (6H,m), 3,78 (3H,s), 4,23 (2H,t), 5,68 (2H,s), 6,86 (1H,s), 7,00 (1H,s), 7,14 (1H,d), 7,84 (1H,d), 8,77 (1H,s), 10,60 (1H,s). LRMS: m/z 583 (M+1)⁺.

Příklad 71

5-{5-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-ylsulfonyl]-2-n-propoxy-fenyl}-2-(1-methylimidazol-2-yl)methyl-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (31 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 52 a 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu za použití postupu z příkladu 1.

δ ($CDCl_3$): 0,98 (3H,t), 1,14 (3H,t), 2,74 (2H,m), 2,04 (2H,m), 2,32 (1H,s), 2,54 (2H,t), 2,60 (4H,m), 3,12 (6H,m), 3,56 (2H,m), 3,76 (3H,s), 4,24 (2H,t), 5,66 (2H,s), 6,84 (1H,s), 7,00 (1H,s), 7,15 (1H,d), 7,82 (1H,d), 8,75 (1H,s), 10,62 (1H,s). LRMS: m/z 599 (M+1)⁺.

Příklad 72

5-[5-(4-Karbamoylmethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxy-fenyl]-1-(1-methylimidazol-2-yl)methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (17 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 51 a 1-karbamoylmethylpiperazinu (Indian J.Chem., 1984, 23B, 650) za použití postupu z příkladu 1.

δ (CDCl₃): 1,00 (3H,t), 1,18 (3H,t), 1,86 (2H,m), 2,00 (2H,m), 2,68 (4H,m), 2,92 (2H,t), 3,04 (2H,s), 3,14 (4H,m), 3,78 (3H,s), 4,28 (2H,t), 5,37 (1H,s), 5,90 (2H,s), 6,66 (1H,s), 6,86 (1H,s), 7,00 (1H,s), 7,18 (1H,d), 7,87 (1H,d), 8,84 (1H,s), 10,90 (1H,s). LRMS: m/z 612 (M+1)⁺.

Příklad 73

2-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)methyl-5-[5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá pěna (34 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 55 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez. C, 57,19; H, 6,37; N, 16,19. C₂₈H₃₇N₇O₅S; 0,35 H₂O vyžad. C, 56,82; H, 6,42; N, 16,66%. δ (CDCl₃): 0,98 (3H,t), 1,14 (3H,t), 1,78 (2H,m), 2,02 (2H,m), 2,16 (3H,s), 2,24 (3H,s), 2,35 (3H,s), 2,46 (4H,m), 2,90 (2H,t), 3,57 (4H,m), 4,23 (2H,t), 5,28 (2H,s), 7,14 (1H,d), 7,80 (1H,d), 8,74 (1H,s), 10,64 (1H,s). LRMS: m/z 584 (M+1)⁺.

Příklad 74

5-{5-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-ylsulfonyl]-2-n-propoxyfenyl}-2-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)methyl-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (31 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 55 a 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez.: C, 55,98; H, 6,44; N, 15,50. C₂₉H₃₉N₇O₆S vyžad. C, 56,75; H, 6,41; N, 15,98%. δ (CDCl₃): 1,00 (3H,t), 1,15 (3H,t), 1,78 (2H,m), 2,04 (2H,m), 2,18 (3H,s), 2,32 (1H,s), 2,38 (3H,s), 2,54 (2H,t), 2,60 (4H,m), 2,90 (2H,t), 3,08 (4H,m), 3,57 (2H,m), 4,26 (2H,t), 5,30 (2H,s), 7,18 (1H,d), 7,82 (1H,d), 8,77 (1H,s), 10,65 (1H,s). LRMS: m/z 614 (M+1)⁺.

Příklad 75

5-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]-3-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (80 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 57 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez. C,

52,52; H, 5,40; N, 17,54. $C_{24}H_{29}N_7O_4S_2$ vyžad. C, 53,02; H, 5,38; N, 18,03%. δ ($CDCl_3$): 1,60 (3H,t), 2,26 (3H,s), 2,48 (4H,m), 2,66 (3H,s), 2,68 (3H,s), 3,10 (4H,m), 4,36 (2H,q), 5,58 (2H,s), 6,92 (1H,s), 7,14 (1H,d), 7,82 (1H,d), 8,80 (1H,s), 10,52 (1H,s). LRMS: m/z 544 ($M+1$)⁺.

Příklad 76

5-[5-(4-Methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-2-(methylthiazol-4-yl)methyl-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá pěna (43 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 58 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez. C, 55,42; H, 6,13; N, 16,24. $C_{27}H_{35}N_7O_4S_2$ vyžad. C, 55,36; H, 6,02; N, 16,74%. δ ($CDCl_3$): 1,00 (3H,t), 1,15 (3H,t), 1,82 (2H,m), 2,04 (2H,m), 2,27 (3H,s), 2,50 (4H,m), 2,70 (3H,s), 3,05 (2H,t), 3,10 (4H,m), 4,24 (2H,t), 5,62 (2H,s), 6,90 (1H,s), 7,16 (1H,d), 7,82 (1H,d), 8,78 (1H,s), 10,58 (1H,s). LRMS: m/z 586 ($M+1$)⁺.

Příklad 77

5-[5-(4-Methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-2-(1-methyl-1,2,4-triazol-5-yl)methyl-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (44 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 60 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkl.1.

δ (CDCl₃):

1,00 (3H,t), 1,16 (3H,t), 1,82 (2H,m), 2,04 (2H,m), 2,27 (3H,s), 2,48 (4H,m),
3,10 (6H,m), 4,02 (3H,s), 4,26 (2H,t), 5,70 (2H,s), 7,15 (1H,d), 7,84 (2H,m),
8,76 (1H,d), 10,63 (1H,s). LRMS: m/z 570 (M+1)⁺.

Příklad 78

5-[5-(4-Ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-2-(1-methyl-1,2,4-triazol-5-yl)methyl-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (83 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 60 a 1-ethylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalezeno: C, 54,76,

H, 6,36; N, 21,05. C₂₇H₃₇N₉O₄S; 0,50 H₂O vyžad. C, 54,71; H, 6,46; N, 21,27%. δ (CDCl₃): 1,00 (6H,m), 1,15 (3H,t), 1,80 (2H,m), 2,04 (2H,m), 2,40 (2H,q), 2,54 (4H,m), 3,12 (6H,m), 4,02 (3H,s), 4,25 (2H,t), 5,72 (2H,s), 7,13 (1H,d), 7,83 (1H,d), 7,85 (1H,s), 8,74 (1H,s), 10,62 (1H,s). LRMS: m/z 584 (M+1)⁺.

Příklad 79

5-{5-[4-(2-Methoxyethyl)piperazin-1-ylsulfonyl]-2-n-propoxyfenyl}-2-(1-methyl-1,2,4-triazol-5-yl)methyl-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (89 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 60 a 1-(2-methoxyethyl)piperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez. C, 54,36; H, 6,38; N, 20,15. C₂₈H₃₉N₉O₅S vyžad. C, 54,80; H, 6,41; N, 20,54%. δ (CDCl₃): 1,00 (3H,t), 1,17 (3H,t), 1,80 (2H,m), 2,04 (2H,m), 2,58 (6H,m), 3,10 (4H,m), 3,30 (3H,s), 3,43 (2H,t), 4,00 (3H,s), 4,26 (2H,t), 5,72 (2H,s), 7,14 (1H,d), 7,83 (2H,m), 8,77 (1H,s), 10,63 (1H,s). LRMS: m/z 614 (M+1)⁺.

Příklad 80

5-[5-(4-Ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-2-[1-(2-methoxyethyl)-1,2,4-triazol-5-yl]methyl-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá pěna (68 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 65 a 1-ethylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez.: C, 54,96; H, 6,59; N, 19,67. $C_{29}H_{41}N_9O_5S$ vyžad. C, 55,49; H, 6,58; N, 20,08. δ ($CDCl_3$): 1,00 (6H,m), 1,14 (3H,t), 1,80 (2H,m), 1,98 (2H,m), 2,37 (2H,q), 2,50 (4H,m), 3,05 (6H,m), 3,26 (3H,s), 3,68 (2H,t), 4,20 (2H,t), 4,58 (2H,t), 5,73 (2H,s), 7,10 (1H,d), 7,80 (2H,m), 8,73 (1H,s), 10,54 (1H,s). LRMS: m/z 628 (M+1)⁺.

Příklad 81

5-[5-(4-Methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-2-(3-methyl-1,2,4-triazol-5-yl)methyl-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (49 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 72 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

δ ($CDCl_3$): 1,02 (3H,t), 1,15 (3H,t), 1,86 (2H,m), 2,02 (2H,m), 2,27 (3H,s), 2,42 (3H,s), 3,08 (4H,m), 4,24 (2H,t), 5,61 (2H,s), 7,12 (1H,d), 7,79 (1H,d), 8,76 (1H,s), 10,65 (1H,s). LRMS: m/z 570 (M+1)⁺.

Příklad 82

5-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]-2-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (47 %) z nadepsané sloučeniny z přípr. 79 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkl. 1.

Nalezeno: C,

52,44; H, 5,63; N, 19,48. $C_{25}H_{32}N_8O_5S \cdot H_2O$ vyžad. C, 52,25; H, 5,96; N, 19,50%. δ ($DMSO_{d6}$): 0,93 (3H,t), 1,34 (3H,t), 1,74 (2H,m), 2,12 (3H,s), 2,35

(4H,m), 2,56 (3H,s), 2,90 (4H,m), 2,98 (2H,t), 4,20 (2H,q), 5,76 (2H,s), 7,36 (1H,d), 7,81 (1H,d), 7,85 (1H,s), 11,80 (1H,s). LRMS: m/z 557 (M+1)⁺.

Příklad 83

5-{2-Ethoxy-5-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-ylsulfonyl]fenyl}-2-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako tuhá látka (56 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 79 a 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu za použití postupu z příkladu 1. Nalezeno:

C, 53,15; H, 6,14; N, 17,98. C₂₆H₃₄N₈O₆S requires C, 53,23; H, 5,84; N, 19,10%. δ (CDCl₃): 1,03 (3H,t), 1,63 (3H,t), 1,88 (4H,m), 2,57 (4H,m), 2,65 (4H,m), 3,05 (2H,t), 3,12 (4H,m), 3,60 (2H,t), 4,38 (2H,q), 5,62 (2H,s), 7,16 (1H,d), 7,83 (1H,d), 8,77 (1H,d), 10,61 (1H,s). LRMS: m/z 587 (M+1)⁺.

Příklad 84

2-(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl-5-[5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (91 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 76 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1. Nalezeno C,

54,43; H, 6,06; N, 19,46. C₂₆H₃₄N₈O₅S vyžad. C, 54,72; H, 6,01; N, 19,64%. δ (DMSO-d₆): 0,94 (6H,m), 1,74 (4H,m), 2,15 (3H,s), 2,36 (4H,m), 2,58 (3H,s), 2,90 (4H,m), 2,98 (2H,t), 4,12 (2H,t), 5,78 (2H,s), 7,38 (1H,d), 7,80 (1H,d), 7,84 (1H,s), 11,79 (1H,s). LRMS: m/z 571 (M+1)⁺.

Příklad 85

5-[5-(4-Ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-2-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (70 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 76 a 1-ethylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalezeno: C, 54,85;

H, 6,16; N, 18,69. $C_{27}H_{36}N_8O_5S \cdot 0,25 H_2O$ vyžad. C, 55,04; H, 6,24; N, 19,02%. δ ($CDCl_3$): 0,98 (6H,m), 1,09 (3H,t), 1,83 (2H,m), 1,98 (2H,m), 2,37 (2H,q), 2,49 (4H,m), 2,54 (3H,s), 3,00 (2H,t), 3,04 (4H,m), 4,20 (2H,t), 5,58 (2H,s), 7,10 (1H,d), 7,78 (1H,d), 8,72 (1H,s), 10,53 (1H,s). LRMS: m/z 584 (M)⁺.

Příklad 86

5-{5-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-ylsulfonyl]-2-n-propoxy-fenyl}-2-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (86 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 87 a 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez.: C, 53,22; H, 6,00; N, 18,06. $C_{27}H_{36}N_8O_6S \cdot 0,25 H_2O$; 0,10 $CH_3CO_2CH_2CH_3$ vyžad. C, 53,60; H, 6,12; N, 18,25%. δ ($CDCl_3$): 1,04 (3H,t), 1,17 (3H,t), 1,88 (2H,m), 2,04 (2H,m), 2,30 (1H,s), 2,58 (5H,m), 2,61 (4H,m), 3,05 (2H,t), 3,12 (4H,m), 3,60 (2H,m), 4,26 (2H,t), 5,63 (2H,s), 7,18 (1H,d), 7,84 (1H,d), 8,79 (1H,s), 10,60 (1H,s). LRMS: m/z 600 (M)⁺.

Příklad 87

2-Benzyl-5-[2-ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Triethylamin (64 mikrol, 46 mmol), format sodný (32mg, 0,46 mmol) a tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (17 mg, 0,015 mmol) byly přidány do míchaného roztoku nadepsané sloučeniny z příkladu 88 (200 mg, 0,32 mmol) ve směsi acetonitrilu (1,5 ml) a dimethylsulfoxidu (1,5 ml) pod dusíkem a výsledná směs byla zahřívána pod refluxem po dobu 20 hodin, pak odpařena za sníženého tlaku.

Zbytek byl suspendován v solance (10 ml) a suspenze extrahována ethylacetatem (celkem 30 ml).

Sloučené extrakty byly vysušeny (síran sodný) a odpařeny za sníženého tlaku, pak byl zbytek vysušen sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetat:methanol: 0,880vodný amoniak (95:5:1) jako eluentu, čímž se získala nadepsaná sloučenina (84 mg) jako bezbarvá guma. (CDCl_3): 0,95 (3H,t), 1,62 (3H,t), 1,74 (2H,m), 2,30 (3H,s), 2,57 (4H,m), 2,90 (2H,t), 3,16 (4H,m), 4,39 (2H,q), 5,58 (2H,s), 7,10-7,36 (6H,m), 7,82 (1H,d), 8,78 (1H,s), 10,60 (1H,s). LRMS: m/z 551 ($M+1$)⁺.

Příklad 88

2-(4-Brombenzyl)-5-[2-ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá pěna (57 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 89 a 1-methylpiperazinu pomocí postupu z příkl. 1.

Nalez. C, 52,80; H, 5,38; N, 12,83. $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{BrN}_6\text{O}_4\text{S}$; 0.50 H_2O vyžaduje 52,64; H, 5,37; N, 13,16%. δ (CDCl_3): 0,93 (3H,t), 1,60 (3H,t), 1,72 (2H,m), 2,40 (3H,s), 2,64 (4H,m), 2,90 (2H,t), 3,22 (4H,m), 4,38 (2H,q), 5,48 (2H,s), 7,04 (2H,d), 7,14 (1H,d), 7,44 (2H,d), 7,80 (1H,d), 8,76 (1H,s), 10,62 (1H,s).

Příklad 89

2-(4-Brombenzyl)-5- -2-ethoxy-5-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-ylsulfonyl]fenyl -3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá pěna (66 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 89 a 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez. C, 52,13; H, 5,37; N, 12,42. $C_{29}H_{35}BrN_6O_5S$; 0,50 H_2O
 vyžad. C, 52,05; H, 5,43; N, 12,57%. δ ($CDCl_3$): 0,97 (3H,t), 1,63 (3H,t),
 1,76 (2H,m), 2,68 (3H,m), 2,78 (4H,m), 2,86 (2H,t), 3,20 (4H,m), 3,66 (2H,m),
 4,39 (2H,q), 5,50 (2H,s), 7,10 (2H,d), 7,18 (1H,d), 7,46 (2H,d), 7,81 (1H,d),
 8,77 (1H,s), 10,64 (1H,s). LRMS: m/z 659 (M)⁺.

Příklad 90

2-(4-Karbamoylbenzyl)-5-[2-ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-yl-sulfonyl)fenyl]-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá pěna (28 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 92 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez. C, 55,76; H, 6,04; N, 15,56. $C_{29}H_{35}N_7O_5S$; 0,50 CH_2Cl_2 vyžaduje
 55,78; H, 5,71; N, 15,44%. δ ($CDCl_3$): 0,93 (3H,t), 1,63 (3H,t), 1,76 (2H,m),
 2,24 (3H,s), 2,46 (4H,m), 2,90 (2H,t), 3,08 (4H,m), 4,38 (2H,q), 5,59 (2H,s),
 7,17 (1H,d), 7,25 (3H,m), 7,80 (3H,m), 8,78 (1H,s), 10,69 (1H,s). LRMS: m/z
 594 ($M+1$)⁺.

Příklad 91

5-[2-ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]-2-(4-nitrobenzyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako žlutá pěna (82 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 96 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez.: C, 55,96; H, 5,54; N, 16,27. $C_{28}H_{33}N_7O_6S$ vyžad. C, 56,46; H, 5,58;
 N, 16,46%. δ ($CDCl_3$): 0,94 (3H,t), 1,65 (3H,t), 1,74 (2H,m), 2,27 (3H,s), 2,47
 (4H,m), 2,90 (2H,t), 3,10 (4H,m), 4,38 (2H,q), 5,64 (2H,s), 7,14 (1H,d), 7,35
 (2H,d), 7,82 (1H,d), 8,20 (2H,d), 8,78 (1H,s), 10,68 (1H,s). LRMS: m/z 596
 ($M+1$)⁺.

Příklad 92

5-{2-Ethoxy-5-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-ylsulfonyl]fenyl}-2-(4-nitrobenzyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako žlutý olej (90 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 96 a 1-(2-hydroxyethyl)piperaznu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez. C, 54,83; H, 5,61; N, 15,46. $C_{29}H_{35}N_7O_7S$; 0,50 H_2O vyžad. C, 54,88; H, 5,72; N, 15,45%. δ ($CDCl_3$): 0,96 (3H,t), 1,62 (3H,t), 1,74 (2H,m), 2,30 (1H,s), 2,55 (2H,t), 2,60 (4H,m), 2,90 (2H,t), 3,10 (4H,m), 3,58 (2H,m), 4,39 (2H,q), 5,64 (2H,s), 7,17 (1H,d), 7,33 (2H,d), 7,82 (1H,d), 8,20 (2H,d), 8,78 (1H,s), 10,70 (1H,s).

Příklad 93

2-(4-Aminobenzyl)-5-[2-ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bezbarvá pěna (77 %) z nadepsané sloučeniny z příkladu 91 za použití postupu z příkladu 52.

Nalezeno: C, 58,51; H, 6,18; N, 16,76. $C_{28}H_{35}N_7O_4S$; 0,50 H_2O vyžad. C, 58,52; H, 6,31; N, 17,06%. δ ($CDCl_3$): 0,83 (3H,t), 1,64 (3H,t), 1,72 (2H,m), 2,27 (3H,s), 2,48 (4H,m), 2,90 (2H,t), 3,10 (4H,m), 3,69 (2H,s), 4,36 (2H,q), 5,43 (2H,s), 6,62 (2H,d), 7,06 (2H,d), 7,14 (1H,d), 7,80 (1H,d), 8,76 (1H,s), 10,58 (1H,s) ppm.

Příklad 94

1-(N-Ethylkarbamoylmethyl)-5-[5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Získán jako hnědá tuhá látka (40 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 102 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

δ (CDCl₃): 1,01 (3H,t), 1,08 (3H,t), 1,18 (3H,t), 1,89 (2H,m), 2,04 (2H,m), 2,28 (3H,s), 2,49 (4H,m), 2,97 (2H,t), 3,10 (4H,m), 3,29 (2H,m), 4,25 (2H,t), 5,23 (2H,s), 6,14 (1H,s), 7,18 (1H,d), 7,86 (1H,d), 8,87 (1H,s), 10,95 (1H,s).
LRMS: m/z 560 (M+1)⁺.

Příklad 95

1-[N-(2-Methoxyethyl)karbamoylmethyl]-5-[5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá pěna (63 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 103 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez. C, 54,60; H, 6,87; N, 16,02. C₂₇H₃₉N₇O₆S vyžad. C, 54,98; H, 6,67; N, 16,03%. δ (CDCl₃): 1,05 (3H,t), 1,20 (3H,t), 1,89 (2H,m), 2,04 (2H,m), 2,29 (3H,s), 2,50 (4H,m), 2,98 (2H,t), 3,10 (4H,m), 3,33 (3H,s), 3,43 (4H,m), 4,29 (2H,t), 5,28 (2H,s), 6,42 (1H,s), 7,18 (1H,d), 7,86 (1H,d), 8,88 (1H,s), 10,93 (1H,s). LRMS: m/z 590 (M+1)⁺.

Příklad 96

5-[5-(4-Methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-1-(morfolin-4-ylkarbonylmethyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako béžová tuhá látka (59 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 104 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez. C, 54,25; H, 6,50; N, 14,72. C₂₈H₃₉N₇O₆S; H₂O vyžad. C, 54,27; H, 6,67; N, 15,82%. δ (CDCl₃): 1,02 (3H,t), 1,19 (3H,t), 1,88 (2H,m), 2,02 (2H,m), 2,27 (3H,s), 2,50 (4H,m), 2,98 (2H,t), 3,12 (4H,m), 3,56 (2H,m), 3,62 (2H,m), 3,73 (4H,m), 4,24 (2H,t), 5,45 (2H,s), 7,15 (1H,d), 7,83 (1H,d), 8,86 (1H,s), 10,87 (1H,s). LRMS: m/z 602 (M+1)⁺.

Příklad 97

5-[5-(4-Methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-1-[1S-(morfolin-4-ylkarbonyl)ethyl]-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (61 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 109 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1. Nalezeno: C,

55,16; H, 6,58; N, 15,39. $C_{29}H_{41}N_7O_6S$; 0,25 CH_2Cl_2 vyžad. C, 55,16; H, 6,57; N, 15,39%. δ ($CDCl_3$): 1,02 (3H,t), 1,20 (3H,t), 1,79 (3H,d), 1,87 (2H,m), 2,06 (2H,m), 2,28 (3H,s), 2,50 (4H,m), 2,98 (2H,t), 3,10 (4H,m), 3,48 (2H,m), 3,64 (6H,m), 4,27 (2H,t), 6,16 (1H,q), 7,18 (1H,d), 7,84 (1H,d), 8,86 (1H,s), 10,91 (1H,s). LRMS: m/z 616 (M+1)⁺.

Příklad 98

5-[5-(4-Methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-1-[1R-(morfolin-4-ylkarabonyl)ethyl]-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako krémová pěna (54 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 112 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez. C, 56,26; H, 6,91; N, 15,20. $C_{29}H_{41}N_7O_6$ vyžad. C, 56,57; N, 6,71; N, 15,92%. δ ($CDCl_3$): 1,00 (3H,t), 1,20 (3H,t), 1,79 (3H,d), 1,87 (2H,m), 2,06 (2H,m), 2,27 (3H,s), 2,56 (4H,m), 2,97 (2H,t), 3,10 (4H,m), 3,48 (2H,m), 3,64 (6H,m), 4,27 (2H,t), 6,18 (1H,q), 7,18 (1H,d), 7,85 (1H,d), 8,89 (1H,s), 10,90 (1H,s). LRMS: m/z 616 (M+1)⁺.

Příklad 99

5-[5-(4-Methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-1-(2-morfolin-4-ylethyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo-[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (41 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 114 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

δ (CDCl₃):

1,00 (3H,t), 1,20 (3H,t), 1,86 (2H,m), 2,06 (2H,m), 2,28 (3H,s), 2,50 (8H,m), 2,92 (4H,m), 3,10 (4H,m), 3,60 (4H,m), 4,24 (2H,t), 4,68 (2H,t), 7,17 (1H,d), 7,82 (1H,d), 8,88 (1H,s), 10,84 (1H,s). LRMS: m/z 589 (M+1)⁺.

Příklad 100

5-[5-(4-Ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-1-(2-morfolin-4-ylethyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo-[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako tuhá látka (36 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 114 a 1-ethylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalezeno: C, 57,44; H,

7,22; N, 15,86. C₂₉H₄₃N₇O₅S vyžad. C, 57,88; H, 7,20; N, 16,29%. δ

(CDCl₃): 1,00 (6H,m), 1,18 (3H,t), 1,86 (2H,m), 2,04 (2H,m), 2,40 (2H,q), 2,52 (8H,m), 2,86 (2H,t), 2,90 (2H,t), 3,10 (4H,m), 3,60 (4H,m), 4,24 (2H,t), 4,70 (2H,t), 7,16 (1H,d), 7,84 (1H,d), 8,86 (1H,s), 10,84 (1H,s). LRMS: m/z 603 (M+1)⁺.

Příklad 101

5-{5-[4-(2-Methoxyethyl)piperazin-1-ylsulfonyl]-2-n-propoxyfenyl}-1-(2-morfolin-4-ylethyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (35 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 114 a 1-(2-methoxyethyl)piperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez. C, 56,41; H, 7,11; N, 15,07. $C_{30}H_{45}N_7O_6S \cdot 0,30H_2O$ vyžad. C, 56,55; H, 7,21; N, 15,39%. δ ($CDCl_3$): 1,00 (3H,t), 1,20 (3H,t), 1,86 (2H,m), 2,06 (2H,m), 2,50 (4H,m), 2,58 (4H,m), 2,86 (2H,t), 2,94 (2H,t), 3,10 (4H,m), 3,28 (3H,s), 3,42 (2H,t), 3,60 (4H,m), 4,24 (2H,t), 4,70 (2H,t), 7,14 (1H,d), 7,82 (1H,d), 8,84 (1H,s), 10,84 (1H,s). LRMS: m/z 633 ($M+1$)⁺.

Příklad 102

2-(N-Ethylkarbamoylmethyl)-5-[5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako krémová pěna (61 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 105 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalež. C, 54,59; H, 6,62; N, 16,32. $C_{26}H_{37}N_7O_5S \cdot 0,70 H_2O$ vyžad. C, 54,57; H, 6,76; N, 16,13%. δ ($CDCl_3$): 1,02 (3H,t), 1,10 (3H,t), 1,20 (3H,t), 1,82 (2H,m), 2,07 (2H,m), 2,28 (3H,s), 2,50 (4H,m), 3,00 (2H,t), 3,11 (4H,m), 3,29 (2H,m), 4,26 (2H,t), 4,99 (2H,s), 6,23 (1H,s), 7,17 (1H,d), 7,86 (1H,d), 8,82 (1H,s), 10,72 (1H,s). LRMS: m/z 560 ($M+1$)⁺.

Příklad 103

2-[N-(2-Methoxyethyl)karbamoylmethyl]-5-[5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyffeny]l]-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako krémová pěna (54 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 106 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez. C, 54,67; H, 6,69; N, 15,89. $C_{27}H_{39}N_7O_6S$ vyžad. C, 54,98; H, 6,67; N, 16,03%. δ ($CDCl_3$): 1,01 (3H,t), 1,17 (3H,t), 1,85 (2H,m), 2,04 (2H,m), 2,28 (3H,s), 2,40 (4H,m), 3,00 (2H,t), 3,10 (4H,m), 3,30 (3H,s), 3,41 (4H,m), 4,26 (2H,t), 5,01 (2H,s), 6,38 (1H,s), 7,17 (1H,d), 7,83 (1H,d), 8,82 (1H,s), 10,68 (1H,s). LRMS: m/z 590 (M+1)⁺.

Příklad 104

5-[5-(4-Methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-2-(morfolin-4-ylkarbonylmethyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá pěna (52 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 107 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez. C, 54,74; H, 6,46; N, 15,72. $C_{28}H_{39}N_7O_6S$; 0,20 CH_2Cl_2 vyžad. C, 54,75; H, 6,42; N, 15,85%. δ ($CDCl_3$): 1,02 (3H,t), 1,15 (3H,t), 1,90 (2H,m), 2,02 (2H,m), 2,27 (3H,s), 2,49 (4H,m), 3,00 (2H,t), 3,10 (4H,m), 3,65 (4H,m), 3,72 (4H,m), 4,24 (2H,t), 5,21 (2H,s), 7,15 (1H,d), 7,85 (1H,d), 8,81 (1H,s), 10,58 (1H,s). LRMS: m/z 602 (M+1)⁺.

Příklad 105

5-[5-(4-Methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-2-[1S-(morfolin-4-ylkarbonyl)ethyl]-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá pěna (52 %) z nadepsané slouče-

niny z přípravy 110 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez.: C, 54,57; H, 6,52; N, 15,15. $C_{29}H_{41}N_7O_6S$; 0,36 CH_2Cl_2 vyžad. C, 54,56; H, 6,51; N, 15,17%. δ ($CDCl_3$): 1,01 (3H,t), 1,15 (3H,t), 1,82 (3H,d), 1,88 (2H,m), 2,03 (2H,m), 2,26 (3H,s), 2,50 (4H,m), 2,98 (2H,m), 3,11 (4H,m), 3,30 (2H,m), 3,48 (2H,m), 3,64 (4H,m), 4,27 (2H,t), 5,60 (1H,q), 7,16 (1H,d), 7,83 (1H,d), 8,79 (1H,s), 10,64 (1H,s). LRMS: m/z 616 (M+1)⁺.

Příklad 106

5-[5-(4-Methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-2-[1R-(morfolin-4-ylkarbonyl)ethyl]-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako žlutá pěna (54 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 113 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez.: C, 55,55; H, 6,86; N, 15,18. $C_{29}H_{41}N_7O_6S$; 0,16 CH_2Cl_2 vyžad. C, 55,65; H, 6,62; N, 15,58%. δ ($CDCl_3$): 1,01 (3H,t), 1,13 (3H,t), 1,82 (3H,d), 1,90 (2H,m), 2,03 (2H,m), 2,25 (3H,s), 2,47 (4H,m), 3,00 (2H,m), 3,09 (4H,m), 3,30 (2H,m), 3,48 (2H,m), 3,66 (4H,m), 4,25 (2H,t), 5,59 (1H,q), 7,17 (1H,d), 7,83 (1H,d), 8,80 (1H,s), 10,63 (1H,s). LRMS: m/z 616 (M+1)⁺.

Příklad 107

5-[5-(4-Methylpiperazin-2-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-2-(2-morfolin-4-ylethyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (52 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 115 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalezeno:

C, 56,44; H, 7,16; N, 16,07. $C_{28}H_{41}N_7O_5S$; 0,50 H_2O vyžad. C, 56,36; H, 7,09; N, 16,43%. δ ($CDCl_3$): 1,02 (3H,t), 1,12 (3H,t), 1,98 (2H,m), 2,02 (2H,m), 2,28 (3H,s), 2,50 (8H,m), 2,98 (4H,m), 3,10 (4H,m), 3,66 (4H,m), 4,22 (2H,t), 4,40 (2H,t), 7,16 (1H,d), 7,82 (1H,d), 8,80 (1H,s), 10,56 (1H,s). LRMS: m/z 589 (M+1)⁺.

Příklad 108

5-[5-(4-Ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-2-(2-morfin-4-ylethyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako žlutý olej (24 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 115 a 1-ethylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalezeno: C,

57,04; H, 7,28; N, 15,46. $C_{29}H_{43}N_7O_5S$; 0,50 H_2O vyžad. C, 57,03; H, 7,26; N, 16,05%. δ ($CDCl_3$): 1,04 (3H,t), 1,14 (3H,t), 1,90 (2H,m), 2,04 (2H,m), 2,40 (2H,q), 2,50 (8H,m), 3,00 (4H,m), 3,10 (4H,m), 3,68 (4H,m), 4,23 (2H,t), 4,40 (2H,t), 7,14 (1H,d), 7,82 (1H,d), 8,80 (1H,s), 10,56 (1H,s). LRMS: m/z 603 (M+1)⁺.

Příklad 109

5-{5-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-ylsulfonyl]-2-n-propoxyfenyl}-2-(2-morfolin-4-ylethyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (36 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 115 a 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nález. C, 56,05; H, 7,02; N, 15,31. $C_{29}H_{43}N_7O_6$ Svyžad. C, 56,38; H, 7,02; N, 15,87%. δ ($CDCl_3$): 1,04 (3H,t), 1,14 (3H,t), 1,88 (2H,m), 2,04 (2H,m), 2,30 (1H,s), 2,48 (6H,m), 2,60 (4H,m), 2,96 (4H,m), 3,10 (4H,m), 3,57 (2H,t), 3,70 (4H,m), 4,24 (2H,t), 4,38 (2H,t), 7,17 (1H,d), 7,82 (1H,d), 8,80 (1H,s), 10,60 (1H,s). LRMS: m/z 619 (M+1)⁺.

Příklad 110

1-[2-(4-Methylpiperazin-2-yl)ethyl]-5-[5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl připraven jako bílá pěna (43 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 116 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nález. C, 56,20; H, 7,43; N, 17,78. $C_{29}H_{44}N_8O_4S$; 0,20 CH_2Cl_2 vyžad. C, 56,38; H, 7,24; N, 18,14%. δ ($CDCl_3$): 1,02 (3H,t), 1,14 (3H,t), 1,86 (2H,m), 2,02 (2H,m), 2,26 (3H,s), 2,30 (3H,s), 2,46 (8H,m), 2,58 (4H,m), 2,97 (4H,m), 3,12 (4H,m), 4,20 (2H,t), 4,40 (2H,t), 7,14 (1H,d), 7,80 (1H,d), 8,80 (1H,s), 10,55 (1H,s). LRMS: m/z 602 (M+1)⁺.

Příklad 111

5-[5-(4-Ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-2-(2-pyrazol-1-ylethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá pěna (45 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 118 a 1-ethylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez. C, 57,62; H, 6,59; N, 19,05. $C_{28}H_{38}N_8O_4S$ vyžad. C, 57,71; H, 6,57; N, 19,23%. δ ($CDCl_3$): 0,82 (3H,t), 0,98 (3H,t), 1,11 (3H,t), 1,44 (2H,m), 1,98 (2H,m), 2,38 (2H,m), 2,44 (2H,m), 2,48 (4H,m), 3,00 (4H,m), 4,20 (2H,t), 4,64 (2H,t), 4,76 (2H,t), 6,02 (1H,s), 6,86 (1H,s), 7,08 (1H,d), 7,54 (1H,s), 7,79 (1H,m), 8,70 (1H,s), 10,69 (1H,s). LRMS: m/z 583 (M+1)⁺.

Příklad 112

5-[5-(4-Ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-2-[2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá pěna (57 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 120 a 1-ethylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez. C, 55,13; H, 6,44; N, 21,41. $C_{27}H_{37}N_9O_4S$ vyžad. C, 55,56; H, 6,39; N, 21,60%. δ ($CDCl_3$): 0,82 (3H,t), 0,96 (3H,t), 1,14 (3H,t), 1,51 (2H,m), 2,00 (2H,m), 2,38 (2H,m), 2,50 (4H,m), 2,58 (2H,t), 3,04 (4H,m), 4,20 (2H,t), 4,76 (2H,t), 5,04 (2H,t), 7,15 (2H,d), 7,63 (1H,s), 7,80 (2H,d), 8,72 (1H,s), 10,58 (1H,s). LRMS: m/z 584 (M+1)⁺.

Příklad 113

5-[5-(4-Methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-2-[2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (33 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 120 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalezeno: C,

54,58; H, 6,24; N, 21,57. $C_{26}H_{35}N_9O_4S$ vyžad. C, 54,82; H, 6,19; N, 22,13%. δ ($CDCl_3$): 0,86 (3H,t), 1,13 (3H,t), 1,55 (2H,m), 2,00 (2H,m), 2,24

(3H,s), 2,46 (4H,m), 2,62 (2H,t), 3,08 (4H,m), 4,22 (2H,t), 4,70 (2H,t), 4,90 (2H,t), 7,12 (1H,d), 7,66 (1H,s), 7,78 (1H,d), 7,92 (1H,s), 8,70 (1H,s), 10,60 (1H,s). LRMS: m/z 570 (M+1)⁺.

Příklad 114

5-[5-(4-Ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-2-[2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (37 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 122 a 1-ethylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalezeno: C,

55,14; H, 6,37; N, 21,14. C₂₇H₃₇N₉O₄ Svyžad. C, 55,56; H, 6,39; N, 21,60%. δ (CDCl₃): 0,87 (3H,t), 0,98 (3H,m), 1,14 (3H,t), 1,57 (2H,m), 2,00 (2H,m), 2,38 (2H,m), 2,50 (4H,m), 2,62 (2H,t), 3,05 (4H,m), 4,22 (2H,t), 4,68 (2H,t), 4,88 (2H,t), 7,12 (1H,d), 7,66 (1H,s), 7,80 (1H,d), 7,92 (1H,s), 8,70 (1H,s), 10,60 (1H,s). LRMS: m/z 584 (M+1)⁺.

Příklad 115

5-[5-(4-Ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-2-(2-nitrofenyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako žlutá pěna (36 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 123 a 1-ethylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

δ (CDCl₃): 0,90 (3H,t), 0,99 (3H,m), 1,11 (3H,t), 1,75 (2H,m), 2,02 (2H,m), 2,38 (2H,m), 2,50 (4H,m), 2,85 (3H,t), 3,08 (4H,m), 4,20 (2H,t), 7,13 (1H,d), 7,58 (1H,d), 7,74 (3H,m), 8,17 (1H,d), 8,82 (1H,s), 10,64 (1H,s). LRMS: m/z 610 (M+1)⁺.

Příklad 116

2-(2-Aminofenyl)-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Míchaná směs nadepsané sloučeniny z příkladu 115 (622 mg, 102 mmol), 10%ního palladia na aktivním uhlí (100mg), ethanolu (10 ml) a ethylacetatu (30 ml) byla hydrogenována při tlaku 345 kPa a teplotě 50 °C po dobu 3 hodin a pak při teplotě místnosti po dobu 18 hodin. Výsledná směs byla zfiltrována, pak byl filtrát sloučen s ethylacetatovými promývkami filtrační vložky a odpařen za sníženého tlaku, čímž se získala nadepsaná sloučenina (100 %) jako bílý prášek.

δ (CDCl₃): 0,87 (3H,t), 0,98 (3H,m), 1,12 (3H,t), 1,70 (2H,m), 2,01 (2H,q), 2,38 (2H,m), 2,48 (4H,m), 2,90 (2H,t), 3,08 (4H,m), 3,92 (2H,s), 4,23 (2H,t), 6,86 (2H,d), 7,13 (2H,d), 7,27 (1H,d), 7,81 (1H,d), 8,80 (1H,s), 10,62 (1H,s). LRMS: m/z 580 (M+1)⁺.

Příklad 117

5-[5-(4-Ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-2-(2-methansulfonamidofenyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Methansulfonylchlorid (0,156 ml, 2,0 mmol) byl přidán do míchaného roztoku nadepsané sloučeniny z příkladu 116 (583 mg, 1,0 mmol) v pyridinu (8 ml) pod atmosférou dusíku a výsledný roztok byl míchán při 50 °C po dobu 18 hodin, pak odpařen za sníženého tlaku. Zbytek byl rozdělen mezi ethylacetat a vodu, pak byla oddělena organická fáze, promyta solankou, vysušena (síran hořečnatý) a odpařena za sníženého tlaku. Výsledná hnědá pěna byla vyčištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití elučního gradientu směsi dichlor-

methan:methanol (100:0 až 99:1 až 98:2 až 97:3), čímž se získala nadepsaná sloučenina (32 %) jako krémová pěna. Nalez:C,

53,96; H, 6,01; N, 14,38. $C_{30}H_{39}N_7O_6S_2 \cdot 0,60 H_2O$ vyžad. C, 53,89; H, 6,06; N, 14,67%. δ ($CDCl_3$): 0,91 (3H,t), 1,01 (3H,t), 1,19 (3H,t), 1,75 (2H,m), 2,07 (2H,m), 2,40 (2H,q), 2,53 (4H,m), 2,93 (2H,t), 3,07 (3H,s), 3,09 (4H,m), 4,29 (2H,t), 7,16 (2H,m), 7,35 (2H,m), 7,57 (1H,t), 7,82 (2H,d), 8,80 (1H,s), 10,74 (1H,s). LRMS: m/z 658 (M+1)⁺.

Příklad 118

5-[5-(4-Methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-2-(4-nitrofenyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako žlutá pěna (63 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 124 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

δ ($CDCl_3$): 0,96 (3H,t), 1,16 (3H,t), 1,80 (2H,m), 2,05 (2H,m), 2,27 (3H,s), 2,49 (4H,m), 3,10 (6H,m), 4,27 (2H,t), 7,18 (1H,d), 7,83 (2H,d), 7,86 (1H,d), 8,46 (2H,d), 8,84 (1H,s), 10,75 (1H,s). LRMS: m/z 596 (M+1)⁺.

Příklad 119

2-(4-Aminofenyl)-5-[5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako žlutá pěna (71 %) z nadepsané sloučeniny z příkladu 118 za použití postupu z příkladu 116.

δ (CDCl_3): 0,89 (3H,t), 1,16 (3H,t), 1,78 (2H,m), 2,04 (2H,m), 2,27 (3H,s), 2,49 (4H,m), 2,96 (2H,t), 3,10 (4H,m), 4,22 (2H,t), 6,76 (2H,d), 7,18 (1H,d), 7,29 (2H,d), 7,83 (1H,d), 8,82 (1H,s), 10,59 (1H,s). LRMS: m/z 566 ($M+1$)⁺.

Příklad 120

1-(4-Methansulfonamidofenyl)-5-[5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako žlutá pěna (55 %) z nadepsané sloučeniny z příkladu 119 a methansulfonylchloridu za použití postupu z příkladu 117.

Nalez C, 53,05; H, 5,72; N, 14,94. $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_6\text{S}_2$; 0,20 H_2O vyžad. C, 53,08; H, 5,71; N, 14,84%. δ (CDCl_3): 0,97 (3H,t), 1,19 (3H,t), 1,80 (2H,m), 2,07 (2H,m), 2,30 (3H,s), 2,52 (4H,m), 3,02 (2H,t), 3,16 (7H,m), 4,28 (2H,t), 6,90 (1H,d), 7,19 (1H,d), 7,42 (2H,d), 7,57 (2H,d), 7,85 (1H,d), 8,83 (1H,s), 10,72 (1H,s). LRMS: m/z 644 ($M+1$)⁺.

Příklad 121

5-[5-(4-Ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-2-(4-nitrofenyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako žlutá tuhá látka (82 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 124 a 1-ethylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

δ (CDCl_3): 0,96 (3H,t), 1,16 (3H,t), 1,42 (3H,t), 1,80 (2H,m), 2,02 (2H,m), 2,24 (2H,m), 2,44 (4H,m), 3,10 (6H,m), 4,31 (2H,t), 7,18 (1H,d), 7,80 (2H,d), 7,86 (1H,d), 8,46 (2H,d), 8,88 (1H,s), 10,79 (1H,s). LRMS: m/z 610 ($M+1$)⁺.

Příklad 122

2-(4-Aminofenyl)-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (64 %) z nadepsané sloučeniny z příkladu 121 za použití postupu z příkladu 116.

δ (CDCl₃): 0,91 (3H,t), 1,16 (3H,t), 1,40 (3H,t), 1,83 (2H,m), 2,05 (2H,m), 2,25 (2H,m), 2,49 (4H,m), 2,96 (2H,t), 3,10 (4H,m), 4,28 (2H,t), 6,80 (2H,d), 7,18 (1H,d), 7,32 (2H,d), 7,83 (1H,d), 8,86 (1H,s), 10,64 (1H,s). LRMS: m/z 580 (M+1)⁺.

Příklad 123

2-(4-Ethansulfonamidofenyl)-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako růžová tuhá látka (52 %) z nadepsané sloučeniny z příkladu 122 a ethansulfonylchloridu za použití postupu z příkladu 117.

Nalez. C, 55,07; H, 6,18; N, 14,39. C₃₁H₄₁N₇O₆S₂ vyžad. C, 55,42; H, 6,15; N, 14,59%. δ (CDCl₃): 0,96 (3H,t), 1,18 (3H,t), 1,42 (3H,t), 1,78 (2H,m), 2,02 (2H,m), 2,42 (2H,m), 2,58 (4H,m), 3,02 (2H,t), 3,16 (4H,m), 3,20 (2H,m), 4,22 (2H,t), 7,18 (2H,d), 7,43 (3H,m), 7,82 (2H,d), 8,80 (1H,s), 10,70 (1H,s).

LRMS: m/z 672 (M+1)⁺.

Příklad 124

5-[5-(4-Ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-2-[4-(prop-2-ylsulfonamido)fenyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako tuhá látka (28 %) z nadepsané sloučeniny z příkladu 122 a 2-propansulfonylchloridu za použití postupu z příkladu 117.

Nalezeno:

C, 53,59; H, 6,15; N, 13,34. $C_{32}H_{43}N_7O_6S_2 \cdot 0,17 H_2O$ vyžad. C, 53,64; H, 6,53; N, 13,68%. δ ($CDCl_3$): 0,92 (3H,t), 1,03 (3H,t), 1,18 (3H,t), 1,42 (6H,m), 1,78 (2H,m), 2,07 (2H,m), 2,38 (2H,t), 2,57 (4H,m), 3,02 (2H,t), 3,16 (4H,m), 3,38 (1H,m), 4,22 (2H,t), 7,18 (2H,d), 7,45 (3H,m), 7,80 (2H,d), 8,80 (1H,s), 10,71 (1H,s). LRMS: m/z 686 ($M+1$)⁺.

Příklad 125

5-[5-(4-Methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-2-pyrimidin-2-yl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá pěna (40 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 125 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

δ ($CDCl_3$): 1,00 (3H,t), 1,18 (3H,t), 1,80 (2H,m), 2,06 (2H,m), 2,28 (3H,s), 2,50 (4H,m), 3,13 (4H,m), 3,46 (2H,t), 4,26 (2H,t), 7,18 (1H,d), 7,40 (1H,m), 7,85 (1H,d), 8,88 (1H,s), 8,92 (2H,m), 10,70 (1H,s). LRMS: m/z 553 ($M+1$)⁺.

Příklad 126

2-Cyklobutylmethyl-5-[2-ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (84 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 126 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

δ ($CDCl_3$):

1,01 (3H,t), 1,60 (3H,t), 1,88 (6H,m), 2,08 (2H,m), 2,30 (3H,s), 2,52 (4H,m), 2,98 (3H,m), 3,12 (4H,m), 4,33 (4H,m), 7,15 (1H,d), 7,81 (1H,d), 8,79 (1H,s), 10,54 (1H,s). LRMS: m/z 529 ($M+1$)⁺.

Příklad 127

2-Cyklobutylmethyl-5-[5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá pěna (56 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 127 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez. C, 59,24; H, 7,01; N, 15,24. $C_{27}H_{38}N_6O_4S$ vyžad. C, 59,76; H, 7,06; N, 15,44%. δ ($CDCl_3$): 1,04 (3H,t), 1,12 (3H,t), 1,90 (6H,m), 2,06 (4H,m), 2,30 (3H,s), 2,50 (4H,m), 2,98 (3H,m), 3,12 (4H,m), 4,22 (2H,t), 4,30 (2H,d), 7,14 (1H,d), 7,80 (1H,d), 8,78 (1H,s), 10,54 (1H,s). LRMS: m/z 543 (M+1)⁺.

Příklad 128

5-[5-(4-Methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-2-(1-oxidopyridin-2-yl)methyl-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

3-Chlorperoxybenzoová kyselina (50 až 55%ní, 152 mg, 0,44 mmol) byla přidána do míchaného roztoku nadepsané sloučeniny z příkladu 6 (108 mg, 0,19 mmol) v dichlormethanu (5 ml) pod dusíkem a míchání pokračovalo po dobu 18 hodin. Reakční směs byla zředěna dichlormethanem (20 ml), promyta postupně 5%ním vodným roztokem disiřičitanu sodného (20 ml), 10%ním vodným roztokem uhličitanu draselného (20 ml) a solankou (15 ml), pak vysušena (síran hořečnatý) a odpařena za sníženého tlaku. Výsledná žlutá pěna byla vyčištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití elučního gradientu dichlormethan:methanol:0,880 vodný amoniak (100:1:1 až 100:3:1), čímž se získala nadepsaná sloučenina (36 mg) jako oranžová tuhá látka.

($CDCl_3$):

1,00 (3H,t), 1,15 (3H,t), 1,79 (2H,m), 2,07 (2H,m), 2,28 (3H,m), 2,48 (4H,m), 3,00 (2H,t), 3,12 (4H,m), 4,27 (2H,t), 5,82 (2H,s), 6,79 (1H,d), 7,22 (3H,m), 7,85 (1H,d), 8,30 (1H,d), 8,80 (1H,s), 10,66 (1H,s). LRMS: m/z 582 (M+1)⁺.

Příklad 129

5-[5-(4-Ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-2-(1-oxidopyridin-2-yl)methyl-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako žlutá pěna (63 %) z nadepsané sloučeniny z příkladu 12 za použití postupu z příkladu 128.

Nalezeno: C, 57,04; H, 6,14; N, 15,80.

$C_{29}H_{37}N_7O_5S$; 0,25 CH_2Cl_2 vyžad. C, 56,95; H, 6,13; N, 15,89%. δ ($CDCl_3$): 0,99 (6H,m), 1,19 (3H,t), 1,80 (2H,m), 2,02 (2H,m), 2,41 (2H,q), 2,52 (4H,m), 3,01 (2H,t), 3,09 (4H,m), 4,26 (2H,t), 5,80 (2H,s), 6,89 (1H,d), 7,20 (3H,m), 7,83 (1H,d), 8,28 (1H,d), 8,80 (1H,s), 11,63 (1H,s). LRMS: m/z 596 ($M+1$)⁺.

Příklad 130

3-Ethyl-5-[2-(2-methoxyethoxy)-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá pěna (85 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 133 a 1-methylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalezeno:

C, 55,82; H, 5,84; N, 16,54. $C_{27}H_{33}N_7O_5S$; 0,75 H_2O vyžad. C, 55,80; H, 5,98; N, 16,87%. δ ($CDCl_3$): 1,30 (3H,t), 2,26 (3H,s), 2,48 (4H,m), 3,01 (2H,q), 3,10 (4H,m), 3,58 (3H,s), 3,87 (2H,t), 4,42 (2H,t), 5,67 (2H,s), 7,07 (1H,d), 7,14 (1H,d), 7,20 (1H,m), 7,61 (1H,m), 7,81 (1H,d), 8,57 (1H,d), 8,70 (1H,s), 10,86 (1H,s). LRMS: m/z 569 ($M+2$)⁺.

Příklad 131

3-Ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-methoxyethoxy)fenyl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá pěna (73 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 133 a 1-ethylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

Nalez. C, 57,08; H, 6,04; N, 16,51. $C_{28}H_{35}N_7O_5S \cdot 0,50 H_2O$ vyžaduje C, 56,93; H, 6,14; N, 16,60%. $\delta(CDCl_3)$: 1,01 (3H,t), 1,30 (3H,t), 2,39 (2H,q), 2,53 (4H,m), 3,01 (2H,q), 3,10 (4H,m), 3,59 (3H,s), 3,87 (2H,t), 4,41 (2H,t), 5,68 (2H,s), 7,08 (1H,d), 7,15 (1H,d), 7,20 (1H,m), 7,61 (1H,m), 7,82 (1H,d), 8,57 (1H,d), 8,70 (1H,s), 10,85 (1H,s). LRMS: m/z 582 ($M+1$)⁺.

Příprava 1

Ethyl-3-ethyl-1H-pyrazol-5-karboxylat

Ethanolický roztok ethoxidu sodného (21 % hm/hm , 143 ml, 0,39 mol) byl přidán po kapkách do míchaného ledem chlazeného roztoku diethyloxalatu (59,8 ml, 0,44 mol) v absolutním ethanolu (200 ml) pod dusíkem a výsledný roztok byl míchán po dobu 15 minut. Pak byl po kapkách přidán butan-2-on (39 ml, 0,44 mol), chladicí lázeň byla odstraněna, reakční směs míchána po dobu 18 hodin při teplotě místnosti a pak po dobu 6 hodin při 40 °C, pak byla znovu zavedena chladicí lázeň.

Pak byla přidána po kapkách ledová kyselina octová (25 ml, 0,44 mol), výsledný roztok míchán po dobu 30 minut při 0 °C, po kapkách přidán hydrazinhydrát (20 ml, 0,44 mol) pak byla reakční směs ponechána ohřát na teplotu místnosti a při ní udržována po dobu 18 hodin předtím, než byla odpařena za sníženého tlaku.

Zbytek byl rozdělen mezi dichlormethan (300 ml) a vodu (100 ml), pak byla organická fáze oddělena, promyta vodou (2.100 ml), vysušena (síran sodný) a koncentrována za sníženého tlaku, čímž se získala nadepsaná sloučenina (66,0 g).

δ (CDCl₃): 1,04 (3H,t), 1,16(3H,t), 2,70(2H,q), 4,36(2H,q), 6,60(1H,s).

LRMS: m/z 160 (M+1)⁺.

Příprava 2

3-Ethyl-1H-pyrazol-5-karboxylová kyselina

Vodný roztok hydroxidu sodného (10M, 100 ml, 1,0 mol) byl přidán po kapkách do míchané suspenze nadepsané sloučeniny z příkladu 1 (66,0 g, 0,39 mol) v methanolu a výsledný roztok byl zahříván pod refluxem po dobu 4 hodin.

Chladná reakční směs byla koncentrována za sníženého tlaku na asi 200 ml, zředěna vodou (200 ml) a tato směs byla promyta toluenem (3.100 ml). Výsledná fáze byla okyselena koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH 4 bílá sraženina jímána a vysušena sáním, čímž se vytvořila nadepsaná sloučenina (31,1 g).

δ (DMSO_{d6}): 1,13(3H,t), 2,56(2H,q), 6,42(1H,s).

Příprava 3

4-Nitro-3-n-propyl-1H-pyrazol-5-karboxylová kyselina

Dýmavá kyselina sírová (17,8 ml) byla přidána po kapkách do míchané ledem chlazené dýmavé kyseliny dusičné (16,0ml), výsledný roztok ohřát na 50 °C, pak byla přidána po částech 3-n-propyl-1H-pyrazol-5-karboxylová kyselina (Chem.Pharm.Bull., 1984, 32, 1568, 16,4 g, 0,106 mol) během 30 minut, přičemž se udržovala reakční teplota pod 60 °C. Výsledný roztok byl zahříván po dobu 18 minut při 60 °C, ponechán zchladnout a pak nalit na led. Bílá sraženina byla jímána, promyta vodou a vysušena sáním, čímž se získala nadepsaná sloučenina (15,4 g), t.t. 170-172 °C.

Nalez.C, 42,35; H, 4,56; N, 21,07.

C₇H₉N₃O₄ vyžad. C, 42,21; H, 4,55; N, 21,10%. δ (DMSO_{d6}): 0,90 (3H,t), 1,64 (2H,m), 2,83 (2H,m), 14,00 (1H,s).

Příprava 4

3-Ethyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-karboxylová kyselina

Byla získána z nadepsané sloučeniny z přípravy 2 analogickým postupem s přípravou 3 jako hnědá tuhá látka (64 %). δ (DMSO_{d6}): 1,18(3H,t), 2,84(2H,m), 13,72(1H,s).

Příprava 5

4-Nitro-3-n-propyl-1H-pyrazol-5-karboxamid

Roztok nadepsané sloučeniny z přípravy 3 (15,4 g, 0,077 mol) v thionylchloridu (75 ml) byl zahříván pod refluxem po dobu 3 hodin a pak byla chladná reakční směs odpařena za sníženého tlaku. Zbytek byl azeotropován s tetrahydrofuranem (2.50 ml) a následně suspendován v tetrahydrofuranu (50 ml), pak byla míchaná suspenze ochlazená ledem a zpracována s plynným amoniakem po dobu 1 hodiny. Byla přidána voda (50 ml) a výsledná směs odpařena za sníženého tlaku, čímž se získala tuhá látka, která po tritraci vodou a vysušení sáním poskytla nadepsanou sloučeninu. (14,3 g), t.t. 197-199 °C.

Nařez.: C, 42,35; H, 5,07; N, 28,38. $C_7H_{10}N_4O_3$

vyžad. C, 42,42; H, 5,09; N, 28,27%. δ (DMSO_{d6}): 0,90 (3H,t), 1,68 (2H,m), 2,86 (2H,t), 7,68 (1H,s), 8,00 (1H,s).

Příprava 6

3-Ethyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-karboxamid

Byl získán z nadepsané sloučeniny z přípravy 4 analogicky s přípravou 5 jako bílá tuhá látka (90 %).

δ (DMSO_{d6}): 1,17 (3H,t), 2,87 (2H,m),

7,40 (1H,s), 7,60 (1H,s), 7,90 (1H,s). LRMS: m/z 185 (M+1)⁺.

Příprava 7

4-Amino-3-n-propyl-1H-pyrazol-5-karboxamid

Míchaná směs nadepsané sloučeniny z přípravy 5 (10,0 g, 0,050 mol), 10%ního palladia na aktivním uhlí (1,5g) a ethanolu (400 ml) byla hydrogenována po dobu 18 hodin při 345 kPa a 50 °C a pak byla zfiltrována. Filtrát byl sloučen s ethanolovou promývkou (200 ml) filtrační vložky a pak odpařen za sníženého tlaku, čímž se získala oranžová tuhá látka,

která při krystalizaci ze směsi ethylacetat:methanol poskytla nadepsanou sloučeninu (6,8 g) jako bílou tuhou látku, t.t. 196-201 °C.

Nalez. C, 48,96; H, 6,98; N, 32,08.

$C_7H_{12}N_4O$; 0,25 H_2O vyžad. C, 48,68; H, 7,30; N, 32,44%. δ ($DMSO_{d6}$): 0,88 (3H,t), 1,55 (2H,m), 2,46 (2H,t), 4,40 (2H,s), 7,00 (1H,s), 7,12 (1H,s), 12,20 (1H,s).

Příprava 8

4-Amino-3-ethyl-1H-pyrazol-5-karboxamid

Byl získán z nadepsané sloučeniny z přípravy 6 analogicky s přípravou 7 jako hnědá tuhá látka (80 %).

δ ($DMSO_{d6}$): 1,08 (3H,t), 2,45 (2H,q),

4,50 (1H,s), 6,88 (1H,s), 7,10 (1H,s), 7,26 (2H,s). LRMS: m/z 155 ($M+1$)⁺.

Příprava 9

4-(2-n-Propoxybenzamido)-3-n-propyl-1H-pyrazol-5-karboxamid

Roztok 1-n-propoxybenzoylchloridu (57,6 g, 0,21 mol) v dichlormethanu (50 ml) byl přidán po kapkách do míchané le-dem chlazené suspenze nadepsané sloučeniny z přípravy 7 (35,0g 0,208 mol) v suchém pyridinu (350 ml) a výsledná směs byla míchána po dobu 18 hodin při teplotě místnosti, pak odpařena za sníženého tlaku. Zbytek byl azeotropován s toluenem (2.100 ml) a výsledná hnědá tuhá látka byla triturována etherem (100 ml), čímž se získala nadepsaná sloučenina (83,0 g) jako béžová tuhá látka.

δ (CH_3OH_{d4}): 0,92 (3H,t), 1,14 (3H,t), 1,65 (2H,m), 1,94 (2H,m), 2,80 (2H,t), 4,20 (2H,t), 7,08 (1H,m), 7,18 (1H,d), 7,52 (1H,m), 8,04 (1H,d). LRMS: m/z 331 ($M+1$)⁺.

Příprava 10

3-Ethyl-4-(2-n-propoxybenzamido)-1H-pyrazol-5-karboxamid

Byl získán z nadepsané sloučeniny z příkladu 8 analogicky s přípravou 9 jako béžová tuhá látka (68 %).

δ (DMSO_{d6}): 0,93 (3H,t), 1,12 (3H,t), 1,86 (2H,q), 2,71 (2H,m), 4,15 (2H,t), 7,06 (1H,m), 7,20 (1H,d), 7,20 (1H,s), 7,40 (1H,s), 7,50 (1H,m), 7,92 (1H,d), 10,20 (1H,s). LRMS: m/z 317 (M+1)⁺.

Příprava 11

4-(2-Ethoxybenzamido)-3-n-propyl-1H-pyrazol-5-karboxamid

Byl získán z nadepsané sloučeniny z přípravy 7 a 2-ethoxybenzoylchloridu, analogicky s přípravou 9 jako bílá tuhá látka (64 %), t.t. 209-211 °C.

Nalezeno: C, 60,73; H, 6,41; N, 17,80. C₁₆H₂₀N₄O₃
vyžad. C, 60,74; H, 6,37; N, 17,71%. δ (DMSO_{d6}): 0,82 (3H,t), 1,42 (3H,t), 1,56 (2H,m), 1,75 (2H,t), 4,27 (2H,q), 7,07 (1H,m), 7,22 (2H,m), 7,52 (2H,m), 8,00 (1H,d), 10,40 (1H,s), 12,96 (1H,s).

Příprava 12

5-(2-n-Propoxyfenyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo-[4,3-d]pyrimidin-7-on

t-Butoxid draselný (93,0 g, 0,832 mol) byl přidán po částech do míchaného roztoku nadepsané sloučeniny z přípravy 9 (83,0 g, 0,25 mol) v propan-2-olu (800 ml) pod dusíkem a směs byla zahřívána po dobu 18 hodin pod refluxem, pak ponechána ochladit. Byla přidána voda (100 ml) k vytvoření homogenního roztoku, který byl okyselen na pH 6 2M chlorovodíkovou kyselinou. Výsledná bílá sraženina byla jímána a vysušena sáním, čímž se vytvořila nadepsaná sloučenina (37,4 g).

Nalez.: C, 65,36; H, 6,49; N, 17,99. $C_{17}H_{20}N_4O_2$
 vyžad. C, 65,37; H, 6,45; N, 17,94%. δ ($CDCl_3$): 1,05 (3H,t), 1,16 (3H,t),
 2,00 (4H,m), 3,04 (2H,t), 4,20 (2H,t), 7,07 (1H,d), 7,16 (1H,m), 7,48 (1H,m),
 8,52 (1H,d), 11,30 (1H,s), 12,25 (1H,s). LRMS: m/z 313 (M+1)⁺.

Příprava 13

3-Ethyl-5-(2-n-propoxyfenyl)-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-
 pyrimidin-7-on

Byl získán z nadepsané sloučeniny z přípravy 10 analo-
 gicky s přípravou 12 jako bílá tuhá látka (85 %).

δ ($DMSO_{d_6}$): 0,95 (3H,t), 1,15 (3H,t),
 1,72 (2H,m), 2,84 (2H,q), 4,03 (2H,t), 7,06 (1H,m), 7,15 (1H,d), 7,44 (1H,m),
 7,72 (1H,d), 11,83 (1H,s), 13,64 (1H,s). LRMS: m/z 299 (M+1)⁺.

Příprava 14

5-(2-Ethoxyfenyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-
 pyrimidin-7-on

Byl získán z nadepsané sloučeniny z přípravy 11 analo-
 gicky s přípravou 12 jako bílá tuhá látka (88 %), t.t. 199-
 201 °C.

Nalezeno: C, 64,44; H,

6,19; N, 18,44. $C_{16}H_{18}N_4O_2$ vyžad. C, 64,41; H, 6,08; N, 18,78%. δ
 ($CDCl_3$): 1,08 (3H,t), 1,65 (3H,t), 1,98 (2H,m), 3,04 (2H,t), 4,36 (2H,q), 7,10
 (1H,d), 7,20 (1H,m), 7,50 (1H,m), 8,57 (1H,d), 11,36 (1H,s), 11,88 (1H,s).

Příprava 15

Alkylace 5-(2-alkoxyfenyl)-3-alkyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo-
 [4,3-d]pyrimidin-7-onů

5 obecných postupů, metody A až E, bylo použito pro
 N-alkylaci nadepsaných sloučenin z příprav 12, 13 a 14. V něk-
 terých případech, jak N1- tak N2-isomery mohou být izolovány
 stejnou reakcí.

Metoda A

Alkylhalogenid (2,75 mmol) byl přidán do míchané suspenze pyrazolo[4,3-d]pyrimidinového substrátu (2,5 mmol) v 1M vodném roztoku hydroxidu sodného (7,25 mmol) pod atmosférou dusíku a reakční směs byla zahřívána po dobu 72 hodin při 50 °C a pak ponechána ochladit. Výsledná směs byla extrahována ethylacetatem (2.25 ml) a sloučené extrakty vysušeny (síran draselný) a odpařeny za sníženého tlaku, čímž se získal surový produkt, který byl vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu.

Metoda B

60%ní hm/hm disperze hydridu sodného v minerálním oleji (0,39 mmol) byla přidána do míchaného ledem chlazeného roztoku substrátu (0,39 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (8 ml) pod atmosférou dusíku. Po 1 hodině při 0 °C byl přidán alkylhalogenid (0,43 mmol) a reakční směs zahřívána po dobu 24 hodin při teplotě 45 °C a pak ponechána ochladit. Výsledná směs byla odpařena za sníženého tlaku a zbytek rozdělen mezi ethylacetat (40 ml) a solanku (30 ml).

Organická fáze byla oddělena, vysušena (síran hořečnatý) a odpařena za sníženého tlaku, čímž se získal surový produkt, který byl vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu.

Metoda C

2M roztok bis-(trimethylsilyl)amidu sodného v tetrahydrofuranu (2,2 mmol) byl přidán po kapkách do míchaného ledem chlazeného roztoku substrátu (2 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (8 ml) pod dusíkem a roztok míchán po dobu 1 h při 0 °C předtím, než byl ochlazen na -70 °C. Pak byl přidán alkylhalogenid (2 mmol), chladicí lázeň odstraněna a výsledný roztok míchán po dobu 24 hodin při teplotě místnosti, pak odpařen za sníženého tlaku.

Zbytek byl rozdělen mezi ethylacetat (40 ml) a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (30 ml), pak byla organická fáze separována, vysušena (síran hořečnatý) a odpařena za sníženého tlaku, čímž se získal surový produkt, který byl vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu.

Alternativně může být použit 0,5M roztok bis(trimethylsilyl)amidu draselného v toluenu s bezvodým toluenem jako rozpouštědlem a alkylace může být prováděna při asi 40 °C po dobu 20 hodin.

Metoda D

Roztok substrátu (4,8 mmol), alkylhalogenidu (4,8 mmol) a Aliquatu (TM) 336 (150 mg) v dichlormethanu (80 ml) byl přidán do míchaného 1M vodného roztoku hydroxidu sodného (15 mmol) pod atmosférou dusíku. Dvojfázová směs byla živě míchána po dobu 72 hodin při teplotě místnosti, pak byla vodná fáze oddělena a extrahována ethylacetatem (2.25 ml). Extrakty byly sloučeny s organickou fází a tento roztok vysušen (síran hořečnatý) a odpařen za sníženého tlaku, čímž se získal surový produkt, který byl vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu.

Metoda E

Trifenylfosfin (1,77 mmol) a alkanol (1,77 mmol) byly přidány do míchaného roztoku substrátu (1,60 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (10 ml). Výsledný roztok byl ochlazen na -5 °C a po kapkách byl přidán diethylazodikarboxylat (1,77 mmol), pak byla reakční směs ponechána ohřát na teplotu místnosti, míchána po dobu 18 hodin a odpařena za sníženého tlaku. Zbytek byl rozdělen mezi ethylacetat (30 ml) a vodu (30 ml), pak byla organická fáze oddělena, sloučena s ethylacetatovým extraktem (50 ml) vodné fáze, vysušena (síran sodný) a odpařena za sníženého tlaku, čímž se získal surový produkt, který byl vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu.

Příprava 16

3-Ethyl-5-(2-n-propoxyfenyl)-1-(pyridin-2-yl)methyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá pěna (15 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 13 a 2-chlormethylpyridinu, za použití postupu z přípravy 15B. δ (CDCl₃): 1,18 (3H,t), 1,43 (3H,t), 2,00 (2H,m), 3,02 (2H,q),

4,18 (2H,t), 5,95 (2H,s), 7,03 (2H,m), 7,16 (2H,m), 7,46 (1H,m), 7,60 (1H,m),

8,52 (1H,d), 8,58 (1H,d), 11,20 (1H,s). LRMS: m/z 390 (M+1)⁺.

Příprava 17

5-(2-n-Propoxyfenyl)-3-n-propyl-1-(pyridin-2-yl)methyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá pěna (22 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 12 a 2-chlormethylpyridinu za použití postupu z přípravy 15D. δ (CDCl₃): 1,01 (3H,t), 1,17 (3H,t), 1,90 (2H,m), 2,00

(2H,m), 2,99 (2H,t), 4,20 (2H,t), 5,96 (2H,s), 6,99 (1H,d), 7,05 (1H,d), 7,17

(2H,m), 7,44 (1H,m), 7,60 (1H,m), 8,54 (1H,d), 8,59 (1H,d), 11,20 (1H,s).

LRMS: m/z 404 (M+1)⁺.

Příprava 18

3-Ethyl-5-(2-n-propoxyfenyl)-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (22 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 13 a 2-chlormethylpyridinu za použití postupu z přípravy 15B.

Výtěžek 43 % může být dosažen za použití postupu z přípravy 15C.

δ (CDCl_3): 1,12 (3H,t), 1,30 (3H,t), 1,99 (2H,m), 3,00 (2H,q), 4,17 (2H,t), 5,68 (2H,s), 7,00-7,14 (3H,m), 7,20 (1H,m), 7,42 (1H,m), 7,60 (1H,m), 8,40 (1H,d), 8,58 (1H,d), 10,87 (1H,s). LRMS: m/z 390 ($M+1$)⁺.

Příprava 19

5-(2-Ethoxyfenyl)-3-n-propyl-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Získán jako bílá pěna (59 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 14 a 2-chlormethylpyridinu za použití postupu z přípravy 15B.

δ (CDCl_3): 0,98 (3H,t), 1,60 (3H,t), 1,76 (2H,m), 2,98 (2H,t), 4,30 (2H,q), 5,70 (2H,s), 7,06 (2H,m), 7,15 (1H,m), 7,22 (1H,m), 7,44 (1H,m), 7,62 (1H,m), 8,41 (1H,d), 8,59 (1H,d), 10,90 (1H,s). LRMS: m/z 390 ($M+1$)⁺.

Příprava 20

5-(2-n-Propoxyfenyl)-3-n-propyl-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá pěna (54 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 12 a 2-chlormethylpyridinu za použití postupu z přípravy 15D.

δ (CDCl_3): 0,98 (3H,t), 1,16 (3H,t), 1,77 (2H,m), 2,00 (2H,m), 2,99 (2H,t), 4,19 (2H,t), 5,74 (2H,s), 7,04-7,16 (1H,m), 7,20 (1H,m), 7,44 (1H,m), 7,64 (1H,m), 8,41 (1H,d), 8,59 (1H,d), 10,90 (1H,s). LRMS: m/z 404 ($M+1$)⁺.

Příprava 21

5-(2-n-Propoxyfenyl)-3-n-propyl-2-(pyridin-3-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako krémová pěna (32 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 12 a 3-chlormethylpyridinu za použití postupu z přípravy 15B.

δ (CDCl_3): 0,98 (3H,t), 1,14 (3H,t), 1,78 (2H,m), 2,00 (2H,m), 2,92 (2H,t), 4,19 (2H,t), 5,58 (2H,s), 7,04 (1H,d), 7,14 (1H,m), 7,24 (1H,m), 7,43 (1H,m), 7,48 (1H,m), 8,40 (1H,d), 8,59 (2H,m), 10,91 (1H,s).
LRMS: m/z 404 ($\text{M}+1$)⁺.

Příprava 22

4-(2-Fenylethenyl)pyridazin

Chlorid zinečnatý (820 mg, 6 mmol) byl přidán do směsi benzaldehydu (6,11 ml, 60 mmol) a 4-methylpyridazinu (2,83 g, 30 mmol) a výsledná směs zahřívána po dobu 20 hodin při 150 °C. Chladná reakční směs byla rozdělena mezi dichlormethan (40 ml) a 2M vodný roztok hydroxidu sodného (20 ml), pak byla organická fáze oddělena, sloučena s dichlormethanovým extraktem (80 ml) vodné fáze, vysušena (síran sodný) a odpařena za sníženého tlaku. Zbylý bleděhnědý olej byl vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi dichlormethan:methanol (99:1) jako eluentu, čímž se získala nadepsaná sloučenina (3,65 g) jako bleděhnědá tuhá látka.

Nalezeno: C, 78,95; H, 5,52; N, 15,39. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2$
vyžad.: C, 79,10; H, 5,53; N, 15,37%. δ (CDCl_3): 6,96 (1H,d), 7,45 (5H,m), 7,55 (2H,m), 9,12 (1H,d), 9,30 (1H,s). LRMS: m/z 183 ($\text{M}+1$)⁺.

Příprava 23

3-(2-Fenylethenyl)pyridazin

Byl získán jako tuhá látka (59 %) z 3-methylpyridazinu za použití postupu z přípravy 22. δ (CDCl_3): 7,12 (1H,d), 7,34 (3H,m), 7,56 (2H,d), 7,72 (1H,d), 8,37 (1H,s), 8,50 (1H,s), 8,60 (1H,s). LRMS: m/z 183 ($\text{M}+1$)⁺.

Příprava 24

4-(2-Fenylethenyl)pyrimidin

Byl získán jako tuhá látka (77 %) z 4-methylpyrimidinu za použití postupu z přípravy 22.

δ (CDCl_3): 7,06 (1H,d), 7,36 (4H,m), 7,58 (2H,m), 7,92 (1H,d), 8,69 (1H,d), 9,14 (1H,s).

Příprava 25

4-Hydroxymethylpyridazin

Ozon byl probubláván skrz míchaný roztok nadepsané sloučeniny z přípravy 22 (3,60 g, 0,02 mol) v methanolu (150 ml) při -10°C . Po 30 minutách byla směs pročištěna dusíkem, po částech byl přidán tetrahydroborat sodný (750 mg, 0,02 mol) a výsledný roztok míchán po dobu 2 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs byla okyselena 2M chlorovodíkovou kyselinou, pak byla alkalizována 0,880 vodným roztokem amoniaku a odpařena za sníženého tlaku. Vyčištění zbytku sloupcovou chromatografií na silikagelu, za použití elučního gradientu dichlormethan: methanol (98:2 až 96:4) poskytlo nadepsanou sloučeninu (1,64g) jako hnědožlutě zbarvenou tuhoun látku.

Nalezeno: C, 54,26; H, 5,42; N, 25,01. $\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$ vyžad. C, 54,54; H, 5,49; N, 25,44%. δ (CDCl_3): 3,12 (1H,s), 4,82 (2H,s), 7,54 (1H,d), 9,12 (1H,d), 9,16 (1H,s). LRMS: m/z 111 ($\text{M}+1$)⁺.

Příprava 26

3-Hydroxymethylpyridazin

Byl získán jako tuhá látka (76 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 23 za použití postupu z přípravy 25.

δ (CDCl_3): 3,66 (1H,s), 4,92 (2H,s), 7,48 (2H,m), 9,06 (1H,d).

Příprava 27

4-Hydroxymethylpyrimidin

Byl získán jako žlutá tuhá látka (83 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 24 za použití postupu z přípravy 25.

δ (CDCl_3): 2,88 (1H,s), 4,78 (2H,s), 7,36 (1H,d), 8,72 (1H,d), 9,18 (1H,s).

Příprava 28

3-Chlormethylpyridazinhydrochlorid

Thionylchlorid (3,05 ml, 42 mmol) byl přidán do ledem chlazené baňky obsahující nadepsanou sloučeninu z přípravy 26 (920 mg, 8 mmol) a reakční směs byla míchána po dobu 45 minut při teplotě místnosti, pak byla odpařena za sníženého tlaku. Zbytek byl azeotropován s toluenem (40 ml), čímž se získala surová nadepsaná sloučenina (1,4 g) jako hnědá tuhá látka, která měla dostatečnou čistotu pro vytvoření volné báze požadované pro použití v následujících alkylačních reakcích.

δ (DMSO_{d6}): 4,98 (2H,s), 7,80 (1H,m), 7,90 (1H,d), 8,19 (1H,s), 9,22 (1H,d).

Příprava 29

3-Ethyl-5-(2-n-propoxyfenyl)-2-(pyridazin-3-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako pěna (28 %) z nadepsaných sloučenin z přípravy 13 a přípravy 28 (volná báze) za použití postupu z přípravy 15C.

δ (CDCl₃): 1,13 (3H,t), 1,34 (3H,t), 2,00 (2H,m), 3,08 (2H,q), 4,18 (2H,t), 5,88 (2H,s), 7,04 (1H,d), 7,11 (1H,m), 7,46 (3H,m), 8,40 (1H,d), 9,15 (1H,d), 10,92 (1H,s). LRMS: m/z 391 (M+1)⁺.

Příprava 30

5-(2-n-Propoxyfenyl)-3-n-propyl-2-(pyridazin-3-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako krémová pěna (25 %) z nadepsaných sloučenin z přípravy 12 a přípravy 28 (volná báze) za použití postupu z přípravy 15C.

δ (CDCl₃): 0,93 (3H,t), 1,10 (3H,t), 1,73 (2H,m), 1,98 (2H,m), 2,99 (2H,t), 4,16 (2H,t), 5,84 (2H,s), 7,00 (1H,s), 7,08 (1H,m), 7,41 (3H,m), 8,38 (1H,d), 9,12 (1H,d), 10,90 (1H,s). LRMS: m/z 405 (M+1)⁺.

Příprava 31

5-(2-n-Propoxyfenyl)-3-n-propyl-2-(pyridazin-4-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako pryskyřice (13 %) z nadepsaných sloučenin z přípravy 12 a přípravy 25 za použití postupu z přípravy 15E.

Nalezeno: C

65,19; H, 5,99; N, 20,69. $C_{22}H_{24}N_6O_{\text{vyžad.}}$ C, 65,33; H, 5,98; N, 20,78%.

δ ($CDCl_3$): 0,99 (3H,t), 1,13 (3H,t), 1,85 (2H,m), 1,98 (2H,m), 2,92 (2H,t), 4,15 (2H,t), 5,77 (2H,s), 7,02 (1H,d), 7,12 (1H,m), 7,35 (1H,d), 7,44 (1H,m), 8,48 (1H,d), 9,10 (1H,d), 9,16 (1H,s), 11,29 (1H,s). LRMS: m/z 405 (M+1)⁺.

Příprava 32

5-(2-n-Propoxyfenyl)-3-n-propyl-2-(pyrimidin-4-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (9 %) z nadepsaných sloučenin z přípravy 12a přípravy 27 za použití postupu z přípravy 15E.

δ ($CDCl_3$):

0,96 (3H,t), 1,12 (3H,t), 1,76 (2H,m), 2,00 (2H,m), 2,94 (2H,t), 4,16 (2H,t), 5,61 (2H,s), 6,98 (1H,d), 7,05 (1H,d), 7,10 (1H,m), 7,46 (1H,m), 8,40 (1H,d), 8,64 (1H,d), 9,18 (1H,s), 10,94 (1H,s). LRMS: m/z 405 (M+1)⁺.

Příprava 33

2-[(2,4-Dichlorpyrimidin-5-yl)methyl]-5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako žlutá pěna (40 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 12 a 2,4-dichlor-5-chlormethylpyrimidinu (Annalen, 1966, 692, 119) za použití postupu z přípravy 15B.

δ ($CDCl_3$): 0,97 (3H,t),

1,07 (3H,t), 1,80 (2H,m), 1,98 (2H,m), 2,95 (2H,t), 4,14 (2H,t), 5,57 (2H,s), 7,00 (1H,d), 7,10 (1H,m), 7,46 (1H,m), 8,13 (1H,s), 8,39 (1H,d), 10,95 (1H,s). LRMS: m/z 474 (M+1)⁺.

Příprava 34

5-(2-n-Propoxyfenyl)-3-n-propyl-2-(pyrimidin-5-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Nadepsaná sloučenina z přípravy 33 (523 mg, 1,1 mmol) byla přidána do roztoku triethylaminu (3,0 ml, 21,5 mmol) v ethanolu (25 ml), načež následoval přídavek 10%ního palladia na aktivním uhlí (150 mg) a směs byla hydrogenována podobu 1 hodiny při 276 kPa při teplotě místnosti a pak zfiltrována. Filtrát byl sloučen s ethanolovou promývkou (20 ml) filtrační vložky a pak odpařen za sníženého tlaku. Zbytek byl suspendován ve vodě (15 ml) a směs extrahována ethylacetatem (50 ml), pak byl extrakt vysušen (síran sodný) a koncentrován za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi dichlormethan:methanol (98:2) jako eluentu, čímž se získala nadepsaná sloučenina (243 mg) jako krémová pěna.

δ (CDCl₃): 0,96 (3H,t), 1,06 (3H,t), 1,79 (2H,m), 1,99 (2H,m), 2,93 (2H,t), 4,13 (2H,t), 5,51 (2H,s), 7,01 (1H,d), 7,09 (1H,m), 7,43 (1H,m), 8,38 (1H,d), 8,63 (2H,s), 9,15 (1H,s), 10,91 (1H,s). LRMS: m/z 405 (M+1)⁺.

Příprava 35

3-Ethyl-5-(2-n-propoxyfenyl)-2-(pyrazin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako pěna (46 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 13 a 2-chlormethylpyrazinu (J.Org.Chem., 1973, 38, 2049), za použití postupu z přípravy 15B.

δ (CDCl₃): 1,08 (3H,t), 1,34 (3H,t), 1,96 (2H,t), 3,06 (2H,q), 4,14 (2H,t), 5,66 (2H,s), 7,00 (1H,d), 7,08 (1H,m), 7,42 (1H,m), 8,37 (1H,d), 8,46 (1H,s), 8,50 (2H,s), 10,84 (1H,s). LRMS: m/z 391 (M+1)⁺.

Příprava 36

5-(2-n-Propoxyfenyl)-3-n-propyl-2-(pyrazin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako krémová pěna (25 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 12 a 2-chlormethylpyrazinu (J.Org.Chem., 1973, 38, 2049) za použití postupu z přípravy 15B.

δ (CDCl₃): 0,97(3H,t), 1,08(3H,t),

1,78 (2H,m), 1,98 (2H,m), 2,99 (2H,t), 4,16 (2H,t), 5,66 (2H,s), 7,01 (1H,d),
7,10 (1H,m), 7,41 (1H,m), 8,39 (1H,d), 8,44 (1H,s), 8,50 (2H,s), 10,85 (1H,s).

LRMS: m/z 405 (M+1)⁺.

Příprava 37

4-(2-Ethoxybenzamido)-3-methyl-1H-pyrazol-5-karboxamid

Byl získán z 4-amino-3-methyl-1H-pyrazol-5-karboxamidu (J.Org.Chem., 1956, 21, 833) a 2-ethoxybenzoylchloridu, analogicky s přípravou 9 jako bílý prášek (83 %).

δ (DMSO-d₆): 1,44 (3H,t), 2,28

(3H,s), 4,28 (2H,q), 7,06 (1H,m), 7,19 (2H,m), 7,48 (2H,m), 8,00 (1H,d), 10,46
(1H,s), 12,88 (1H,s). LRMS: m/z 289 (M+1)⁺.

Příprava 38

4-(2-Methoxybenzamido)-3-n-propyl-1H-pyrazol-5-karboxamid

Byl získán za nadepsané sloučeniny z přípravy 7 a 2-methoxybenzoylchloridu analogicky s přípravou 9 jako bílý prášek (55 %).

δ (DMSO-d₆): 0,84 (3H,t), 1,55 (2H,m), 2,79 (2H,t), 4,00 (3H,s), 7,08

(1H,m), 7,20 (1H,d), 7,28 (1H,s), 7,44 (1H,s), 7,54 (1H,m), 10,62 (1H,s).

LRMS: m/z 303 (M+1)⁺.

Příprava 39

5-(2-Ethoxyfenyl)-3-methyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-7-on

Byl získán z nadepsané sloučeniny z přípravy 37 analogicky s přípravou 12 jako bílá tuhá látka (92 %).

δ (DMSO_{d6}): 1,30 (3H,t), 2,40 (3H,s), 4,12 (2H,q), 7,05 (1H,m), 7,14 (1H,d), 7,46 (1H,m), 7,68 (1H,d), 11,90 (1H,s), 13,68 (1H,s). LRMS: m/z 271 (M+1)⁺.

Příprava 40

5-(2-Methoxyfenyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-7-on

Byl získán z nadepsané sloučeniny z přípravy 38 analogicky s přípravou 12 jako bílá tuhá látka (71 %).

δ (DMSO_{d6}): 0,92 (3H,t), 1,76 (2H,m), 2,80 (2H,t), 3,85 (3H,s), 7,08 (1H,m), 7,17 (1H,d), 7,49 (1H,m), 7,64 (1H,d), 11,47-11,94 (1H,br), 13,69-13,94 (1H,br). LRMS: m/z 285 (M+1)⁺.

Příprava 41

5-(2-Methoxyfenyl)-3-n-propyl-1-(pyridin-2-yl)methyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá krystalická tuhá látka (38 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 40 a 2-chlormethylpyridinu za použití postupu z přípravy 15D.

Nalezeno: C, 67,00; H, 5,60; N, 18,49. C₂₁H₂₁N₅O₂ vyžaduje C, 67,18; H, 5,64; N, 18,65%. δ (CDCl₃): 1,01 (3H,t), 1,90 (2H,m), 2,98 (2H,t), 4,03 (3H,s), 5,96 (2H,s), 6,99 (1H,d), 7,05 (1H,d), 7,16 (2H,m), 7,47 (1H,m), 7,59 (1H,m), 8,48 (1H,d), 8,58 (1H,d), 10,88 (1H,s).

Příprava 42

5-(2-ethoxyfenyl)-3-methyl-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá pěna (21 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 39 a 2-chlormethylpyridinu za použití postupu z přípravy 15B.

Nalezeno: C, 65,30; H, 5,08; N, 18,79. $C_{20}H_{19}N_5O_2 \cdot 0,30 H_2O$ vyžad. C, 65,49; H, 5,39; N, 19,09%. δ ($CDCl_3$): 1,59 (3H,t), 2,57 (3H,s), 4,28 (2H,q), 5,66 (2H,s), 7,08 (3H,m), 7,20 (1H,m), 7,44 (1H,m), 7,62 (1H,m), 8,42 (1H,d), 8,59 (1H,d), 10,88 (1H,s). LRMS: m/z 362 ($M+1$)⁺.

Příprava 43

5-(2-Methoxyfenyl)-3-n-propyl-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá krystalická tuhá látka (29 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 40 a 2-chlormethylpyridinu za použití postupu z přípravy 15B.

Nalez.: C, 66,93; H, 5,61; N, 18,61. $C_{21}H_{21}N_5O_2$ vyžaduje C, 67,18; H, 5,64; N, 18,65%. δ ($CDCl_3$): 0,96 (3H,t), 1,76 (2H,m), 2,98 (2H,t), 4,03 (3H,s), 5,68 (2H,s), 7,05 (2H,2xd), 7,16 (1H,m), 7,21 (1H,m), 7,46 (1H,m), 7,62 (1H,m), 8,41 (1H,d), 8,58 (1H,d), 10,78 (1H,s). LRMS: m/z 376 ($M+1$)⁺.

Příprava 44

5-[5-(4-t-Butoxykarbonylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako tuhá látka (60 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 20 a 1-t-butoxykarbonylpiperazinu za použití postupu z příkladu 1.

δ ($CDCl_3$): 0,96 (3H,t), 1,15 (3H,t), 1,40 (9H,s), 1,76 (2H,m), 2,04 (2H,m), 2,98 (2H,t), 3,03 (4H,m), 3,52 (4H,m), 4,26 (2H,t), 5,70 (2H,s), 7,06 (1H,m), 7,16 (1H,d), 7,21 (1H,m), 7,62 (1H,m), 7,82 (1H,d), 8,58 (1H,d), 8,78 (1H,s), 10,60 (1H,s). LRMS: m/z 652 ($M+1$)⁺.

Příprava 45

3-Methoxy-2-methylpyridin

Míchaný roztok 3-hydroxy-2-methylpyridinu (1,0 g, 9,2 mmol), fenyltrimethylamoniumbromidu (2,2 g, 11 mmol) a methoxidu sodného (550 mg, 11 mmol) v dimethylformamidu (10 ml) byl zahříván pod refluxem po dobu 3 hodin, pak byla chladná reakční směs promyta vodou (40 ml) a extrahována etherem (3.40 ml). Sloučené extrakty byly vysušeny (síran sodný) a odpařeny za sníženého tlaku, pak byl zbytek vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexan:ethylacetat (1:1) jako eluentu, čímž se získala nadepsaná sloučenina (190 mg) jako tuhá látka. δ (CDCl₃): 2,34 (3H,s), 3,68 (3H,s), 6,93 (2H,m), 7,94 (1H,d). LRMS: m/z 124 (M+1)⁺.

Příprava 46

2-Chlormethyl-3-methoxypyridin

Nadepsaná sloučenina z přípravy 45 (190 mg, 1,5 mmol) byla přidána do míchaného roztoku benzamidu (5 mg, 0,4 mmol) v dichlormethanu (2 ml) a směs byla zahřáta na refluxní teplotu. Po částech byla přidána trichlormisokyanurová kyselina (190 mg, 0,82 mmol), pak byla reakční směs míchána pod refluxem po dobu 3 hodin, ponechána zchladnout a upravena vodou (2 ml) a 50%ním vodným roztokem hydroxidu draselného (3 ml). Oddělená vodná fáze byla promyta dichlormethanem (3.10 ml) a sloučené organické roztoky vysušeny (Na₂SO₄) a odpařeny za sníženého tlaku, čímž se získala nadepsaná sloučenina (180 mg) jako bezbarvý olej.

δ (CDCl₃): 3,91 (3H,s), 4,76 (2H,s), 7,25 (2H,m), 8,20 (1H,d). LRMS: m/z 158 (M+1)⁺.

Příprava 47

1-(3-Methoxypyridin-2-yl)methyl-5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (4 %) z nadepsaných sloučenin z přípravy 12 a přípravy 46 za použití postupu z přípravy 15B.

δ (CDCl₃):

0,98 (3H,t), 1,12 (3H,t), 1,83 (2H,m), 1,97 (2H,m), 2,92 (2H,t), 3,80 (3H,s), 4,16 (2H,t), 5,96 (2H,s), 7,00 (1H,d), 7,10 (3H,m), 7,41 (1H,m), 8,01 (1H,d), 8,48 (1H,d), 11,08 (1H,s). LRMS: m/z 434 (M+1)⁺.

Příprava 48

2-(3-Methoxypyridin-2-yl)methyl-5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (78 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 12 a přípravy 46 za použití postupu z přípravy 15B.

δ (CDCl₃): 0,98 (3H,t), 1,06 (3H,t), 1,78 (2H,m), 1,95 (2H,m), 2,97 (2H,t), 3,83 (3H,s), 4,12 (2H,t), 5,66 (2H,s), 6,99 (1H,d), 7,06 (1H,m), 7,18 (2H,m), 7,39 (1H,m), 8,06 (1H,d), 8,38 (1H,d), 10,70 (1H,s). LRMS: m/z 434 (M+1)⁺.

Příprava 49

2-(6-Pivaloylaminopyridin-2-yl)methyl-5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (78 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 12 a 2-brommethyl-6-pivaloylaminopyridinu (Chem.Lett.,1995,61) za použití postupu z přípravy 15B.

δ (CDCl₃): 0,99 (3H,t), 1,12 (3H,t), 1,36

(9H,s), 1,79 (2H,m), 2,00 (2H,m), 2,95 (2H,t), 4,18 (2H,t), 5,55 (2H,s), 6,70 (1H,d), 7,04 (1H,d), 7,12 (1H,m), 7,43 (1H,m), 7,61 (1H,m), 7,96 (1H,s), 8,16 (1H,d), 8,40 (1H,d), 10,90 (1H,s). LRMS: m/z 503 (M+1)⁺.

Příprava 50

1-(6-Pivaloylaminopyridin-2-yl)methyl-5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (12 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 12 a 2-brommethyl-6-pivaloylaminopyridinu (Chem.Lett.,1995,61) za použití postupu z přípravy 15B.

δ (CDCl₃): 1,00 (3H,t), 1,16 (3H,t), 1,32 (9H,s), 1,90 (2H,m), 2,00 (2H,m), 2,98 (2H,t), 4,17 (2H,t), 5,80 (2H,s), 6,70 (1H,d), 7,05 (1H,d), 7,14 (1H,m), 7,46 (1H,m), 7,59 (1H,m), 7,99 (1H,s), 8,12 (1H,s), 8,52 (1H,d), 11,22 (1H,s). LRMS: m/z 503 (M+1)⁺.

Příprava 51

1-(1-Methylimidazol-2-yl)methyl-5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (21 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 12 a volné báze 2-chlormethyl-1-methylimidazolhydrochloridu (J.Chem.Soc.,1957,3305) za použití postupu z přípravy 15B.

δ (CDCl₃): 1,00 (3H,t), 1,18 (3H,t), 1,86 (2H,m), 2,02 (2H,m), 2,92 (2H,t), 3,70 (3H,s), 4,19 (2H,t), 6,04 (2H,s), 6,82 (1H,s), 7,05 (1H,d), 7,16 (1H,m), 7,46 (1H,m), 8,50 (1H,d), 11,26 (1H,s). LRMS: m/z 407 (M+1)⁺.

Příprava 52

2-(1-Methylimidazol-2-yl)methyl-5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (18 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 12 a volné báze 2-chlormethyl-1-methylimidazolhydrochloridu (J.Chem.Soc.,1957,3305) za použití postupu z přípravy 15B.

δ (CDCl₃): 0,98 (3H,t), 1,14 (3H,t), 1,75 (2H,m), 1,99 (2H,m), 3,12 (2H,t), 3,76 (3H,s), 4,18 (2H,t), 5,67 (2H,s), 6,84 (1H,s), 7,02 (1H,d), 7,13 (1H,m), 7,44 (1H,m), 8,38 (1H,d), 10,87 (1H,s). LRMS: m/z 407 (M+1)⁺.

Příprava 53

1-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)methyl-5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (44 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 12 a 4-chlormethyl-3,5-dimethylisoxazolu za použití postupu z přípravy 15D.

Nalezeno: C, 65,40; H, 6,47; N, 16,53. $C_{23}H_{27}N_5O$ vyžaduje C, 65,54; H, 6,49; N, 16,62%. δ ($CDCl_3$): 1,02 (3H,t), 1,17 (3H,t), 1,86 (2H,m), 2,02 (2H,m), 2,35 (3H,s), 2,52 (3H,s), 2,92 (2H,t), 4,19 (2H,t), 5,56 (2H,s), 7,05 (1H,d), 7,16 (1H,m), 7,46 (1H,m), 8,50 (1H,d), 11,16 (1H,s). LRMS: m/z 422 ($M+1$)⁺.

Příprava 54

5-(2-Ethoxyfenyl)-3-methyl-1-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)methyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (72 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 39 a 4-chlormethyl-3,5-dimethylisoxazolu za použití postupu z přípravy 15A.

Nalezeno: C, 63,19; H, 5,55; N, 18,30. $C_{20}H_{21}N_5O_3$ vyžaduje C, 63,31; H, 5,58; N, 18,46%. δ ($CDCl_3$): 1,64 (3H,t), 2,34 (3H,s), 2,52 (6H, 2xs), 4,32 (2H,q), 5,54 (2H,s), 7,06 (1H,d), 7,15 (1H,m), 7,46 (1H,m), 8,51 (1H,d), 11,18 (1H,s). LRMS: m/z 380 ($M+1$)⁺.

Příprava 55

2-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)methyl-5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (16 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 12 a 4-chlormethyl-3,5-dimethylisoxazolu za použití postupu z přípravy 15D.

Nalezeno: C, 64,88; H, 6,41; N, 16,33. $C_{23}H_{27}N_5O_3$ vyžaduje C, 65,54; H, 6,49; N, 16,62%. δ ($CDCl_3$): 1,00 (3H,t), 1,14 (3H,t), 1,78 (2H,m), 1,98 (2H,m), 2,17 (3H,s), 2,36 (3H,s), 2,90 (2H,t), 4,18 (2H,t), 5,28 (2H,s), 7,02 (1H,d), 7,12 (1H,m), 7,43 (1H,m), 8,38 (1H,d), 10,90 (1H,s). LRMS: m/z 422 ($M+1$)⁺.

Příprava 56

1-(2-Methylthiazol-4-yl)methyl-5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílý prášek (30 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 12 a volné báze 4-chlormethyl-2-methylthiazolhydrochloridu, za použití postupu z přípravy 15D.

¹Nalez.: C, 61,32; H, 5,86; N, 16,08. $C_{22}H_{25}N_5O_2S$; 0,40 H_2O vyžad. C, 61,35; H, 6,04; N, 16,26%. δ ($CDCl_3$): 1,03 (3H,t), 1,18 (3H,t), 1,90 (2H,m), 2,01 (2H,m), 2,67 (3H,s), 2,98 (2H,t), 4,20 (2H,t), 5,90 (2H,s), 6,88 (1H,s), 7,05 (1H,d), 7,16 (1H,m), 7,46 (1H,m), 8,52 (1H,d), 11,20 (1H,s). LRMS: m/z 424 ($M+1$)⁺.

Příprava 57

5-(2-Ethoxyfenyl)-3-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (22 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 39 a volné báze 4-chlormethyl-2-methylthiazolhydrochloridu za použití postupu z přípravy 15B.

Nalez.: C, 59,47; H, 4,95; N, 18,10. $C_{19}H_{19}N_5O_2S$ vyžad. C, 59,83; H, 5,02; N, 18,36%. δ ($CDCl_3$): 1,58 (3H,t), 2,65 (3H,s), 2,69 (3H,s), 4,28 (2H,q), 5,60 (2H,s), 6,90 (1H,s), 7,04 (1H,d), 7,13 (1H,m), 7,44 (1H,m), 8,42 (1H,d), 10,85 (1H,s). LRMS: m/z 382 ($M+1$)⁺.

Příprava 58

2-(2-Methylthiazol-4-yl)methyl-5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílý prášek (10 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 12 a volné báze 4-chlormethyl-2-methylthiazolhydrochloridu za použití postupu z přípravy 15D.

Nalezeno: C, 61,90; H, 6,04; N, 15,95. $C_{22}H_{25}N_5O_2S \cdot 0.20 H_2O$ vyžad. C, 61,86; H, 5,99; N, 16,40%. δ ($CDCl_3$): 1,00 (3H,t), 1,14 (3H,t), 1,80 (2H,m), 2,00 (2H,m), 2,70 (3H,s), 3,04 (2H,t), 4,18 (2H,t), 5,63 (2H,s), 6,86 (1H,s), 7,05 (1H,d), 7,14 (1H,m), 7,44 (1H,m), 8,40 (1H,d), 10,85 (1H,s). LRMS: m/z 424 (M+1)⁺.

Příprava 59
1-(1-Methyl-1,2,4-triazol-5-yl)methyl-5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (31 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 12 a volné báze 5-chlormethyl-1-methyl-1,2,4-triazolhydrochloridu (J.Antibiotics, 1993, 46, 1866), za použití postupu z přípravy 15B.

δ ($CDCl_3$): 1,00 (3H,t), 1,18 (3H,t), 1,86 (2H,m), 2,02 (2H,m), 2,94 (2H,t), 3,98 (3H,s), 4,20 (2H,t), 5,97 (2H,s), 7,06 (1H,d), 7,16 (1H,m), 7,46 (1H,m), 7,83 (1H,s), 8,50 (1H,d), 11,27 (1H,s). LRMS: m/z 408 (M+1)⁺.

Příprava 60

2-(1-Methyl-1,2,4-triazol-5-yl)methyl-5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bezbarvá pěna (25 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 12 a volné báze z 5-chlormethyl-1-methyl-1,2,4-triazolhydrochloridu (J.Antibiotics, 1993, 46, 1866) za použití postupu z přípravy 15B.

δ ($CDCl_3$): 1,00 (3H,t), 1,14 (3H,t), 1,80 (2H,m), 1,99 (2H,m), 3,09 (2H,t), 4,00 (3H,s), 4,18 (2H,t), 5,72 (2H,s), 7,04 (1H,d), 7,14 (1H,m), 7,45 (1H,m), 7,84 (1H,s), 8,39 (1H,d), 10,94 (1H,s). LRMS: m/z 408 (M+1)⁺.

Příprava 61

1-(2-Methoxyethyl)-1,2,4-triazol

2-Bromethylmethylether (6,7 ml, 0,072 mol) byl přidán do míchané ledem chlazené suspenze 1,2,4-triazolu (5,0 g, 0,072 mol) a uhličitanu draselného (10 g, 0,072 mol) v acetonu (50 ml). Po dalších 3 hodinách byla chladicí lázeň odstraněna a míchání pokračovalo při teplotě místnosti po dobu 18 hodin. Reakční směs byla zfiltrována a filtrát odpařen za sníženého tlaku a zbytek vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi dichlormethan:methanol (95:5) jako eluentu, čímž se získala nadepsaná sloučenina (5,2 g) jako čirý olej.

δ (CDCl₃): 3,32 (3H,s), 3,74 (2H,t), 4,34 (2H,t), 7,92 (1H,s), 8,14 (1H,s). LRMS: m/z 128 (M+1)⁺.

Příprava 62

5-Hydroxymethyl-1-(2-methoxyethyl)-1,2,4-triazol

Roztok nadepsané sloučeniny z přípravy 61 (4,3 g, 0,034 mol) ve 40%ním vodném roztoku formaldehydu (5 ml, 0,098 mol) byl zahříván při 140 °C po dobu 18 hodin v utěsněné nádobě. Studená reakční směs byla odpařena za sníženého tlaku a zbytek vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi dichlormethan:methanol (97:3) jako eluentu, čímž se vytvořila nadepsaná sloučenina (87 %) jako olej.

δ (CDCl₃): 3,30 (3H,s), 3,76 (2H,t), 4,08 (1H,s), 4,41 (2H,t), 4,78 (2H,s), 7,85 (1H,s). m/z 158 (M+1)⁺.

Příprava 63

5-Chlormethyl-1-(2-methoxyethyl)-1,2,4-triazolhydrochlorid

Nadepsaná sloučenina z přípravy 62 (3,5 g, 0,022 mol) byla přidána do míchaného ledem chlazeného thionylchloridu (10 ml), pak byla chladicí lázeň odstraněna. Reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 5 hodin a pak odpařena za sníženého tlaku. Azeotropická destilace zbytku s toluenem (50 ml) poskytla nadepsanou sloučeninu (4,6 g) jako žlutý olej.

δ (CDCl₃): 3,32 (3H,s), 3,79(2H,t), 4,59(2H,t), 5,15(2H,s), 8,40(1H,s), 10,09(1H,s).

Příprava 64

1-[1-(2-Methoxyethyl)-1,2,4-triazol-5-yl]methyl-5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (30 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 12 a volné báze nadepsané sloučeniny z přípravy 63 za použití postupu z přípravy 15B.

δ (CDCl₃): 1,00 (3H,t), 1,16 (3H,t), 1,86 (2H,m), 2,00 (2H,m), 2,84 (2H,t), 3,26 (3H,s), 3,70 (2H,t), 4,19 (2H,t), 4,56 (2H,t), 6,00 (2H,s), 7,04 (1H,d), 7,15 (1H,m), 7,45 (1H,m), 7,84 (1H,s), 8,48 (1H,d), 11,20 (1H,s). LRMS: m/z 452 (M+1)⁺.

Příprava 65

2-[1-(2-Methoxyethyl)-1,2,4-triazol-5-yl]methyl-5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (20 %) z nadepsané sloučeniny a z přípravy 12 a volné báze nadepsané sloučeniny z přípravy 63 za použití postupu z přípravy 15B.

δ (CDCl₃): 1,03 (3H,t), 1,13 (3H,t), 1,83 (2H,m), 1,99 (2H,m), 3,12 (2H,t), 3,30 (3H,s), 3,70 (2H,t), 4,18 (2H,t), 4,61 (2H,t), 5,78 (2H,s), 7,04 (1H,d), 7,14 (1H,m), 7,44 (1H,m), 7,86 (1H,s), 8,39 (1H,d), 10,87 (1H,s). LRMS: m/z 452 (M+1)⁺.

Příprava 66

1-(4-Methyl-1,2,4-triazol-3-yl)methyl-5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (34 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 12 a volné báze 3-chlormethyl-4-methyl-1,2,4-triazolhydrochloridu (Chem.Pharm.Bull., 1994, 42, 85) za použití postupu z přípravy 15B.

δ (CDCl₃): 1,00 (3H,t), 1,18 (3H,t), 1,85 (2H,m), 2,03 (2H,m), 2,92 (2H,t), 3,73 (3H,s), 4,20 (2H,t), 6,05 (2H,s), 7,06 (1H,d), 7,16 (1H,m), 7,48 (1H,m), 8,10 (1H,s), 8,50 (1H,d), 11,28 (1H,s). LRMS: m/z 408 (M+1)⁺.

Příprava 67

1-(1,2,4-Oxadiazol-3-yl)methyl-5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bělavá tuhá látka (24 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 12 a 3-chlormethyl-1,2,4-oxadiazolu za použití postupu z přípravy 15D.

δ (CDCl₃): 1,02 (3H,t), 1,18 (3H,t), 1,88 (2H,m), 2,00 (2H,m), 2,97 (2H,t), 4,19 (2H,t), 6,02 (2H,s), 7,04 (1H,d), 7,16 (1H,m), 7,46 (1H,m), 8,52 (1H,d), 8,66 (1H,s), 11,28 (1H,s). LRMS: m/z 395 (M+1)⁺.

Příprava 68

2-Benzyloxykarbonylmethyl-5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako žlutá tuhá látka (45 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 12 a benzylbromacetátu za použití postupu z přípravy 15B,

δ (CDCl₃): 1,00 (3H,t), 1,14 (3H,t), 1,81 (2H,m), 2,00 (2H,m), 2,89 (2H,t), 4,18 (2H,t), 5,17 (2H,s), 5,23 (2H,s), 7,06 (1H,d), 7,13 (1H,m), 7,36 (5H,m), 7,46 (1H,m), 8,41 (1H,d), 10,87 (1H,s).

Příprava 69

2-Karboxymethyl-5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

10%ní palladium na aktivním uhlí (20 mg) bylo přidáno do roztoku nadepsané sloučeniny z přípravy 68 (207 mg, 0,45 mmol) v ethylacetatu (25 ml) a směs byla míchána pod atmosférou vodíku při 138 kPa po dobu 20 hodin a pak zfiltrována. Odpaření filtrátu za sníženého tlaku poskytlo nadepsanou sloučeninu (95 %) jako žlutý prášek.

δ (DMSO_{d6}): 0,93 (6H,m), 1,71 (4H,m), 2,84 (2H,t), 4,03 (2H,t), 5,21 (2H,s), 7,09 (1H,m), 7,16 (1H,d), 7,48 (1H,m), 7,69 (1H,d), 11,52 (1H,s). LRMS: m/z 371 (M+1)⁺.

Příprava 70

N-t-Butoxykarbonyl-N'-{2-[5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on-2-yl]acetyl}hydrazin

Oxalylchlorid (0,33 ml, 3,8 mmol) byl přidán po kapkách do míchané ledem chlazené suspenze nadepsané sloučeniny z přípravy 69 (0,70 g, 1,9 mmol) v dichlormethanu (7 ml), načež následoval přídavek dimethylformamidu (2 kapky), chladicí lázeň byla odstraněna a reakční směs míchána při teplotě místnosti po dobu 2 hodin a pak byla odpařena za sníženého tlaku. Azeotropická destilace zbytku s dichlormethanem (30 ml) poskytla požadovaný acylchlorid jako žlutou tuhou látku.

Tento meziprodukt byl přidán do míchaného roztoku t-butylkarbazatu (0,25 g, 1,9 mmol) a triethylaminu (1,4 ml, 2,8 mmol) v dichlormethanu (10 ml) a směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 2 hodin, pak promyta 5%ním vodným roztokem kyseliny citronové (20 ml). Vodná promývka byla extrahována dichlormethanem (50 ml) a sloučené organické roztoky vysušeny (síran hořečnatý) a odpařeny za sníženého tlaku. Vyčištění zbytku sloupcovou chromatografií za použití elučního gradientu hexan:ethylacetat (1:1 až 1:2) vytvořilo požadovanou sloučeninu (0,29 g) jako oranžovou tuhou látku.

δ (CDCl₃): 1,06 (3H,t), 1,15 (3H,t), 1,44 (9H,s), 1,88 (2H,m), 2,00 (2H,m), 3,02 (2H,t), 4,17 (2H,t), 5,20 (2H,s), 6,59 (1H,s), 7,04 (1H,d), 7,12 (1H,m), 7,44 (1H,m), 8,40 (1H,d), 8,72 (1H,s), 10,96 (1H,s). LRMS: m/z 485 (M+1)⁺.

Příprava 71

N-{2-[5-(2-n-Propoxyfenyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo-[4,3-d]pyrimidin-7-on-2-yl]acetyl}hydrazinhydrochlorid

Míchaný ledem chlazený roztok nadepsané sloučeniny z přípravy 70 (0,28 g, 0,58 mmol) v dichlormethanu (5 ml) byl nasycen chlorovodíkem a pak byla chladicí lázeň odstraněna. Reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 2 hodin, pak odpařena za sníženého tlaku, čímž se získala nade-psaná sloučenina (0,22 g) jako žlutá tuhá látka.

δ (DMSO-d₆): 0,95 (6H,m), 1,72 (4H,m), 2,89 (2H,t), 4,02 (2H,t), 5,28 (2H,s), 7,06 (1H,m), 7,16 (1H,d), 7,48 (1H,m), 7,68 (1H,d), 11,58 (2H,s). LRMS: m/z 385 (M+1)⁺.

Příprava 72

2-(3-Methyl-1,2,4-triazol-5-yl)methyl-5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Roztok methoxidu sodného (62 mg, 1,16 mmol) v ethanolu (2 ml) byl přidán do míchaného roztoku acetamidinhydrochloridu (82 mg, 0,87 mmol) v ethanolu a směs míchána při teplotě místnosti po dobu 45 minut.

Další methoxid sodný (30 mg, 0,58 mmol) byl přidán do míchané suspenze nadepsané sloučeniny z přípravy 71 (220 mg, 0,58 mmol) v ethanolu (4 ml) a tato směs byla přidána do dříve připraveného ethanolického roztoku acetamidu.

Reakční směs byla míchána pod refluxem po dobu 72 hodin, ponechána ochladit a zředěna vodou (15 ml), pak byla výsledná směs extrahována ethylacetatem (40 ml celkem) a sloučené organické roztoky vysušeny (síran hořečnatý) a odpařeny za sníženého tlaku.

Výsledný žlutý olej byl vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití elučního gradientu ether:methanol (97:3 až 90:10), čímž se vytvořila nadepsaná sloučenina (120 mg) jako bílá tuhá látka.

δ (CDCl₃): 1,02 (3H,t), 1,12 (3H,t), 1,85 (2H,m), 1,99 (2H,m), 2,41 (3H,s), 3,07 (2H,t), 4,16 (2H,t), 5,60 (2H,s), 7,02 (1H,d), 7,10 (1H,m), 7,42 (1H,m), 8,39 (1H,d), 10,93 (1H,s). LRMS: m/z 408 (M+1)⁺.

Příprava 73

2-Kyanmethyl-5-(2-n-propoxyfenyl-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

2M roztok bis(trimethylsilyl)amidu sodného v tetrahydrofuranu (4,42 ml, 8,0 mmol) byl přidán do míchaného ledem chlazeného roztoku nadepsané sloučeniny z přípravy 12 (2,3 g, 7,4 mmol) v tetrahydrofuranu (25 ml) a vzniklý roztok byl míchán po dobu 30 minut předtím, než byl ochlazen na asi -70 °C. Po kapkách byl přidán bromacetonitril (0,54 ml, 7,7 mmol), chladicí lázeň byla odstraněna a po dalších 20 hodin byla reakční směs pečlivě chlazena methanolem (5 ml) a odpařena za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití elučního gradientu dichloremethanu:methanolu (99:1 až 95:5), načež následovala krystalizace ze směsi hexan:ethylacetat, čímž se získala nadepsaná sloučenina (1,89g) jako bílá tuhá látka.

Nalezeno: C, 64,84; H, 5,98; N, 19,71. $C_{19}H_{21}N_5O_2$ vyžad. C, 64,94; H, 6,02; N, 19,93%. δ ($CDCl_3$): 1,12 (6H,m), 1,98 (4H,m), 3,08 (2H,t), 4,20 (2H,t), 5,26 (2H,s), 7,05 (1H,d), 7,16 (1H,m), 7,48 (1H,m), 8,42 (1H,d), 11,00 (1H,s). LRMS: m/z 703 (2M+1)⁺.

Příprava 74

2-[5-(2-n-Propoxyfenyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo-[4,3-d]pyrimidin-7-on-2-yl]acetamidoxim

Uhličitan sodný (199 mg, 1,9 mmol) a hydroxylamidhydrochlorid (260 mg, 3,7 mmol) byly přidány do míchané suspenze nadepsané sloučeniny z přípravy 73 (878 mg, 2,5 mmol) v 50%ním vodném ethanolu (10 ml) a směs zahřívána pod refluxem po dobu 18 hodin, a pak byla ponechána zchladnout. Výsledná sraženina byla jímána, promyta vodou (30 ml) a vysušena za vakua, čímž se získala nadepsaná sloučenina (902 mg) jako bílá tuhá látka.

Nalezeno:

C, 59,23; H, 6,26; N, 21,51. $C_{19}H_{24}N_5O_3$ vyžad. C, 59,36; H, 6,29; N, 21,86%. δ ($DMSO_{d6}$): 0,94 (6H,m), 1,63 (4H,m), 2,92 (2H,t), 4,04 (2H,t), 4,94 (2H,s), 5,48 (2H,s), 7,06 (1H,m), 7,17 (1H,d), 7,46 (1H,m), 7,68 (1H,d), 9,93 (1H,s), 11,49 (1H,s). LRMS: m/z 385 (M+1)⁺.

Příprava 75

O-Acetyl-2-[5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on-2-yl]acetamidoxim

Acetanhydrid (336 mikrol, 3,38 mmol) byl přidán do roztoku nadepsané sloučeniny z přípravy 74 (684 mg, 1,69 mmol) v tetrahydrofuranu (5 ml) a směs byla míchána pod refluxem po dobu 3 hodin a pak ponechána zchladnout. Výsledná sraženina byla jímána, promyta etherem (20 ml) a vysušena za vakua, čímž se získala nadepsaná sloučenina (650 mg) jako bílá tuhá látka.

Nalezeno: C,

59,02; H, 6,09; N, 19,58. $C_{21}H_{26}N_6O_4$ vyžad. C, 59,14; H, 6,15; N, 19,71%.
 δ ($DMSO_{d6}$): 0,95 (6H,m), 1,66 (4H,m), 2,03 (3H,s), 2,95 (2H,t), 4,04 (2H,t),
 5,05 (2H,s), 6,59 (2H,s), 7,06 (1H,m), 7,16 (1H,d), 7,47 (1H,m), 7,68 (1H,d),
 11,52 (1H,s). LRMS: m/z 427 (M+1)⁺.

Příprava 76

2-(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl-5-(2-n-propoxyfenyl)-
 3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Roztok nadepsané sloučeniny z přípravy 75 (630 mg, 1,50 mmol) v diglymu (5 ml) byl míchán pod refluxem po dobu 5 hodin, ponechán ochladit a odpařen za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexan:ethylacetat (34:66) jako eluentu, čímž se získala nadepsaná sloučenina (520 mg) jako tuhá látka.

Nalezeno: C, 61,40; H, 5,86; N, 20,28. $C_{21}H_{24}N_6O_3$ vyžad. C, 61,75; H, 5,92; N, 20,57%. δ ($DMSO_{d6}$): 0,95 (6H,m), 1,74 (4H,m), 2,58 (3H,s), 2,98 (2H,t), 4,03 (2H,t), 5,76 (2H,s), 7,06 (1H,m), 7,16 (1H,d), 7,45 (1H,m), 7,66 (1H,d), 11,55 (1H,s). LRMS: m/z 409 (M+1)⁺.

Příprava 77

2-Kyanmethyl-5-(2-ethoxyfenyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako tuhá látka (73 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 14 a bromacetonitrilu za použití postupu z přípravy 73.

δ ($CDCl_3$): 1,10 (3H,t), 1,60 (3H,t), 1,95 (2H,m), 3,08 (2H,t), 4,31 (2H,q), 5,28 (2H,s), 7,07 (1H,d), 7,14 (1H,m), 7,48 (1H,m), 8,42 (1H,d), 11,01 (1H,s). LRMS: m/z 338 (M+1)⁺.

Příprava 78

2-[5-(2-Ethoxyfenyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo-
[4,3-d]pyrimidin-7-on-2-yl]acetamidoxim

Byl získán jako bílá tuhá látka (89 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 77 za použití postupu z přípravy 74.

δ (DMSO_{d6}): 0,94 (3H,t), 1,33 (3H,t), 1,74 (2H,m), 2,90 (2H,t), 4,12 (2H,q), 4,92 (2H,s), 5,48 (2H,s), 7,07 (1H,m), 7,14 (1H,d), 7,46 (1H,m), 7,68 (1H,d), 9,34 (1H,s), 11,53 (1H,s).
LRMS: m/z 371 (M+1)⁺.

Příprava 79

5-(2-Ethoxyfenyl)-2-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Nadepsaná sloučenina z přípravy 78 (160 mg, 0,43 mmol) byla přidána do směsi acetanhydridu (122 mikrol, 1,3 mmol), kyseliny octové (2,5 ml, 40 mmol) a toluenu (2 ml), pak byla výsledná směs míchána pod refluxem po dobu 18 hodin, ponechána ochladit a odpařena za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití elučního gradientu hexan:ethylacetat (1:1 až 1:3), čímž se vytvořila nadepsaná sloučenina (45 mg) jako tuhá látka.

δ (DMSO_{d6}): 0,92 (3H,t), 1,31 (3H,t), 1,72 (2H,m), 2,57 (3H,s), 2,97 (2H,t), 4,12 (2H,q), 5,76 (2H,s), 7,05 (1H,m), 7,14 (1H,d), 7,47 (1H,m), 7,64 (1H,d), 11,64 (1H,s).

Příprava 80

Benzyl-1-benzyl-4-nitro-3-n-propylpyrazol-5-karboxylat

Benzylbromid (20,4 ml, 0,172 mol) byl přidán po kapkách během 5 minut do míchaného ledem chlazeného roztoku z přípravy 3 (17,0 g, 0,085 mol) a uhličitanu cesného (56,1 g,

0,173 mol) v dimethylformamidu (150 ml) a pak byla chladicí lázeň odstraněna. Po dalších 19 hodinách byla přidána voda, (300 ml) a směs extrahována etherem (celkem 1 000 ml). Sloučené extrakty byly vysušeny (síran hořečnatý) a odpařeny za sníženého tlaku, čímž se získal olej, který po vyčištění sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití elučního gradientu pentan:ethylacetat (95:5 až 90:10) poskytl nadepsanou sloučeninu (13,0 g) jako tuhou látku (stejně jako 2-benzylisomer (19,7 g)).

δ (CDCl₃): 0,99 (3H,t), 1,76 (2H,m), 2,86 (2H,t), 5,30 (2H,s), 5,39 (2H,s), 7,17 (2H,m), 7,30 (8H,m). LRMS: m/z 397 (M+18)⁺.

Příprava 81

1-Benzyl-4-nitro-3-n-propylpyrazol-5-karboxylová kyselina

Směs nadepsané sloučeniny z přípravy 80 (13,0 g, 0,034 mol) a 6M vodného roztoku hydroxidu sodného (65 ml) byla míchána pod refluxem po dobu 2 hodin, ponechána ochladit, zředěna vodou (130 ml) a výsledná směs extrahována etherem (500ml). Míchaná vodná fáze byla zchlazena ledem, okyselena koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a extrahována dichlormethanem (500 ml celkem). Sloučené dichlormethanové extrakty byly vysušeny (síran hořečnatý) a odpařeny za sníženého tlaku, čímž se získala nadepsaná sloučenina (10,0 g) jako bílá tuhá látka.

δ (CDCl₃): 1,10 (3H,t), 1,78 (2H,m), 2,94 (2H,t), 5,78 (2H,s), 7,32 (5H,m).

Příprava 82

1-Benzyl-4-nitro-3-n-propylpyrazol-5-karboxamid

Byl získán jako krémový prášek (79 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 81 za použití postupu z přípravy 5.

δ (CDCl_3): 1,00 (3H,t), 1,76 (2H,m), 2,90 (2H,t), 5,60 (2H,s), 7,30 (5H,m). LRMS: m/z 306 ($M+18$)⁺.

Příprava 83

4-Amino-1-benzyl-3-n-propylpyrazol-5-karboxamid

Míchaná směs nadepsané sloučeniny z přípravy 82 (7,0g, 0,024 mol), chloridu cínatého dihydratu (27,4 g, 0,122 mol) a ethanolu (140 ml) byla zahřívána pod refluxem po dobu 2 h. Reakční směs byla ochlazená, zalkalizována nasyceným vodným roztokem uhličitanu amonného, zfiltrována a filtrát extrahován dichlormethanem (celkem 750 ml). Sloučené extrakty byly vysušeny (síran hořečnatý) a odpařeny za sníženého tlaku, čímž se získala nadepsaná sloučenina (4,8 g) jako oranžová tuhá látka.

δ (CDCl_3): 0,99 (3H,t), 1,70 (2H,m), 2,58 (2H,t), 2,94 (2H,s), 5,70 (2H,s), 7,24 (5H,m). LRMS: m/z 259 ($M+1$)⁺.

Příprava 84

5-Chlorsulfonyl-2-ethoxybenzoová kyselina

Roztavená 2-ethoxybenzoová kyselina (25,0 g, 0,150 mol) byla přidána do míchané ledem chlazené směsi thionylchloridu (11 ml, 0,151 mol) a chlorsulfonové kyseliny (41,3 ml, 0,621 mol), přičemž se udržovala teplota reakční směsi pod 25 °C. Výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 18 hodin a pak nalita do míchané směsi ledu (270 g) a vody (60ml), čímž se získala našedlá sraženina. Míchání pokračovalo po dobu 1 hodiny, pak byl produkt jímán filtrací, promyt vodou a vysušen za vakua, čímž se vytvořila nadepsaná sloučenina (36,08 g). Referenční vzorek, t.t. 115-116 °C, byl získán krystalizací z hexan:toluen.

Nalezeno:

C,41,02; H,3,27. $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClO}_5\text{S}$ vyžad. C,40,84; H,3,43%. δ (CDCl_3): 1,64(3H,t), 4,45(2H,q), 7,26(1H,d), 8,20(1H,dd), 8,80(1H,d).

Příprava 85

2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)benzoová kyselina

(a) jednostupňový postup

1-Methylpiperazin (33,6 ml, 0,303 mol) byl přidán do míchané suspenze nadepsané sloučeniny z přípravy 84 (34,4 g, 0,130 mol) ve vodě (124 ml) při asi 10 °C, přičemž se udržovala teplota reakční směsi pod 20 °C. Výsledný roztok byl ochlazen na asi 10 °C a po 5 minutách začala krystalizace tuhé látky. Po dalších 2 hodinách byla tuhá látka jímána filtrací, promyta ledovou vodou a vysušena za vakua, čímž se získal surový produkt (36,7 g).

Vzorek (15,0 g) byl vyčištěn mícháním v refluxujícím acetonu po dobu 1 hodiny. Výsledná suspenze byla ponechána ochladit na teplotu místnosti a krystalická tuhá látka jímána filtrací a vysušena za vakua, čímž se získala nadepsaná sloučenina (11,7 g), t.t. 198-199 °C, jejíž ¹H NMR spektrum bylo identické se spektrem pro produkt z následujícího postupu (b).

(b) dvoustupňový postup

Roztok nadepsané sloučeniny z přípravy 84 (50,0 g, 0,189 mol) v acetonu (150 ml) byl přidán po kapkách do míchané směsi 1-methylpiperazinu (20,81 g, 0,208 mol) a triethylaminu (28,9 ml, 0,207 mol), přičemž se udržovala teplota reakční směsi pod 20 °C. Během přidavku se vytvořila bílá krystalická tuhá látka a míchání pokračovalo po další 1,5 hodin. Filtrace, následovaná promytím produktu acetonem a vysušením za vakua, poskytla podvojnou hydrochloridtriethylaminovou sůl nadepsané sloučeniny (78,97 g), t.t. 166-169 °C. Nalezeno: C, 51,33; H, 8,14; N, 9,06; Cl, 8,02. C₁₄H₂₀N₂O₅S; C₆H₁₅N; HCl vyžad. C, 51,55; H, 7,79; N, 9,02; Cl, 7,61%. δ (DMSO_{d6}): 1,17(9H,t), 1,32(3H,t), 2,15(3H,s), 2,47(6H,br s), 2,86(2H, br s), 3,02(6H,q), 4,18(2H,q), 7,32(1H,d), 7,78(1H,dd), 7,85(1H,d).

Podvojná sůl (30,0 g) byla míchána ve vodě (120 ml) k vytvoření téměř čirého roztoku, z kterého rychle nastala krystalizace tuhé látky. Po 2 hodinách byla tuhá látka jímána filtrací, promyta vodou a vysušena za vakua, čímž se získala nadepsaná sloučenina (14,61 g) jako bílá tuhá látka. Referenční vzorek, t.t. 201 °C, byl získán rekrystalizací z vodného ethanolu.

Nalezeno: C, 51,09; H, 6,16; N, 8,43. $C_{14}H_{20}N_2O_5S$ vyžaduje C, 51,21; H, 6,14; N, 8,53%. δ (DMSO- d_6): 1,31(3H,t), 2,12(3H,s), 2,34(4H,br s), 2,84(4H, br s), 4,20(2H,q), 7,32(1H,d), 7,80(1H,dd), 7,86(1H,d).

Příprava 86

1-Benzyl-4-[2-ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)benz-amido]-3-n-propylpyrazol-5-karboxamid

(Benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinofosfoniumhexafluorofosfat (PyBOP, 7,6 g, 0,015 mol) byl přidán do míchaného roztoku nadepsaných sloučenin z přípravy 83 (3,8 g, 0,015 mol) a přípravy 85 (5,3 g, 0,16 mol) v dimethylformamidu (50 ml) a výsledný oranžový roztok byl míchán při teplotě místnosti po dobu 20 hodin, pak nalit do vody (250 ml). Směs byla extrahována ethylacetatem (celkem 750 ml) a sloučené extrakty promyty postupně 10%ním vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (100 ml) a vodou (100 ml), vysušena (síran hořečnatý) a odpařeny za sníženého tlaku, čímž se vytvořila oranžová tuhá látka. Krystalizace z ethanolu poskytla nadepsanou sloučeninu (6,76g) jako bílou krystalickou látku, t.t. 182-184 °C.

Nalezeno: C, 58,88; H, 6,27; N, 14,66.

$C_{28}H_{36}N_6O_5S$ vyžad. C, 59,14; H, 6,38; N, 14,78%. δ (CDCl₃): 0,97 (3H,t), 1,59 (3H,t), 1,68 (2H,m), 2,26 (3H,s), 2,47 (4H,m), 2,58 (2H,t), 3,08 (4H,m), 4,39 (2H,t), 5,62 (2H,s), 7,17 (1H,d), 7,26 (7H,m), 7,92 (1H,d), 8,62 (1H,s), 9,20 (1H,s). LRMS: m/z 569 (M+1)⁺.

Příprava 87

1-(4-Chlorbenzyl)-5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (62 %) z nadepsané sloučenina z přípravy 12 a 4-chlorbenzylchloridu za použití postupu z přípravy 15A.

Nalez.: C, 65,96; H, 5,80; N, 12,77. $C_{24}H_{25}ClN_4O_2$ vyžad. C, 65,97; H, 5,77; N, 12,82%. δ ($CDCl_3$): 1,02 (3H,t), 1,18 (3H,t), 1,88 (2H,m), 2,02 (2H,m), 2,95 (2H,t), 4,19 (2H,t), 5,74 (2H,s), 7,04 (1H,d), 7,16 (1H,m), 7,26 (2H,d), 7,37 (2H,d), 7,44 (1H,m), 8,50 (1H,d), 11,20 (1H,s). LRMS: m/z 437 (M+1)⁺.

Příprava 88

1-(4-Chlorbenzyl)-5-(2-ethoxyfenyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá krystalická tuhá látka (77 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 14 a 4-chlorbenzylchloridu za použití postupu z přípravy 15A.

Nalezeno: C, 65,34; H, 5,52; N, 13,38. $C_{23}H_{23}ClN_4O_2$ vyžaduje C, 65,32; H, 5,48; N, 13,25%. δ ($CDCl_3$): 1,02 (3H,t), 1,63 (3H,t), 1,90 (2H,m), 2,96 (2H,t), 4,32 (2H,q), 5,74 (2H,s), 7,05 (1H,d), 7,16 (1H,m), 7,28 (2H,d), 7,38 (2H,d), 7,46 (1H,m), 8,50 (1H,d), 11,20 (1H,s). LRMS: m/z 423 (M+1)⁺.

Příprava 89

2-(4-Brombenzyl)-5-(2-ethoxyfenyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bezbarvý olej (54 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 14 a 4-brombenzylchloridu za použití postupu z přípravy 15B.

δ ($CDCl_3$): 0,94 (3H,t), 1,58 (3H,t), 1,73 (2H,m), 2,08 (2H,t), 4,08 (2H,q), 5,50 (2H,s), 7,08 (4H,m), 7,44 (3H,m), 8,38 (1H,d), 10,89 (1H,s). LRMS: m/z 484 (M+18)⁺.

Příprava 90

1-(2-Kyanbenzyl)-5-(2-ethoxyfenyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako tuhá látka (17 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 14 a 2-kyanbenzylbromidu za použití postupu z přípravy 15D.

Nalezeno:

C, 69,58; H, 5,60; N, 16,90. $C_{24}H_{23}N_5O_2$ vyžad. C, 69,72; H, 5,61; N, 16,94%. δ ($CDCl_3$): 1,03 (3H,t), 1,60 (3H,t), 1,90 (2H,m), 2,98 (2H,t), 4,30 (2H,q), 6,03 (2H,s), 7,05 (2H,m), 7,16 (1H,m), 7,36 (1H,m), 7,45 (2H,m), 7,68 (1H,d), 8,54 (1H,d), 11,20 (1H,s). LRMS: m/z 414 (M+1)⁺.

Příprava 91

1-(4-Karbamoylbenzyl)-5-(2-ethoxyfenyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (73 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 14 a 4-karbamoylbenzylchloridu za použití postupu z přípravy 15A.

Nalez.: C, 66,22; H, 5,81; N, 16,06. $C_{24}H_{25}N_5O_3$ vyžad. C, 66,81; H, 5,84; N, 16,23%. δ ($CDCl_3$): 1,02 (3H,t), 1,62 (3H,t), 1,90 (2H,m), 2,96 (2H,t), 4,30 (2H,q), 5,59 (1H,s), 5,82 (2H,s), 6,00 (1H,s), 7,05 (1H,d), 7,16 (1H,m), 7,45 (3H,m), 7,78 (2H,d), 8,52 (1H,d), 11,24 (1H,s). LRMS: m/z 432 (M+1)⁺.

Příprava 92

2-(4-Karbamoylbenzyl)-5-(2-ethoxyfenyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (47 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 14 a 4-karbamoylbenzylbromidu za použití postupu z přípravy 15B.

Nalez. C, 66,10; H, 5,78; N, 16,02. $C_{24}H_{25}N_5O_3$; 0,07 $CH_3CO_2CH_2CH_3$
 vyžad. C, 66,63; H, 5,89; N, 16,00%. δ ($CDCl_3$): 0,95 (3H,t), 1,59 (3H,t),
 1,74 (2H,m), 2,86 (2H,t), 4,30 (2H,q), 5,59 (2H,s), 5,68 (1H,s), 6,12 (1H,s),
 7,03 (1H,d), 7,12 (1H,m), 7,26 (2H,d), 7,45 (1H,m), 7,79 (2H,d), 8,40 (1H,d),
 10,92 (1H,s). LRMS: m/z 432 (M+1)⁺.

Příprava 93

5-(2-Ethoxyfenyl)-1-(2-nitrobenzyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-
 7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako naředlá tuhá látka (39 %) z nadeptané
 sloučeniny z přípravy 14 a 2-nitrobenzylchloridu za použití
 postupu z přípravy 15A.

Nalezeno: C, 63,62; H, 5,32; N, 16,07. $C_{23}H_{23}N_5O_4$ vyžad. C, 63,73; H,
 5,35; N, 16,16%. δ ($CDCl_3$): 1,05 (3H,t), 1,60 (3H,t), 1,92 (2H,m), 3,00 (2H,t),
 4,32 (2H,q), 6,25 (2H,s), 6,70 (1H,d), 7,06 (1H,d), 7,18 (1H,m), 7,45 (3H,m),
 8,14 (1H,d), 8,54 (1H,d), 11,24 (1H,s). LRMS: m/z 434 (M+1)⁺.

Příprava 94

1-(2-Nitrobenzyl)-5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-
 ro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (46 %) z nadeptané slou-
 čeniny z přípravy 12 a 2-nitrobenzylchloridu za použití postu-
 pu z přípravy 15A.

δ ($CDCl_3$): 1,02 (3H,t), 1,15 (3H,t), 1,90 (2H,m), 2,00 (2H,m), 2,99 (2H,t), 4,20
 (2H,t), 6,24 (2H,s), 6,66 (1H,d), 7,04 (1H,d), 7,18 (1H,m), 7,45 (3H,m), 8,14
 (1H,d), 8,54 (1H,d), 11,26 (1H,s). LRMS: m/z 448 (M+1)⁺.

Příprava 95

5-(2-Ethoxyfenyl)-1-(4-nitrobenzyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-
 7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako krystalická tuhá látka (61 %) z nade-psané sloučeniny z přípravy 14 a 4-nitrobenzylchloridu za po-užití postupu z přípravy 15A.

Nalezeno: C, 63,59; H, 5,31; N, 16,02. $C_{23}H_{23}N_5O_4$ vyžad. C, 63,73; H, 5,35; N, 16,16%. δ ($CDCl_3$): 1,02 (3H,t), 1,60 (3H,t), 1,88 (2H,m), 2,97 (2H,t), 4,30 (2H,q), 5,84 (2H,s), 7,04 (1H,d), 7,16 (1H,m), 7,46 (1H,m), 7,52 (2H,d), 8,18 (2H,d), 8,50 (1H,d), 11,26 (1H,s). LRMS: m/z 434 (M+1)⁺.

Příprava 96

5-(2-Ethoxyfenyl)-2-(4-nitrobenzyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako žlutá tuhá látka (30 %) z nade-psané sloučeniny z přípravy 14 a 4-nitrobenzylbromidu za použití postupu z přípravy 15C.

δ ($CDCl_3$): 0,98 (3H,t), 1,60 (3H,t), 1,76 (2H,m), 2,90 (2H,t), 4,30 (2H,q), 5,64 (2H,s), 7,05 (1H,d), 7,14 (1H,m), 7,36 (2H,d), 7,46 (1H,m), 8,20 (2H,d), 8,41 (1H,d), 10,98 (1H,s). LRMS: m/z 434 (M+1)⁺.

Příprava 97

1-(2-Aminobenzyl)-5-{5-[4-(2-t-butyldimethylsilyloxyethyl)-piperazin-1-ylsulfonyl]-2-n-propoxyfenyl}-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Imidazol (39 mg, 0,57 mmol) a t-butyldimethylsilylchlorid (69 mg, 0,40 mmol) byly přidány do míchaného roztoku nade-psané sloučeniny z příkladu 53 (233 mg, 0,38 mmol) v dichlormethanu (4 ml) a směs míchána při teplotě místnosti po dobu 20 hodin. Byla přidána voda (5 ml), vodná fáze byla oddělena a extrahována dichlormethanem (20 ml), pak byly sloučené organické roztoky vysušeny (síran sodný) a odpařeny za sníženého tlaku.

Výsledný žlutý olej byl vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi pentan:ethylacetat (1:1) jako eluentu, čímž se získala nadepsaná sloučenina (212 mg) jako bezbarvý olej.

(CDCl₃): 0,00 (6H,s), 0,85 (9H,s), 1,02 (3H,t), 1,20.

(3H,t), 1,88 (2H,m), 2,06 (2H,m), 2,52 (2H,t), 2,62 (4H,m), 2,95 (2H,t), 3,08 (4H,m), 3,66 (2H,t), 4,26 (2H,t), 5,79 (2H,s), 7,18 (2H,m), 7,36 (1H,m), 7,60 (1H,d), 7,70 (1H,d), 7,82 (1H,d), 8,80 (1H,s), 9,70 (1H,s), 10,98 (1H,s).

LRMS: m/z 724 (M+1)⁺.

Příprava 98

5-{5-[4-(2-t-Butyldimethylsilyloxyethyl)piperazin-1-ylsulfonyl]-2-n-propoxyfenyl}-1-(2-methansulfonamidobenzyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Methansulfonylchlorid (24 mikrol, 0,30 mmol) byl přidán do míchaného ledem chlazeného roztoku nadepsané sloučeniny z přípravy 97 (200 mg, 0,28 mmol) v pyridinu (3 ml) a směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 20 hodin, pak byla odpařena za sníženého tlaku. Zbytek byl upraven vodou (10 ml) a výsledná suspenze extrahována ethylacetatem (celkem 40 ml). Sloučené extrakty byly vysušeny (síran sodný) a odpařeny za sníženého tlaku, čímž se získal žlutý olej, který byl vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi pentan:ethylacetat (1:1) jako eluentu, čímž se získala nadepsaná sloučenina (145 mg) jako bezbarvý olej.

δ (CDCl₃): 0,00

(6H,s), 0,85 (9H,s), 1,02 (3H,t), 1,20 (3H,t), 1,88 (2H,m), 2,06 (2H,m), 2,52 (2H,t), 2,62 (4H,m), 2,95 (2H,t), 3,08 (4H,m), 3,66 (2H,t), 4,26 (2H,t), 5,79 (2H,s), 7,18 (2H,m), 7,36 (1H,m), 7,60 (1H,d), 7,70 (1H,d), 8,80 (1H,s), 9,70 (1H,s), 10,98 (1H,s). LRMS: m/z 802 (M+1)⁺.

Příprava 99

5-(2-Ethoxyfenyl)-3-n-propyl-1-(4-sulfamoylbenzyl)-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako tuhá látka (51 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 154 a 4-sulfamoylbenzylchloridu (J.Med.Chem., 1986, 29, 1814) za použití postupu z přípravy 15A.

Nalezeno: C, 58,78; H, 5,37; N, 14,83.

$C_{23}H_{25}N_5O_4S$ vyžad. C, 59,08; H, 5,39; N, 14,98%. δ (DMSO- d_6): 0,90 (3H,t), 1,32 (3H,t), 1,74 (2H,m), 2,79 (2H,t), 4,14 (2H,q), 5,78 (2H,s), 7,04 (1H,m), 7,16 (1H,d), 7,28 (2H,s), 7,38 (2H,d), 7,45 (1H,m), 7,66 (1H,d), 7,78 (2H,d), 12,02 (1H,s). LRMS: m/z 468 (M+1)⁺.

Příprava 100

1-Benzyloxykarbonylmethyl-5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (28 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 12 a benzylbromacetatu za použití postupu z přípravy 15D.

δ (CDCl₃): 1,02 (3H,t), 1,17 (3H,t), 1,90 (2H,m), 2,02 (2H,m), 2,97 (2H,t), 4,19 (2H,t), 5,21 (2H,s), 5,42 (2H,s), 7,06 (1H,d), 7,17 (1H,m), 7,33 (5H,m), 7,47 (1H,m), 8,50 (1H,d), 11,23 (1H,s). LRMS: m/z 461 (M+1)⁺.

Příprava 101

1-Karboxymethyl-5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako béžová tuhá látka (92 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 100 za použití postupu z přípravy 69.

δ (CDCl₃): 1,04

(3H,t), 1,18 (3H,t), 1,91 (2H,m), 2,01 (2H,m), 2,97 (2H,t), 4,20 (2H,t), 5,41 (2H,s), 7,06 (1H,d), 7,17 (1H,m), 7,48 (1H,m), 8,51 (1H,d), 11,36 (1H,s).

LRMS: m/z 371 (M+1)⁺.

Příprava 102

1-(N-Ethylkarbamoylmethyl)-5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

N-Methylmorfolin (91 mikrol, 0,83 mmol) byl přidán do míchaného roztoku nadepsané sloučeniny z přípravy 101 (93 mg, 0,23 mmol) v dichlormethanu (5 ml) pod atmosférou dusíku a výsledný roztok byl ochlazen v ledové lázni. Byl přidán ethylaminhydrochlorid (24 mg, 0,30 mmol), 1-hydroxybenzotriazolhydrat (41 mg, 0,30 mmol) a 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochlorid (73 mg, 0,38 mmol), pak byla výsledná směs nechána ohřát na teplotu místnosti, míchána po dalších 20 hodin a odpařena za sníženého tlaku.

Zbytek byl rozdělen mezi ethylacetat (10 ml) a 2M chlorovodíkovou kyselinu (10 ml), oddělená vodná fáze byla promyta ethylacetatem (10 ml) a sloučené organické roztoky byly postupně promyty nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (10 ml) a solankou (10 ml), vysušeny (síran hořečnatý) a odpařeny za sníženého tlaku, čímž se získala nadepsaná sloučenina (89 mg) jako krémová tuhá látka.

δ (CDCl₃): 1,03 (3H,t), 1,10 (3H,t), 1,18 (3H,t), 1,90 (2H,m), 2,01 (2H,m), 2,98 (2H,t), 3,36 (2H,m), 4,19 (2H,t), 5,23 (2H,s), 6,22 (1H,s), 7,06 (1H,d), 7,18 (1H,m), 7,49 (1H,m), 8,52 (1H,d), 11,29 (1H,s).
LRMS: m/z 398 (M+1)⁺.

Příprava 103

1-[N-(2-Methoxyethyl)karbamoylmethyl]-5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílý prášek (44 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 101 a 2-methoxyethylaminu za použití postupu z přípravy 102.

δ (CDCl₃): 1,03 (3H,t), 1,18 (3H,t), 1,88 (2H,m), 2,00 (2H,m), 2,98 (2H,t), 3,29 (3H,s), 3,42 (4H,m), 4,21 (2H,t), 5,29 (2H,s), 6,45 (1H,s), 7,04 (1H,d), 7,15 (1H,d), 7,48 (1H,m), 8,50 (1H,d), 11,27 (1H,s).
LRMS: m/z 428 (M+1)⁺.

Příprava 104

1-(Morfolin-4-ylkarbonylmethyl)-5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako krémová pěna (95 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 101 a morfolinu za použití postupu z přípravy 102.

δ (CDCl₃): 1,03 (3H,t), 1,19 (3H,t), 1,90 (2H,m), 2,00 (2H,m), 2,98 (2H,t), 3,50-3,78 (8H,m), 4,19 (2H,t), 5,45 (2H,s), 7,05 (1H,d), 7,18 (1H,m), 7,46 (1H,m), 8,50 (1H,d), 11,20 (1H,s). LRMS: m/z 440 (M+1)⁺.

Příprava 105

2-(N-Ethylkarbamoylmethyl)-5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílý prášek (58 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 69 a ethylaminhydrochloridu za použití postupu z přípravy 102.

δ (CDCl₃): 1,10 (3H,t), 1,05 (3H,t), 1,14 (3H,t), 1,82 (2H,m), 2,02 (2H,m), 3,00 (2H,t), 3,30 (2H,m), 4,19 (2H,t), 4,99 (2H,s), 6,23 (1H,s), 7,07 (1H,d), 7,15 (1H,m), 7,48 (1H,m), 8,42 (1H,d), 11,00 (1H,s). LRMS: m/z 398 (M+1)⁺.

Příprava 106

2-[N-(2-Methoxyethyl)karbamoylmethyl]-5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako krémová pěna (74 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 69 a 2-methoxyethyaminu za použití postupu z přípravy 102.

δ (CDCl₃): 1,02 (3H,t), 1,15 (3H,t), 1,84 (2H,m), 2,00 (2H,m), 3,00 (2H,t), 3,28 (3H,s), 3,40 (4H,m), 4,19 (2H,t), 5,00 (2H,s), 6,40 (1H,s), 7,06 (1H,d), 7,16 (1H,m), 7,46 (1H,m), 8,43 (1H,d), 10,97 (1H,s). LRMS: m/z 428 (M+1)⁺.

Příprava 107

1-(Morfolin-4-ylkarbonylmethyl)-5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá pěna (55 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 69 a morfolinu za použití postupu z přípravy 102.

δ (CDCl₃): 1,05 (3H,t), 1,13 (3H,t), 1,91 (2H,m), 2,00 (2H,m), 3,01 (2H,t), 3,66 (8H,m), 4,17 (2H,t), 5,20 (2H,s), 7,04 (1H,d), 7,15 (1H,m), 7,45 (1H,m), 8,41 (1H,d), 10,36 (1H,s). LRMS: m/z 440 (M+1)⁺.

Příprava 108

4-(2S-Chlorpropanoyl)morfolin

N-Methylmorfolin (1,5 ml, 13,8 mmol) následovaný 1-hydroxybenzotriazolem (1,483 g, 11,0 mmol) a 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochloridem (2,317 g, 12,0 mmol), byly přidány do míchaného ledem chlazeného roztoku S-(-)-2-chlorpropionové kyseliny (1,0 g, 9,2 mmol) v dichlormethanu (30 ml) a výsledný roztok byl míchán při asi 0 °C po dobu 45 minut. Pak byl přidán morfolin (2,4 ml, 27,6 mmol), chladičí lázeň byla odstraněna a reakční směs míchána při teplotě místnosti po dobu 66 hodin, pak odpařena za sníženého tlaku. Zbytek byl rozdělen mezi ethylacetat a vodu, pak byla separovaná organická fáze promyta solankou, vysušena (síran

horečnatý a odpařena za sníženého tlaku. Výsledný žlutý olej byl vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsí hexan:ethylacetat (3:1 a pak 2:1) jako eluentů, čímž se získala nadepsaná sloučenina (57 mg) jako bezbarvý olej.

$$[\alpha]_D^{25} + 51^\circ \text{ (c = 0,1, CH}_3\text{OH). } \delta$$

(CDCl₃): 1,67 (3H,d), 3,42-3,89 (8H,m), 4,53 (1H,q). LRMS: m/z 195 (M+NH₄)⁺.

Příprava 109

1-[1S-(Morfolin-4-ylkarbonyl)ethyl]-5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá pěna (44 %) z nadepsaných sloučenin z přípravy 12 a přípravy 108 za použití postupu z přípravě 15 B.

δ (CDCl₃): 1,02 (3H,t), 1,18 (3H,t), 1,78 (3H,d), 1,88 (2H,m), 2,03 (2H,m), 2,98 (2H,m), 3,40-3,74 (8H,m), 4,20 (2H,t), 6,18 (1H,q), 7,06 (1H,d), 7,16 (1H,m), 7,46 (1H,m), 8,52 (1H,d), 11,24 (1H,s). LRMS: m/z 454 (M+1)⁺.

Příprava 110

1-[1S-(Morfolin-4-ylkarbonyl)ethyl]-5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá pěna (33 %) z nadepsaných sloučenin z přípravy 12 a přípravy 108 za použití postupu z přípravě 15B.

δ (CDCl₃): 1,05 (3H,t), 1,15 (3H,t), 1,82 (3H,d), 1,90 (2H,m), 2,00 (2H,m), 2,98 (2H,m), 3,30 (2H,m), 3,48 (2H,m), 3,66 (4H,m), 4,19 (2H,t), 5,58 (1H,q), 7,06 (1H,d), 7,47 (1H,m), 8,40 (1H,d), 10,94 (1H,s). LRMS: m/z 454 (M+1)⁺.

Příprava 111

4-(2R-Chlorpropanoyl)morfolin

Byl získán jako bleděžlutý olej (16 %) z R-(+)-2-chlor-

propionové kyseliny a morfolinu za použití postupu z přípravy 108.

$[\alpha]_D^{25} - 46^\circ$ ($c = 0,1$, CH_3OH). δ (CDCl_3): 1,69 (3H,d), 3,49-3,87 (8H,m), 4,53 (1H,q). LRMS: m/z 195 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺.

Příprava 112

1-[1R-(Morfolin-4-ylkarbonyl)ethyl]-5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako žlutá tuhá látka (8 %) z nadepsaných sloučenin z přípravy 12 a přípravy 111 za použití postupu z přípravy 15B.

δ (CDCl_3): 1,02 (3H,t), 1,18 (3H,t), 1,79 (3H,d), 1,91 (2H,m), 2,04 (2H,m), 2,98 (2H,m), 3,40-3,76 (8H,m) 4,20 (2H,t), 6,19 (1H,q), 7,06 (1H,d), 7,18 (1H,m), 7,46 (1H,m), 8,52 (1H,d), 11,24 (1H,s). LRMS: m/z 454 ($\text{M}+1$)⁺.

Příprava 113

2-[1R-(Morfolin-4-ylkarbonyl)ethyl]-5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako žlutý prášek (23 %) z nadepsaných sloučenin z přípravy 12 a přípravy 111 za použití postupu z přípravy 15B

δ (CDCl_3): 1,04 (3H,t), 1,14 (3H,t), 1,82 (3H,d), 1,92 (2H,m), 2,00 (2H,m), 2,99 (2H,m), 3,30 (2H,m), 3,48 (2H,m), 3,63 (4H,m), 4,19 (2H,t), 5,59 (1H,q), 7,06 (1H,d), 7,16 (1H,m), 7,45 (1H,m), 8,40 (1H,d), 10,95 (1H,s). LRMS: m/z 454 ($\text{M}+1$)⁺.

Příprava 114

1-(2-Morfolin-4-ylethyl)-5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako čirý olej (40 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 12 a volné báze z 4-(2-chlorethyl)morfolinhydrochloridu za použití postupu z přípravy 15B.

δ (CDCl₃): 1,03 (3H,t), 1,15 (3H,t), 1,88 (2H,m), 2,00 (2H,m), 2,52 (4H,m), 2,88 (2H,t), 2,93 (2H,t), 3,62 (4H,m), 4,19 (2H,t), 4,70 (2H,t), 7,04 (1H,d), 7,15 (1H,m), 7,44 (1H,m), 8,50 (1H,d), 10,65 (1H,s). LRMS: m/z 427 (M+2)⁺.

Příprava 115

2-(2-Morfolin-4-ylethyl)-5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako žlutá pěna (24 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 12 a volné báze z 4-(2-chlorethyl-morfolinhydrochloridu za použití postupu z přípravy 15B.

Nalezeno: C, 63,90; H, 7,33; N, 16,21. C₂₃H₃₁N₅O₃; 0,10 CH₂Cl₂ vyžad.: C, 63,93; H, 7,25; N, 16,14%.

δ (CDCl₃): 1,06 (3H,t), 1,14 (3H,t), 1,88 (2H,m), 2,00 (2H,m), 2,52 (4H,m), 3,00 (4H,m), 3,69 (4H,m), 4,18 (2H,t), 4,42 (2H,t), 7,04 (1H,d), 7,14 (1H,m), 7,45 (1H,m), 8,40 (1H,d), 10,85 (1H,s). LRMS: m/z 426 (M+1)⁺.

Příprava 116

2-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethyl]-5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá pěna (17 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 12 a 1-(2-chlorethyl)-4-methylpiperazinu (Europ. J. Med. Chem., 1995, 30, 77) za použití postupu z přípravy 15B.

δ (CDCl₃):

1,05 (3H,t), 1,12 (3H,t), 1,86 (2H,m), 1,98 (2H,m), 2,28 (3H,s), 2,44 (4H,m), 2,58 (4H,m), 2,97 (4H,m), 4,17 (2H,t), 4,39 (2H,t), 7,03 (1H,d), 7,12 (1H,m), 7,44 (1H,m), 8,40 (1H,d), 10,85 (1H,s). LRMS: m/z 439 (M+1)⁺.

Příprava 117

1-(2-Chlorethyl)pyrazol

1-Brom-2-chlorethan (6,0 ml, 72 mmol) byl přidán po kapkách pod atmosférou dusíku do živě míchané ledem chlazené směsi pyrazolu (5,0 g, 73 mmol), uhličitanu draselného (10,0g, 73 mmol) a acetonu (95 ml). Po 3 hodinách byla chladicí lázeň odstraněna a reakční směs míchána při teplotě místnosti po další 3 dny, pak byla zfiltrována. Filtrát byl odpařen za sníženého tlaku a zbytek vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi dichlormethan:methanol (97:3) jako eluentu, čímž se získala nadepsaná sloučenina (1,62 g) jako čirý olej.

δ (CDCl₃): 3,90 (2H,m), 4,42 (2H,m), 6,23 (1H,s), 7,63 (1H,s), 7,65 (1H,s). LRMS: m/z 131 (M+1)⁺.

Příprava 118

5-(2-n-Propoxyfenyl)-3-n-propyl-2-(2-pyrazol-1-ylethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (63 %) z nadepsaných sloučenin z přípravy 12 a přípravy 117 za použití postupu z přípravy 15B.

δ (CDCl₃): 0,82 (3H,t), 1,10 (3H,t), 1,56 (2H,m), 1,98 (2H,m), 2,47 (2H,t), 4,16 (2H,t), 4,64 (2H,m), 4,78 (2H,m), 6,02 (1H,s), 6,88 (1H,s), 7,00 (1H,d), 7,04 (1H,m), 7,40 (1H,m), 7,50 (1H,m), 8,36 (1H,d), 10,58 (1H,s). LRMS: m/z 407 (M+1)⁺.

Příprava 119

1-(2-Chlorethyl)-1,2,3-triazol

Methoxid sodný (7,0 g, 121 mmol) byl přidán do míchaného ledem chlazeného roztoku 1,2,3-triazolu (8,4 g, 121 mmol)

v methanolu (125 ml), načež následoval přídavek po kapkách 1-brom-2-chlorethanu (10,0 ml, 121 mmol). Chladicí lázeň byla odstraněna a reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 2 dní, pak byla odpařena za sníženého tlaku. Zbytek byl rozdělen mezi ethylacetat (125 ml) a solanku (100 ml), pak byla oddělená organická fáze vysušena (síran hořečnatý) a odpařena za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi dichlormethan:methanol (96:4) jako eluentu, čímž se získala nadepsaná sloučenina (2,19 g) jako čistý olej.

δ (CDCl₃): 3,88 (2H,m), 4,68 (2H,m), 7,50 (1H,s), 7,60 (1H,s). LRMS: m/z 132 (M+1)⁺.

Příprava 120

5-(2-n-Propoxyfenyl)-3-n-propyl-2-[2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (60 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 12 a přípravy 119, za použití postupu z přípravy 15B.

δ (CDCl₃): 0,82 (3H,t), 1,07 (3H,t), 1,50 (2H,m), 1,96 (2H,m), 2,56 (2H,t), 4,08 (2H,t), 4,72 (2H,t), 5,04 (2H,t), 7,00 (1H,d), 7,04-7,08 (2H,m), 7,40 (1H,m), 7,46 (1H,s), 8,38 (1H,d), 10,96 (1H,s). LRMS: m/z 408 (M+1)⁺.

Příprava 121

1-(2-Chlorethyl)-1,2,4-triazol

Byl získán jako čistý olej (22 %) z 1,2,4-triazolu a 1-brom-2-chlorethanu za použití postupu z přípravy 117.

δ (CDCl₃): 3,79 (2H,m), 4,18 (2H,m), 7,84 (1H,s), 8,04 (1H,s).

Příprava 122

5-(2-n-Propoxyfenyl)-3-n-propyl-2-[2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá pěna (32 %) z nađepsaných sloučenin z přípravy 12 a přípravy 121 za použití postupu z přípravy 15B. δ (CDCl₃): 0,88(3H,t), 1,11(3H,t), 1,58(2H,m), 1,98(2H,m), 2,60(2H,t), 4,15(2H,t), 4,68(2H,t), 4,88(2H,t), 7,00(1H,d), 7,06(1H,m), 7,40(1H,m), 7,68(1H,s), 7,92(1H,s), 8,32(1H,d), 10,90(1H,s). LRMS: m/z 408 (M+1)⁺.

Příprava 123

2-(2-Nitrofenyl)-5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Získán jako žlutý prášek (60 %) z nađepsané sloučeniny z přípravy 12 a 2-fluornitrobenzenu za použití postupu z přípravy 15B.

δ (CDCl₃): 0,90(3H,t), 1,07(3H,t), 1,76(2H,m), 1,99(2H,m), 2,84(2H,t), 4,15(2H,t), 7,01(1H,d), 7,10(1H,t), 7,43(1H,t), 7,58(1H,d), 7,70(1H,t), 7,78(1H,t), 8,16(1H,d), 8,42(1H,m), 10,93(1H,s). LRMS: m/z 434 (M+1)⁺.

Příprava 124

2-(4-Nitrofenyl)-5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako žlutá tuhá látka (72 %) z nađepsané sloučeniny z přípravy 12 a 4-fluornitrobenzenu za použití postupu z přípravy 15B.

δ (CDCl₃): 0,96(3H,t), 1,14(3H,t), 1,80(2H,m), 2,02(2H,m), 3,12(2H,t), 4,20(2H,t), 7,08(1H,d), 7,18(1H,t), 7,49(1H,t), 7,84(2H,d), 8,45(3H,m), 11,03(1H,s). LRMS: m/z 434 (M+1)⁺.

Příprava 125

5-(2-n-Propoxyfenyl)-3-n-propyl-2-pyrimidin-2-yl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (26 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 12 a 2-chlorpyrimidinu za použití postupu z přípravy 15B.

δ (CDCl₃): 1,00 (3H,t), 1,17 (3H,t), 1,80 (2H,m), 2,01 (2H,m), 3,48 (2H,t), 4,19 (2H,t), 7,05 (1H,d), 7,17 (1H,m), 7,40 (1H,m), 7,46 (1H,m), 8,50 (1H,d), 8,92 (2H,d), 10,98 (1H,s). LRMS: m/z 391 (M+1)⁺.

Příprava 126

2-Cyklobutylmethyl-5-(2-ethoxyfenyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán (25 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 14 a methansulfonyloxymethylcyklobutanu (J.Chem.Soc.Perkin II, 1981, 970), za použití postupu z přípravy 15C.

Nalezeno: C, 68,62; H, 7,13; N, 15,21.

C₂₁H₂₆N₄O₂ vyžad. C, 68,83; H, 7,15; N, 15,29%. δ (CDCl₃): 1,05 (3H,t), 1,58 (3H,t), 1,88 (6H,m), 2,07 (2H,m), 2,88 (3H,s), 4,30 (4H,m), 7,03 (1H,d), 7,12 (1H,m), 7,44 (1H,m), 8,40 (1H,d), 10,84 (1H,s). LRMS: m/z 367 (M+1)⁺.

Příprava 127

2-Cyklobutylmethyl-5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Byl získán jako bílá tuhá látka (23 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 12 a methansulfonyloxymethylcyklobutanu (J.Chem.Soc.Perkin II, 1981, 970) za použití postupu z přípravy 15C.

δ (CDCl_3): 1,05 (3H,t),

1,12 (3H,t), 1,84-2,06 (10H,m), 2,98 (3H,m), 4,17 (2H,t), 4,32 (2H,d), 7,04 (1H,d), 7,12 (1H,m), 7,44 (1H,m), 8,39 (1H,d), 10,70 (1H,s). LRMS: m/z 381 ($M+1$)⁺.

Příprava 128

Methyl-2-(2-methoxyethoxy)benzoat

Diethylazodikarboxylat (7,0 g, 40,4 mmol) byl přidán po kapkách do míchaného roztoku methylsalicylatu (5,1 g, 33,5 mmol), 2-methoxyethanolu (2,6 g, 34,1 mmol) a trifenylyfosfinu (10,6 g, 40,4 mmol), pak byla reakční směs míchána při teplotě místnosti po dobu 18 hodin a odpařena za sníženého tlaku. Zbytek byl triturován etherem, zbývající směs zfiltrována, filtrát odpařen za sníženého tlaku a výsledný zbytek vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití elučního gradientu pentan:ether (100:0 až 80:20), čímž se získala nadepsaná sloučenina (4,80 g, 68 %) jako bezbarvý olej.

δ (CDCl_3): 3,51 (3H,s), 3,85 (2H,t), 3,92 (3H,s), 4,23 (2H,t), 7,03 (2H,m), 7,48 (1H,m), 7,83 (1H,d).

Příprava 129

2-(2-Methoxyethoxy)benzoová kyselina

Směs nadepsané sloučeniny z přípravy 128 (4,8 g, 22,8 mmol) a 2M vodného roztoku hydroxidu sodného (25 ml, 50 mmol) byla míchána při teplotě místnosti po dobu 4 hodin, pak byla promyta etherem. Výsledný vodný roztok byl okyselen na pH 3 pomocí 1M chlorovodíkové kyseliny a extrahován dichlormethanem (3.50 ml). Sloučené extrakty byly vysušeny (síran hořečnatý) a odpařeny za sníženého tlaku, čímž se získala nadepsaná sloučenina (4,16 g, 93 %) jako olej.

δ (CDCl_3): 3,50 (3H,s), 3,86 (2H,t), 4,41 (2H,t), 7,08 (1H,d), 7,19 (1H,m), 7,58 (1H,m), 8,22 (1H,d).

Příprava 130

3-Ethyl-4-nitro-2-(pyridin-2-yl)methylpyrazol-5-karboxamid

Směs nadepsané sloučeniny z přípravy 6 (20,0 g, 109 mmol), 2-chlormethylpyridinhydrochloridu (17,9 g, 109 mmol), uhličitanu cesného (74,7 g, 222 mmol) a dimethylformamidu (120 ml) byla míchána při teplotě místnosti po dobu 18 hodin, a pak odpařena za sníženého tlaku. Zbytek byl rozdělen mezi dichlormethan (100 ml) a vodu (100 ml), pak byla vodná fáze separována a extrahována dichlormethanem (3.100 ml). Organická fáze byla přidána k extraktům a sloučené dichlormethanové roztoky byly vysušeny (síran hořečnatý) a odpařeny za sníženého tlaku. Krystalizace zbytku ze směsi dichlormethan:methanol poskytla 1-isomer nadepsané sloučeniny, to je 3-ethyl-4-nitro-1-(pyridin-2-yl)methylpyrazol-5-karboxamidu.

Mateční louh byl odpařen za sníženého tlaku a zbytek byl vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití elučního gradientu dichlormethan:methanol (100:0 až 95:5), čímž se získala nadepsaná sloučenina (17,36 g, 58 %) jako bílá tuhá látka.

δ (CDCl₃): 1,16 (3H,t), 3,06 (2H,q),

5,48 (2H,s), 5,88 (1H,s), 7,19 (1H,d), 7,27 (2H,m), 7,70 (1H,m), 8,57 (1H,d).

Příprava 131

4-Amino-3-ethyl-2-(pyridin-2-yl)methylpyrazol-5-karboxamid

Byl získán jako bílá tuhá látka (87 %) z nadepsané sloučeniny z přípravy 130 za použití postupu z přípravy 7 s výjimkou, že hydrogenace byla prováděna pouze 4 hodiny.

δ (CDCl₃): 1,03 (3H,t), 2,53 (2H,q), 4,00 (2H,s),

5,22 (1H,s), 5,36 (2H,s), 6,60 (1H,s), 6,81 (1H,d), 7,20 (1H,m), 7,62 (1H,m),

8,57 (1H,d). LRMS: m/z 246 (M+1)⁺.

Příprava 132

3-Ethyl-4-[2-(2-methoxyethoxy)benzamido]-2-(pyridin-2-yl)methylpyrazol-5-karbaoxamid

Oxalylchlorid (3,05 g, 24 mmol) byl přidán po kapkách do míchaného roztoku nadepsané sloučeniny z přípravy 129 (2,35 g, 12 mmol) a dimethylformamidu (5 kapek) v dichlormethanu (40 ml) a reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny a pak odpařena za sníženého tlaku.

Roztok zbylého surového acylchloridu v dichlormethanu (20 ml) byl přidán do míchané suspenze nadepsané sloučeniny z přípravy 131 (2,45 g, 10 mmol) ve směsi triethylaminu (5,05 g, 50 mmol) a dichlormethanu (20 ml). Reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 18 hodin a pak odpařena za sníženého tlaku. Zbytek byl rozdělen mezi ethylacetat (50 ml) a vodu (20 ml), pak byla organická fáze postupně promyta 1M vodným roztokem kyseliny citronové (20 ml), 2M vodným roztokem hydroxidu sodného (20 ml) a solankou (20 ml), vysušena (síran hořečnatý) a odpařena za sníženého tlaku.

Surový produkt byl vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití elučního gradientu dichlormethan: methanol (100:0 až 93:7), čímž se získala nadepsaná sloučenina (3,19 g, 75 %) jako pěna.

δ (CDCl_3): 1,08 (3H,t), 2,84 (2H,q), 3,36 (3H,s), 3,94 (2H,t), 4,40 (2H,t), 5,27 (1H,s), 5,48 (2H,s), 6,73 (1H,s), 6,92 (1H,d), 7,07 (2H,m), 7,22 (1H,m), 7,45 (1H,m), 7,65 (1H,m), 8,23 (1H,d), 8,59 (1H,d), 10,34 (1H,s). LRMS: m/z 424 ($M+1$)⁺.

Příprava 133

3-Ethyl-5-[2-(2-methoxyethoxy)fenyl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

t.Butoxid draselný (1,12 g, 10 mmol) byl přidán do

míchaného roztoku nadepsané sloučeniny z přípavy 132 (3,15g, 7,45 mmol) v n-propanolu (40 ml) a reakční směs byla zahřívána pod refluxem po dobu 6 hodin, a pak byla ponechána zchladnout. Byl přidán ethylacetat (60 ml) a výsledná směs promyta postupně 1M vodným roztokem kyseliny citronové (25 ml) a solankou (25 ml), vysušena (síran hořečnatý) a odpařena za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití elučního gradientu dichlormethan: methanol (100:0 až 95:5), čímž se získala nadepsaná sloučenina (2,17 g, 72 %).

δ (CDCl_3): 1,29 (3H,t), 3,00 (2H,q), 3,57 (3H,s), 3,86 (2H,t), 4,35 (2H,t), 5,68 (2H,s), 7,05 (2H,m), 7,12 (1H,m), 7,20 (1H,m), 7,43 (1H,m), 7,60 (1H,m), 8,34 (1H,d), 8,57 (1H,d), 11,03 (1H,s). LRMS: m/z 407 ($M+2$)⁺.

Příprava 134

5-Chlorsulfonyl-2-n-propoxybenzoová kyselina

Tříhrdlá baňka, vybavená 5M vodným vymývacím hydroxidem sodným (550 ml), byla naplněna thionylchloridem (40 ml, 0,55 mol) a chlorsulfonovou kyselinou (150 ml, 2,26 mol) a míchaná směs byla ochlazena na asi -10°C . Pak byl přidán roztok 2-n-propoxybenzoové kyseliny (100 g, 0,55 mol) v dichlormethanu (200 ml) během 20 minut, což zajistilo, že reakční teplota byla udržována pod 5°C , pak byla reakční směs ponechána ohřát na teplotu místnosti. Výsledný roztok byl přidán během 1 hodiny do míchané ledově chladné vody, přičemž se udržovala teplota asi 0°C amíchání pokračovalo po dalších 30 minut. Směs byla zfiltrována a tuhá látka takto získaná byla promyta studenou vodou (100 ml) a vysušena za vakua, čímž se získala nadepsaná sloučenina (122,2 g, 80 %) jako bílá tuhá látka.

δ (DMSO-d_6): 1,13 (3H,t), 2,00 (2H,m), 4,32 (2H,t), 7,23 (1H,d), 8,21 (1H,m), 8,82 (1H,d).

Příprava 135

5-(4-Ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxybenzoová kyselina

1-Ethylpiperazin (135 ml, 1,63 mol) byl přidán během 10 minut do míchané, ledem chlazené suspenze nadepsané sloučeniny z přípravy 134 (295,5 g, 1,063 mol) ve vodě (1,2 l), načež následoval přídavek vodného roztoku hydroxidu sodného 50 % hm/obj (64 ml, 0,33 mol) takovou rychlostí, aby se udrželo pH 6 až 7. Reakční směs byla míchána při teplotě nižší než 10 °C po dobu 2 hodin, pH nastaveno na 7 a míchání pokračovalo při teplotě místnosti po dobu 18 hodin. Pak bylo pH nastaveno na hodnotu 5 pomocí koncentrované kyseliny chlorovodíkové, byl přidán chlorid sodný (246 g) a výsledná směs byla živě míchána, dokud nevznikl roztok.

Tento vodný roztok byl extrahován dichlormethanem (2.1,05 l), extrakty byly sloučeny a dichlormethan odstraněn destilací, přičemž byl nahrazen butan-2-onem tak, že se udržoval konstantní objem; jakmile se dosáhlo vrcholové teploty asi 77 °C, byl roztok ochlazen na asi 36 °C. Byla přidána po kapkách methansulfonová kyselina (59 ml, 0,909 mol) a více butan-2-onu (500 ml) během 1 hodiny, s postupným zahříváním k 75 °C, aby se umožnilo konstantní míchání a výsledná suspenze byla míchána při teplotě místnosti po dalších 18 hodin.

Filtrace následovaná promytím butan-2-onem (500 ml) a vysušením při 40 °C takto získané tuhé látky, poskytla methansulfonatovou sůl nadepsané sloučeniny (383 g, 80 %), t.t. 187-188 °C.

δ (DMSO_d): 0,97 (3H,t), 1,15

(3H,t), 1,75 (2H,m), 3,10 (4H,m), 3,50 (2H,m), 3,70 (2H,m), 4,11 (2H,t), 7,39

(1H,d), 7,86 (1H,m), 7,93 (1H,m).

Část (20 g) této soli byla rozpuštěna ve vodě (100 ml), pak bylo pH míchaného roztoku nastaveno na 5,3 pomocí 5M vodného roztoku hydroxidu sodného a byl přidán chlorid sodný (26g).

Pak byl přidán 4-methylpentan-2-on (200 ml), pak byla výsledná směs živě míchána po dobu 30 minut a zfiltrována. Tuhá látka takto získaná byla vysušena, čímž se získal surový produkt (10 g, 64 %), t.t. 83-90 °C, jehož krystalizace z butan-2-on: aceton poskytla čistou nadepsanou sloučeninu, t.t. 143-145 °C.

δ (DMSO- d_6): 0,91 (3H,t), 0,99 (3H,t), 1,74 (2H,m), 2,30 (2H,q), 2,45 (4H,m), 2,85 (4H,m), 4,09 (2H,t), 7,32 (1H,d), 7,70 (1H,d), 7,87 (1H,s). LRMS: m/z 357 (M+1)⁺.

Příprava 136

3-Ethyl-4-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxybenz-amido]-2-(pyridin-2-yl)methylpyrazol-5-karboxamid

Míchaná směs nadepsané sloučeniny z přípravy 135 (356,5g, 1,0 mol) a butan-2-onu (2,85 l) byla zahřívána pod refluxem a pak destilována při atmosférickém tlaku, dokud nebyla odstraněna podstatná část (1,08 l) rozpouštědla. Výsledný roztok byl ochlazen na teplotu místnosti po d atmosférou dusíku a 97%ní N,N-karbonyldiimidazol (163,9 g, 0,98 mol) byl přidán během 2 hodin pomocí Archimedova šroubu a promýván butan-2-onem (100 ml).

Směs byla zahřáta k refluxní teplotě během 1 hodiny, míchána po dalších 30 minut, ponechána ochladit a míchána při teplotě místnosti po dalších 18 hodin. Pak byla nadepsaná sloučenina z přípravy 131 (245,3 g, 1,0 mol) promyta pomocí butan-2-onu (20 ml) a reakční směs byla míchána pod refluxem po dobu 32 hodin a pak při teplotě místnosti po dobu 18 hodin.

Výsledná tuhá látka byla jímána, promyta dvakrát butan-2-onem (300 ml, pak 150 ml), vysušena sáním a pak míchána s vodou (1,725 l) po dobu 30 minut. Filtrace poskytla další tuhou látku, která byla promyta vodou (215 ml) a vysušena při 55 °C, čímž poskytla nadepsanou sloučeninu (385,1g, 66%) jako naředlou tuhou látku, t.t. 191-192 °C.

Nalezeno: C,57,43; H,6,38; N,16,69. $C_{28}H_{37}N_7O_5S$
 vyžad. C,57,62; H,6,39; N,16,80. δ ($CDCl_3$): 1,05 (9H,m), 2,04 (2H,m), 2,38
 (2H,q), 2,50 (4H,m), 2,88 (2H,q), 3,05 (4H,m), 4,29 (2H,t), 5,25 (1H,s), 5,47
 (2H,s), 6,68 (1H,s), 6,92 (1H,d), 7,12 (1H,d), 7,22 (1H,m), 7,66 (1H,m), 7,86
 (1H,d), 8,60 (2H,m), 10,36 (1H,s). LRMS: m/z 584 (M+1)⁺.

Biologická aktivita

Následující tabulka znázorňuje in vitro aktivity pro rozsah sloučenin tohoto vynálezu jako inhibitorů cGMP PDE5.

Tabulka

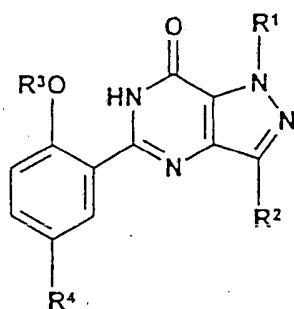
PŘÍKLAD Č.	IC ₅₀ (nM)
4	2,2
7	2,6
31	4,0
77	7,1
41	3,9
87	12,0
100	1,9
108	2,1
117	3,2
125	2,8
126	9,2
129	6,5

Bezpečnostní profil

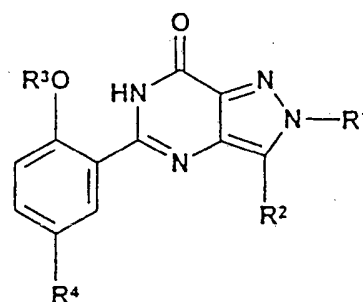
Několik sloučenin tohoto vynálezu bylo testováno v dávkách až do 3 mg/kg i.v. u myší a 0,5 mg/kg i.v. a 1 mg/kg p.o. u psů, přičemž nebyly zjištěny žádné nevhodné účinky.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina vzorce IA nebo IB



(IA)



(IB)

nebo její farmaceuticky nebo veterinárně akceptovatelná sůl
nebo farmaceuticky nebo veterinárně akceptovatelný solvat té
či oné entity,

kde

R^1 je C_1 až C_3 alkyl substituovaný C_3 až C_6 cykloalkylem,
 $CONR^5R^6$ nebo N-vázanou heterocyklickou skupinou vybranou
z pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, pyrrolididnyl, piperidi-
nyl, morfolinyl a 4- R^9 -piperazinyl; $(CH_2)_n$ Het nebo $(CH_2)_n$ Ar,

R^2 je C_1 až C_6 alkyl,

R^3 je C_1 až C_6 alkyl případně substituovaný C_1 až C_4 alkoxy,

R^4 je $SO_2NR^7R^8$,

R^5 a R^6 jsou každý nezávisle vybrán z H a C_1 až C_4 alkylu
případně substituovaného C_1 až C_4 alkoxy, nebo společně s ato-
mem dusíku, ke kterému jsou vázány, tvoří pyrrolididnyl, pipe-
ridinyl, morfolinyl nebo 4- R^9 -piperazinyllovou skupinu,

R^7 a R^8 spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří 4- R^{10} -piperazinylovou skupinu,

R^9 je C_1 až C_4 alkyl,

R^{10} je H nebo C_1 až C_4 alkyl, případně substituovaný OH, C_1 až C_4 alkoxy nebo $CONH_2$,

Het je C-vázaná šestičlenná heterocyklická skupina obsahující 1 nebo 2 atomy dusíku, případně ve formě jeho mono-N-oxidu, nebo C-vázaná 5členná heterocyklická skupina obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané z dusíku, kyslíku a síry, přičemž každá z uvedených heterocyklických skupin je případně substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými z C_1 až C_4 alkylu případně substituovaného C_1 až C_4 alkoxy, C_1 až C_4 alkoxy, halogenem a NH_2 ,

Ar je fenyl případně substituovaný jedním nebo dvěma substituenty vybranými z C_1 až C_4 alkyl, C_1 až C_4 alkoxy, halogen, CN, $CONH_2$, NO_2 , NH_2 , $NHSO_2(C_1\text{ až }C_4\text{ alkyl})$ a SO_2NH_2 , a

n je 0 nebo 1.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde

R^1 je C_1 až C_2 alkyl substituovaný C_3 až C_5 cykloalkylem, $CONR^5R^6$ nebo N-vázanou heterocyklickou skupinou vybranou z pyrazolyl, triazolyl, morfolinyl a 4- R^9 -piperazinyl; $(CH_2)_n$ -Het nebo $(CH_2)_n$ Ar,

R^5 je H a R^6 je C_1 až C_4 alkyl případně substituovaný C_1 až C_4 alkoxy nebo R^5 a R^6 společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, tvoří morfolinylovou skupinu,

Het je vybrán z pyridinyl, 1-oxidopyridinyl, pyridazinyl,

pyrimidinyl, pyrazinyl, imidazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, triazolyl a oxadiazolyl, přičemž kterákoli z těchto skupin je případně substituována jedním nebo dvěma substituenty vybranými z CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, OCH_3 a NH_2 , a

R^2 , R^3 , R^4 , R^9 , Ar a n mají dříve uvedený význam v nároku 1.

3. Sloučenina podle nároku 2, kde

R^1 je C_1 až C_2 alkyl substituovaný cyklobutylem, CONR^5R^6 , pyrazol-1-yl, 1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, morfolin-4-yl nebo 4-methylpiperazin-1-yl, pyrimidin-2-yl: CH_2Het nebo $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$,

R^2 je C_1 až C_3 alkyl,

R^3 je C_1 až C_3 alkyl případně substituovaný C_1 až C_2 alkoxy, R^5 je vodík a R^6 je C_1 až C_2 alkyl případně substituovaný C_1 až C_2 alkoxy, nebo R^5 a R^6 společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří morfolin-4-ylovou skupinu,

R^{10} je C_1 až C_2 alkyl případně monosubstituovaný OH, OCH_3 nebo CONH_2 ,

Het je vybraný z pyridin-2-yl, 1-oxidopyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridazin-3-yl, pyridazin-4-yl, pyrimidin-4-yl, pyrimidin-5-yl, pyrazin-2-yl, 3-methoxypyridin-2-yl, 6-aminopyridin-2-yl, 1-methylimidazol-2-yl, 3,5-dimethylisoxazol-4-yl, 2-methylthiazol-4-yl, 1-methyl-1,2,4-triazol-5-yl, 1-(2-methoxyethyl)-1,2,4-triazol-5-yl, 4-methyl-1,2,4-triazol-3-yl, 3-methyl-1,2,4-triazol-5-yl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl a 5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl,

Ar je vybrán z fenyl, 4-chlorfenyl, 4-bromfenyl, 2-kyanfenyl, 2-karbamoylfenyl, 4-karbamoylfenyl, 2-nitrofenyl, 4-nitrofenyl, 2-aminofenyl, 4-aminofenyl, 2-methansulfonamidofenyl, 4-methansulfonamidofenyl, 4-ethansulfonamidofenyl, 4-(prop-2-ylsulfonamido)fenyl a 4-sulfamoylfenyl, a

n má dříve uvedený význam v nároku 2.

4. Sloučenina podle nároku 3, kde

R^1 je cyklobutylmethyl, morfolin-4-ylkarbonylmethyl, 2-(morfolin-4-yl)ethyl, pyrimidin-2-yl, CH_2Het nebo $(CH_2)_nAr$,

R^2 je CH_2CH_3 nebo $CH_2CH_2CH_3$,

R^3 je CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$ nebo $CH_2CH_2OCH_3$,

R^{10} je CH_3 , CH_2CH_3 nebo CH_2CH_2OH ,

Het je vybrán z pyridin-2-yl, pyridazin-3-yl, pyrazin-2-yl, 3-methoxypyridin-2-yl, 6-aminopyridin-2-yl, 1-methylimidazol-2-yl, 3,5-dimethylisoxazol-4-yl, 1-methyl-1,2,4-triazol-5-yl, 1-(2-methoxyethyl)-1,2,4-triazol-5-yl a 5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl,

Ar je vybrán z fenyl, 2-aminofenyl, 2-methansulfonamidofenyl, 4-methansulfonamidofenyl, 4-ethansulfonamidofenyl a 4-(prop-2-ylsulfonamido)fenyl, a

n má dříve uvedený význam z nároku 3.

5. Sloučenina podle nároku 4, kde sloučenina vzorce IA nebo IB je vybrána z

5-{5-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-ylsulfonyl]-2-n-propoxyfenyl}-3-n-propyl-1-(pyridin-2-yl)methyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,

1-(1-methylimidazol-2-yl)methyl-5-[5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,

5-{5-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-ylsulfonyl]-2-n-propoxyfenyl}-3-n-propyl-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,

5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-7-on,

3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,

5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ethylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-2-(pyridazin-3-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,

5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-2-(pyrazin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-7-on, a

5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]-3-n-propyl-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on.

6. Farmaceutická směs vyznačená tím, že obsahuje sloučeninu vzorce IA nebo IB nebo její farmaceuticky akceptovatelnou sůl nebo farmaceuticky akceptovatelný solvat té či oné entity podle kteréhokoli z nároků 1 až 5, spolu s farmaceuticky akceptovatelným ředidlem nebo nosičem.

7. Veterinární formulace vyznačená tím, že obsahuje sloučeninu vzorce IA nebo IB nebo její veterinárně akceptovatelnou sůl nebo veterinárně akceptovatelný solvat té či oné entity podle kteréhokoli z nároků 1 až 5, společně s veterinárně akceptovatelným ředidlem nebo nosičem.

8. Sloučenina vzorce IA nebo IB nebo její farmaceuticky akceptovatelná sůl nebo farmaceuticky akceptovatelný solvat té či oné entity podle kteréhokoli z nároků 1 až 5 nebo farmaceutická kompozice obsahující cokoli z předcházejícího podle nároku 6, pro použití jako léčiva pro lidi.

9. Sloučenina vzorce IA nebo IB nebo její veterinárně akceptovatelná sůl nebo veterinárně akceptovatelný solvat té či oné entity podle kteréhokoli z nároků 1 až 5 nebo veterinární formulace obsahující cokoli z předcházejícího podle nároku 7, pro použití jako léčiva pro zvířata.
10. Použití sloučeniny vzorce IA nebo IB nebo její farmaceuticky akceptovatelné soli nebo farmaceuticky akceptovatelného solvatu té či oné entity podle kteréhokoli z nároků 1 až 5 pro výrobu léčiva pro lidi pro kurativní nebo profylaktické léčení léčebného stavu, pro který je indikován inhibitor cGMP PDE5.
11. Použití sloučeniny vzorce IA nebo IB nebo její veterinárně akceptovatelné soli nebo veterinárně akceptovatelného solvatu té či oné entity podle kteréhokoli z nároků 1 až 5 pro výrobu léčiva pro zvířata, pro které je indikován inhibitor cGMP PDE5.
12. Použití sloučeniny vzorce IA nebo IB nebo její farmaceuticky akceptovatelné soli nebo farmaceuticky akceptovatelného solvatu té či oné entity podle kteréhokoli z nároků 1 až 5 pro výrobu léčiva pro lidi pro kurativní nebo profylaktické léčení mužské erektilní dysfunkce, ženské sexuální dysfunkce, předčasného začátku porodu, dysmenorhoey, benigní prostatické hyperplasie (BPH), výstupní obstrukce měchýře, inkontinence, stabilní, nestabilní a variantní (Prinzmetal) angíny, hypertenze, pulmonární hypertenze, městnavého selhání srdce, aterosklerozy, mrtvice, periferní vaskulární nemoci, stavů snížené cévní propustnosti pro krev, chronického astmatu, bronchitidy, alergického astmatu, alergické rýmy, glaukomu nebo nemocí charakterizovaných poruchami střevní pohyblivosti.
13. Použití sloučeniny vzorce iA nebo IB nebo její veterinárně akceptovatelné soli nebo veterinárně akceptovatelného solvatu té či oné entity podle kteréhokoli z nároků 1 až 5

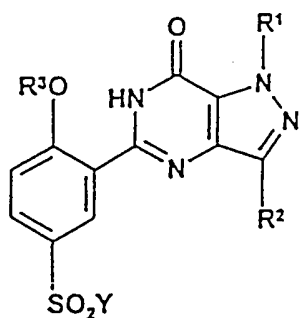
pro výrobu léčiva pro zvířata pro kurativní nebo profylaktické léčení samčí erektilní dysfunkce, samičí sexuální dysfunkce, předčasného začátku porodu, dysmenorhoey, benigní prostatické hyperplasie (BPH), výstupních obstrukcí měchýře, inkontinence, stabilní, nestabilní a variantní (Prinzmetal) angíny, hypertenze, pulmonární hypertenze, městnavého selhání srdce, aterosklerozy, mrtvice, periferní vaskulární nemoce, stavů snížené cévní propustnosti krve, chronického astmatu, bronchitidy, alergického astmatu, alergické rýmy, glaukomu nebo nemocí charakterizovaných poruchami pohyblivosti střev.

14. Způsob léčení nebo prevence léčebného stavu, pro který je indikován cGMP PDE5 u savců (včetně člověka) vyznačený tím, že se podává savci terapeuticky účinné množství sloučeniny vzorce IA nebo IB nebo farmaceuticky nebo veterinárně akceptovatelné soli nebo jejího farmaceuticky nebo veterinárně akceptovatelného solvatu té či oné entity podle kteréhokoli z nároků 1 až 5 nebo farmaceutické kompozice nebo veterinární formulace obsahující jakoukoli z předcházejících látek podle nároku 6 nebo 7.

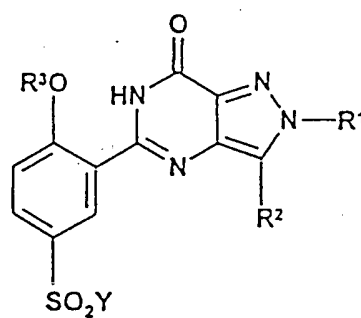
15. Způsob léčení nebo prevence mužské erektilní dysfunkce, ženské sexuální dysfunkce, předčasného začátku porodu, dysmenorhoey, benigní prostatické hyperplasie (BPH), výstupní obstrukce měchýře, inkontinence, stabilní, nestabilní a variantní (Prinzmetal) angíny, hypertenze, pulmonární hypertenze, městnavého selhání srdce, aterosklerozy, mrtvice, periferní vaskulární nemoce, stavů snížené cévní propustnosti krve, chronického astmatu, bronchitidy, alergického astmatu, alergické rýmy, glaukomu nebo nemocí charakterizovaných poruchami pohyblivosti střev u savců (včetně člověka) vyznačený tím, že se uvedenému savci podává terapeuticky účinné množství sloučeniny vzorce IA nebo IB nebo její farmaceuticky nebo veterinárně akceptovatelné soli nebo farmaceuticky nebo veterinárně akceptovatelného solvatu té či oné entity podle které-

hokoli z nároků 1 až 5 nebo farmaceutické kompozice nebo veterinární formulace obsahující cokoli z předcházejícího podle nároku 6 nebo 7.

16. Sloučenina vzorce IIA nebo IIB



(IIA)



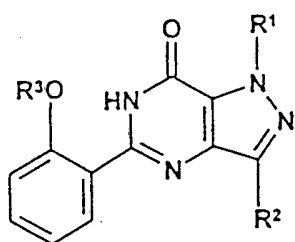
(IIB)

kde Y je halogen a

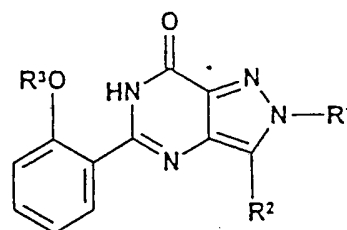
R^1 , R^2 a R^3 mají dříve uvedený význam v nároku 1.

17. Sloučenina podle nároku 16, kde Y je chlor.

18. Sloučenina vzorce IVA nebo IVB



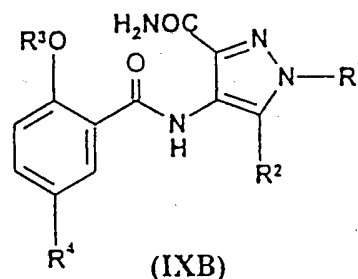
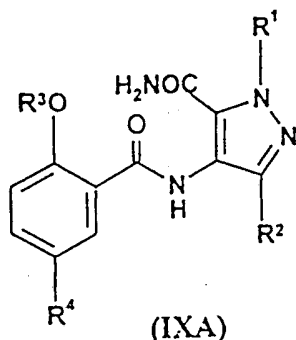
(IVA)



(IVB)

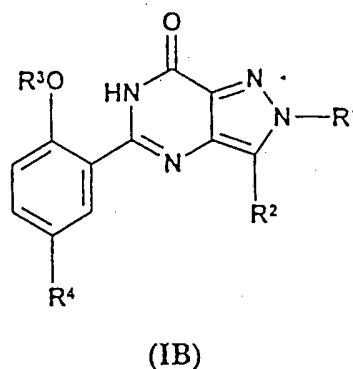
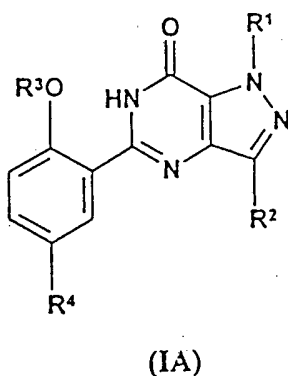
kde R^1 , R^2 a R^3 mají dříve uvedený význam v nároku 1.

19. Sloučenina vzorce IXA nebo IXB



kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají dříve uvedený význam v nároku 1.

20. Způsob přípravy sloučeniny vzorce IA nebo IB



nebo její farmaceuticky nebo veterinárně akceptovatelné soli
nebo farmaceuticky nebo veterinárně akceptovatelného solva-
tu té či oné entity,

kde

R^1 je C_1 až C_3 alkyl substituovaný C_3 až C_6 cykloalkylem,
 $CONR^5R^6$ nebo N-vázanou heterocyklickou skupinou vybranou z
pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, pyrrolidiny, piperidiny,
morfoliny a 4- R^9 -piperaziny; $(CH_2)_n$ Het nebo $(CH_2)_n$ Ar,

R^2 je C_1 až C_6 alkyl,

R^3 je C_1 až C_6 alkyl případně substituovaný C_1 až C_4 alkoxy,

R^4 je $SO_2NR^7R^8$,

R^5 a R^6 jsou každý nezávisle vybrán z H a C_1 až C_4 alkylu, případně substitutovaného C_1 až C_4 alkoxy, nebo společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl nebo 4- R^9 piperazinylovou skupinu,

R^7 a R^8 společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří 4- R^{10} -piperazinylovou skupinu,

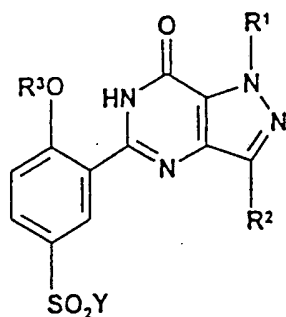
R^9 je C_1 až C_4 alkyl,

R^{10} je H nebo C_1 až C_4 alkyl případně substituovaný OH, C_1 až C_4 alkoxy nebo $CONH_2$,

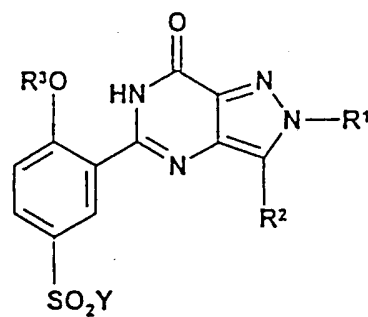
Het je C-vázaná 6členná heterocyklická skupina obsahující 1 nebo 2 atomy dusíku, případně ve formě mono-N-oxidu, nebo C-vázaná 5členná heterocyklická skupina obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané z dusíku, kyslíku a síry, přičemž každá z uvedených heterocyklických skupin je případně substituována jedním nebo dvěma substituenty vybranými z C_1 až C_4 alkyl, případně substitutovaného C_1 až C_4 alkoxy, C_1 až C_4 alkoxy, halogen a NH_2 ,

Ar je fenyl případně substitutovaný jedním nebo dvěma substituenty vybranými z C_1 až C_4 alkyl, C_1 až C_4 alkoxy, halogen, CN, $CONH_2$, NO_2 , NH_2 , $NHSO_2(C_1$ až C_4 alkyl) a SO_2NH_2 , a n je 0 nebo 1,

vyznačený tím, že se nechá reagovat sloučenina vzorce IIA nebo IIB



(IIA)



(IIB)

kde Y je halogen, a

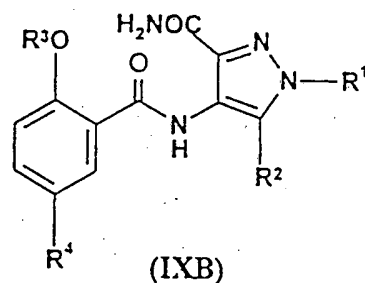
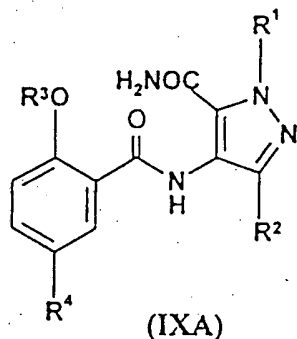
R^1 , R^2 a R^3 jsou dříve definovány v tomto nároku,

se sloučeninou vzorce III



kde R^7 a R^8 mají dříve uvedený význam v tomto nároku, načež případně následuje tvorba farmaceuticky nebo veterinárně akceptovatelné soli požadovaného produktu nebo farmaceuticky nebo veterinárně akceptovatelného solvatu té či oné entity.

21. Způsob přípravy sloučeniny vzorce IA nebo IB podle nároku 20 nebo její farmaceuticky nebo veterinárně akceptovatelné soli nebo farmaceuticky nebo veterinárně akceptovatelného solvatu té či oné entity, vyznačený tím, že se provede cyklizace sloučeniny vzorce IXA nebo respektive IXB,



kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají dříve uvedený význam pro vzorce IA a IB v nároku 20,

načež případně následuje tvorba farmaceuticky nebo veterinárně akceptovatelné soli požadovaného produktu nebo farmaceuticky nebo veterinárně akceptovatelného solvatu té či oné entity.

Zastupuje: JUDr. Ing. Milan Hořejš