

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 1151

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **04.10.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **11.10.1999 28.07.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/9924041 2000/0018660**

(33) Země priority: **GB GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.03.2003**

(Věstník č. 3/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/IB00/01430**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/027112**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 487/04

A 61 K 31/505

A 61 P 15/00

(71) Přihlašovatel:

PFIZER INC., New York, NY, US;

(72) Původce:

Allerton Charlotte Moira Norfor, Sandwich, GB;

Barber Christopher Gordon, Sandwich, GB;

Maw Graham Nigel, Sandwich, GB;

Rawson David James, Sandwich, GB;

(74) Zástupce:

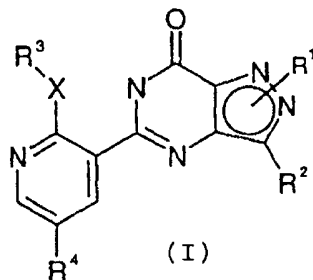
Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**5-(2-substituovaný-5-heterocyklylsulfonylpyrid-3-yl)-dihydropyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-7-ony
jako inhibitory fosfodiesterasy**

(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce I, kde R¹, R², R³, R⁴ a X mají specifický význam, jsou užitečné při kurativním a profylaktickém léčení zdravotních stavů, při němž je žádoucí inhibovat cyklický guanosin 3', 5'-monofosfát, fosfodiesterasu, například cGMP PDE5.



17.12.02

2002-1157

01-543-02-Ma

5-(2-Substituovaný-5-heterocyklylsulfonylpyrid-3-yl)dihydro-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-ony jako inhibitory fosfodiesterasy

Oblast techniky

Vynález se týká farmaceuticky užitečných sloučenin, konkrétně sloučenin, které jsou užitečné při inhibici cyklický guanosin 3',5'-monofosfát fosfodiesteras (cGMP PDE), jako cyklický guanosin 3',5'-monofosfát fosfodiesteras typu 5 (cGMP PDE5). Těchto sloučenin lze používat v různých terapeutických oblastech, jako je léčení samčí erektilní dysfunkce (MED).

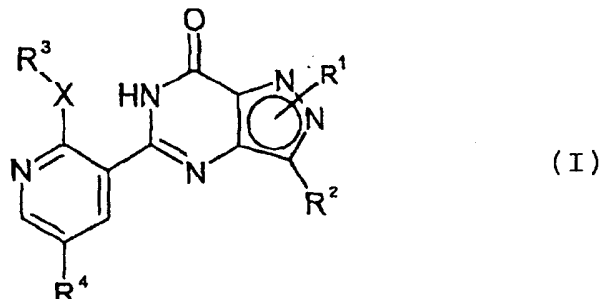
Dosavadní stav techniky

AP-A-0636626 se týká třídy pyrazolo[3,4-d]pyrimidinových sloučenin a jejich použití jako inhibitorů cGMP specifické PDE. Řada 6-fenylpyrazolo[3,4-d]pyrimidinonů, jejich syntéza a jejich inhibiční aktivita vůči cGMP fosfodiesterase je popsána v J. Med. Chem., 1996, 39, 1635 až 1644. V mezinárodní patentové přihlášce WO 96/16657 je popsáno použití určitých pyrazolo[3,4-d]pyrimidinonů (mimo jiné) při léčení MED.

V EP-A-0526004 jsou popsány určité pyrazolo[4,3-d]-pyrimidinonové sloučeniny jako antianginosní činidla. V mezinárodní patentové přihlášce WO 94/28902 je popsáno použití určitých pyrazolo[3,4-d]pyrimidinonových sloučenin (mimo jiné) při léčení MED.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu tedy jsou sloučeniny obecného vzorce I



kde

X představuje kyslík nebo skupinu NR^5 ;

R^1 představuje vodík, nižší alkylskupinu, Het, alkyl-Het, arylskupinu nebo alkylarylskupinu, přičemž každá z pěti posledně uvedených skupin je popřípadě substituována a/nebo zakončena jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny, nižší alkylskupiny, halogen(nižší alkyl)skupiny, OR^6 , OC(O)R^7 , C(O)R^8 , C(O)OR^9 , $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ a $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$;

R^2 představuje vodík, halogen, kyanoskupinu, nitroskupinu, OR^6 , OC(O)R^7 , C(O)R^8 , C(O)OR^9 , $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, nižší alkylskupinu, Het, alkylHet, arylskupinu nebo alkylarylskupinu, přičemž každá z pěti posledně uvedených skupin je popřípadě substituována a/nebo zakončena jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny, nižší alkylskupiny, halogen(nižší alkyl)skupiny, OR^6 , OC(O)R^7 , C(O)R^8 , C(O)OR^9 , $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ a $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$;

R^3 představuje vodík, nižší alkylskupinu, alkylHet nebo alkylarylskupinu, přičemž každá ze tří po-

sledně uvedených skupin je popřípadě substituována a/nebo zakončena jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny, nižší alkylskupiny, halogen(nižší alkyl)skupiny, OR^6 , $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$ a $SO_2NR^{14}R^{15}$;

R^4 představuje vodík, halogen, kyanoskupinu, nitroskupinu, halogen(nižší alkyl), OR^6 , $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{16}Y(O)R^{17}$, $N[Y(O)R^{17}]_2$, SOR^{18} , SO_2R^{19} , $C(O)AZ$, nižší alkylskupinu, nižší alkenylskupinu, nižší alkynylskupinu, Het, alkylHet, arylskupinu nebo alkylarylskupinu, přičemž každá ze sedmi posledně uvedených skupin je popřípadě substituována a/nebo zakončena jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny, nižší alkylskupiny, halogen(nižší alkyl)skupiny, OR^6 , $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$ a $SO_2NR^{14}R^{15}$;

Y představuje uhlík nebo skupinu $S(O)$;

A představuje nižší alkylenskupinu;

Z představuje skupinu OR^6 , halogen, Het nebo arylskupinu, přičemž každá ze dvou posledně uvedených skupin je popřípadě substituována jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny, nižší alkylskupiny, halogen(nižší alkyl)skupiny, OR^6 , $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$ a $SO_2NR^{14}R^{15}$;

R^{10} a R^{11} představuje nezávisle vodík nebo nižší alkylskupinu, přičemž posledně uvedená skupina je popřípadě substituována a/nebo zakončena jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny, nižší alkylskupiny, halogen(nižší alkyl)skupiny, OR^6 , $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10a}R^{11a}$, $NR^{12}R^{13}$, $SO_2NR^{14}R^{15}$ a $NR^{20}S(O)R^{21}$ nebo Het nebo arylskupiny popřípadě substituované jednou nebo více skupinami zvolenými ze třinácti posledně uvedených skupin, nebo jeden z R^{10} a R^{11} může představovat nižší alkokyskupinu, aminoskupinu nebo Het, přičemž každá ze dvou posledně uvedených skupin je popřípadě substituována nižší alkylskupinou;

R^{10a} a R^{11a} představuje nezávisle R^{10} a R^{11} , které jsou definovány výše, s tou výjimkou, že nepředstavují skupiny, které zahrnují nižší alkylskupinu, Het nebo arylskupinu, pokud jsou tyto tři skupiny substituovány a/nebo zakončeny, podle toho, co je vhodné, jedním nebo více substituenty, které zahrnují jednu nebo více ze skupin $C(O)NR^{10a}R^{11a}$ a/nebo $NR^{12}R^{13}$;

R^{12} a R^{13} představuje nezávisle vodík nebo nižší alkylskupinu, přičemž posledně uvedená skupina je popřípadě substituována a/nebo zakončena jedním nebo více substituenty zvolenými z OR^6 , $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{22}R^{23}$ a $NR^{24}R^{25}$, nebo jeden z R^{12} a R^{13} může představovat skupinu $C(O)$ -nižší alkyl nebo $C(O)Het$, přičemž Het je popřípadě substituován nižší alkylskupinou, nebo R^{12} a R^{13} dohromady představují alkylenskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, přičemž tato alkylenskupina je popřípadě nenasycená, popřípadě substituována jednou nebo více nižšími alkylsku-

pinami a/nebo popřípadě přerušená kyslíkem nebo skupinou NR^{26} ;

R^{14} a R^{15} nezávisle představuje vodík nebo nižší alkylskupinu, nebo R^{14} a R^{15} dohromady s atomem dusíku, k němuž jsou vázány, tvoří heterocyklický kruh;

R^{16} a R^{17} nezávisle představuje vodík nebo nižší alkylskupinu, přičemž posledně uvedená skupina je popřípadě substituována a/nebo zakončena jedním nebo více substituenty zvolenými z OR^6 , C(O)OR^9 , $\text{C(O)NR}^{22}\text{R}^{23}$ a $\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, nebo jeden z R^{16} a R^{17} může představovat Het nebo arylskupinu, přičemž každá z těchto dvou posledně uvedených skupin je popřípadě substituována nižší alkylskupinou;

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{22} , R^{23} , R^{24} a R^{25} představuje nezávisle vodík nebo nižší alkylskupinu;

R^{18} a R^{19} nezávisle představuje nižší alkylskupinu;

R^{21} představuje nižší alkylskupinu nebo arylskupinu;

R^{26} představuje vodík, nižší alkylskupinu, arylskupinu nebo skupinu C(O)R^{27} nebo $\text{S(O)}_2\text{R}^{28}$;

R^{27} představuje vodík, nižší alkylskupinu nebo arylskupinu;

R^{28} představuje nižší alkylskupinu nebo arylskupinu;

Het představuje popřípadě substituovanou čtyř- až dvanáctičlennou heterocyklickou skupinu, která obsahuje jeden nebo více heteroatomů zvolených z dusíku, kyslíku a síry a jejich kombinací;

a jejich farmaceuticky a veterinárně vhodné soli a solváty těchto sloučenin. Tyto sloučeniny jsou dále souhrnně označovány jako "sloučeniny podle vynálezu".

Pod pojmem "aryl" se v tomto textu rozumí šesti- až desetičlenné karbocyklické aromatické skupiny, jako je fenylskupina a naftylskupina, substituované jedním nebo více substituenty zvolenými z arylskupiny (která však už nemůže být substituována dalšími arylskupinami), nižší alkylskupiny, Het, halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny, OR^6 , $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10a}R^{11a}$, $NR^{12a}R^{13a}$ (kde R^{12a} a R^{13a} představuje nezávisle R^{12} a R^{13} , přičemž však: (i) nepředstavuje skupinu $C(O)Het$, kde Het je substituován jedním nebo více substituenty, které zahrnují jednu nebo více skupin $C(O)NR^{10a}R^{11a}$ a/nebo $NR^{12a}R^{13a}$; nebo (ii) dohromady nepředstavují alkylen se 3 až 7 atomy uhlíku přerušný zbytkem NR^{26}) a $SO_2NR^{14}R^{15}$.

Pod pojmem "Het" se v tomto textu rozumí čtyř- až dvanáctičlenné, přednostně čtyř- až desetičlenné, kruhové systémy, jejichž kruhy obsahují jeden nebo více heteroatomů zvolených z dusíku, kyslíku, síry a jejich kombinací a jejichž kruhy mohou obsahovat jednu nebo více dvojných vazeb nebo mohou mít nearomatický, zčásti aromatický nebo zcela aromatický charakter. Kruhový systém může být monocyklický, bicyklický nebo anelovaný. Každá ze skupin Het uvedených v tomto textu je popřípadě substituována jedním nebo více substituenty zvolenými z halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny, oxoskupiny, nižší alkylskupiny (přičemž nižší alkylskupina může být sama popřípadě substituována nebo zakončena způsobem definovaným dále), OR^6 , $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10a}R^{11a}$, $NR^{12a}R^{13a}$ a $SO_2NR^{14}R^{15}$. Do rozsahu tohoto pojmu tedy spadají skupiny, jako je popřípadě substituovaná azetidiny-, pyrrolidiny-, imidazoly-, indoly-, furyl-, oxazoly-, isoxazoly-, oxadiazoly-, thiazoly-, thiadi-

azolyl-, triazolyl-, tetrazolyl-, oxatriazolyl-, thiatriazolyl-, pyridazinyll-, morfolinyl-, pyrimidinyl-, pyrazinyl-, pyridyl-, chinolyl-, isochinolyl-, piperidyl-, pyrazolyl, imidazopyridinyl- a piperazinylskupina. Skupina Het může být substituována na kruhovém atomu uhlíku, nebo - v případě, že je to vhodné - na jednom či více heteroatomech.

Skupiny "Het" také mohou být ve formě N-oxidu.

Heterocyklický kruh, který mohou tvořit zbytky R^{14} a R^{15} (dohromady s atomem dusíku, k němuž jsou vázány), může být jakýmkoliv heterocyklickým kruhem, který obsahuje alespoň jeden atom dusíku, přičemž tento kruh, připojen ke zbytku molekuly prostřednictvím "nezbytného atomu dusíku" (pod pojmem "nezbytný atom dusíku" se rozumí atom, k němuž jsou vázány zbytky R^{14} a R^{15}), tvoří stabilní strukturu. V tomto ohledu heterocyklické kruhy, které mohou být tvořeny zbytky R^{14} a R^{15} (spolu s atomem dusíku, k němuž jsou tyto zbytky připojeny), mohou představovat čtyř- až dvanáctičlenné, přednostně čtyř- až desetičlenné, kruhové systémy, jejichž kruhy obsahují alespoň jeden atom dusíku a popřípadě jeden nebo více dalších heteroatomů zvolených z dusíku, kyslíku a/nebo síry, a mohou obsahovat jednu nebo více dvojných vazeb nebo mohou mít nearomatický, zčásti aromatický nebo zcela aromatický charakter. Do rozsahu tohoto pojmu spadají skupiny, jako je azetidinyll-, pyrrolidinyl-, imidazolyl-, indolyl-, isoazolyl-, oxazolyl-, triazolyl-, tetrazolyl-, morfolinyl-, piperidyl-, pyrazolyl- a piperazinylskupina.

Pod pojmem "nižší alkyl" (do jehož rozsahu také spadají alkylové části skupin alkylHet a alkylarylskupin) se v tomto textu rozumí alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je methyl-, ethyl-, propyl-, butyl-, pentyl- a hexyl-

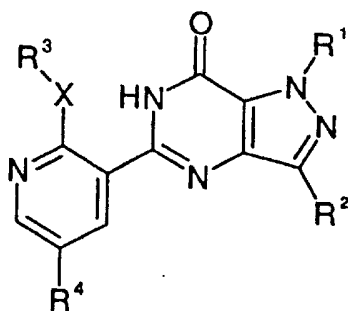
skupina. V případě, že alkylové skupiny obsahují dostatečný počet atomů uhlíku, mohou být lineární nebo rozvětvené, nasycené nebo nenasycené, cyklické, acyklické nebo zčásti cyklické/acyklické a/nebo mohou být substituovány jedním nebo více atomy halogenu, pokud není uvedeno jinak. Z hlediska tohoto vynálezu se dává přednost nižším alkylskupinám, které obsahují 1 až 3 atomy uhlíku. Alkylskupiny, které mohou být ve významu $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}$ a R^{28} a mohou jimi být substituovány $R^1, R^2, R^3, R^4, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{16}, R^{17}$, arylskupiny, alkylarylskupiny a skupiny alkylHet a Het, pokud obsahují dostatečný počet atomů uhlíku, mohou být lineární nebo rozvětvené, nasycené nebo nenasycené, cyklické, acyklické nebo zčásti cyklické/acyklické, mohou být přerušeny jedním nebo více členy zvolenými z atomů kyslíku a síry a popřípadě alkylovaných nebo popřípadě acylovaných atomů dusíku a/nebo mohou být substituovány jedním nebo více atomy halogenu. Pod pojmem "nižší alkenyl" se rozumí skupina se 2 až 6 atomy uhlíku obsahující jednu nebo více dvojných vazeb uhlík-uhlík. Pod pojmem "nižší alkynyl" se rozumí skupina se 2 až 6 atomy uhlíku obsahující jednu nebo více trojných vazeb uhlík-uhlík. Pokud není uvedeno jinak, jsou pojmy "nižší alkenyl" a "nižší alkynyl" definovány stejným způsobem jako pojem "nižší alkyl". Podobně se pod pojmem "nižší alkylen" rozumějí skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, které jsou připojeny prostřednictvím dvou vazebných míst a jinak jsou definovány stejným způsobem jako "nižší alkyl". Do rozsahu pojmu "acyl" spadají skupiny vzorce $C(O)$ -nižší alkyl.

Pod pojmem "alkylHet" a "alkylaryl" se rozumějí skupiny alkylHet s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a alkylarylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části. Alkylové části (například alkylskupiny s 1 až 6 atomy

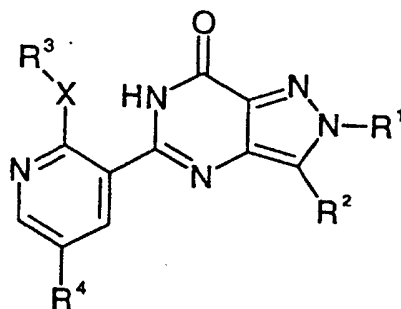
uhlíku) skupin alkylHet a alkylaryl skupin mohou být, pokud obsahují dostatečný počet atomů uhlíku, lineární nebo rozvětvené, nasycené nebo nenasyčené a/nebo mohou být přerušeny kyslíkem. Pojmy "Het" a "aryl" mají v tomto kontextu význam uvedený výše. Substituované skupiny alkylHet a alkylaryl skupiny mohou nést substituenty na kruhu a/nebo na alkylovém řetězci.

Jako skupiny halogenu, kterými mohou být substituovány nebo zakončeny výše uvedené skupiny, je možno uvést fluor, chlor, brom a jod.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno znázornit pomocí obecných vzorců IA a IB



(IA)



(IB)

kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a X mají výše uvedený význam.

Farmaceuticky nebo veterinárně vhodnými solemi sloučenin podle vynálezu, které obsahují centra bazicity, jsou například netoxické adiční soli vznikajícími anorganickými kyselinami, jako je kyselina chlorovodíková, bromovodíková, jodovodíková, sírová a fosforečná, s karboxylovými kyselinami nebo s organickými sulfonovými kyselinami. Jako příklady takových solí je možno uvést hydrochloridové, hydrobromidové, hydrojodidové, sulfátové nebo hydrogensul-

fátové, nitrátové, fosfátové nebo hydrogenfosfátové, acetátové, benzoátové, sukcinátové, sacharátové, fumarátové, maleátové, laktátové, citrátové, tartrátové, glukonátové, kafrsulfonátové, methansulfonátové, ethansulfonátové, benzensulfonátové, p-toluensulfonátové a pamoátové soli. Sloučeniny podle vynálezu také mohou tvořit farmaceuticky nebo veterinárně vhodné soli s bázemi, jako kovy, zejména netoxické soli s alkalickými kovy a kovy alkalických zemin. Jako jejich příklady je možno uvést soli sodné, draselné, hlinité, vápenaté, hořečnaté, zinečnaté a diethanolaminové soli. Přehled vhodných farmaceuticky vhodných solí lze nalézt v publikaci Berge et al., J. Pharm. Sci., 66, 1 až 19, 1977.

Pod pojmem "farmaceuticky vhodné solváty" sloučenin podle vynálezu se rozumějí také jejich hydráty.

Do rozsahu sloučenin podle vynálezu a jejich solí spadají také jejich polymorfní formy.

Sloučeniny obecného vzorce (I) obsahují jeden nebo více asymetrických atomů uhlíku, a tudíž se vyskytují ve dvou či více stereoisomerních formách. Pokud sloučeniny obecného vzorce I obsahují alkenylové nebo alkenylenové skupiny, mohou tvořit také cis (E) a trans (Z) isomery. Do rozsahu vynálezu spadají jednotlivé stereoisomery sloučenin obecného vzorce I a popřípadě jejich tautomerní formy, jakož i jejich směsi. Diastereoisomery nebo cis a trans isomery je možno oddělovat za použití obvyklých postupů, například frakční krystalizací, chromatografií nebo vysokotlakou kapalinovou chromatografií stereoisomerní směsi sloučeniny obecného vzorce I nebo její vhodné soli nebo derivátu. Jednotlivé enantiomery sloučenin obecného vzorce I je také možno připravovat tak, že se při jejich přípravě použije odpovídajících opticky čistých meziproductů nebo se odpo-

vídající racemát podrobí optickému štěpení, například vysokotlaké kapalinové chromatografii za použití vhodného chirálního nosiče, nebo frakční krystalizací diastereomerních solí vytvořených reakcí odpovídajícího racemátu s vhodnou opticky aktivní kyselinou nebo bází.

Do rozsahu tohoto vynálezu spadají všechny stereoisomery.

Přednostní skupinu sloučenin podle dalšího aspektu tohoto vynálezu tvoří sloučeniny obecných vzorců I, IA a IB, znázorněných výše, kde

R^1 představuje vodík, nižší alkylskupinu, Het, skupinu alkylHet nebo alkylarylskupinu, přičemž každá ze čtyř posledně uvedených skupin je popřípadě substituována a/nebo zakončena jedním nebo více substituenty zvolenými z kyanoskupiny, nižší alkylskupiny a skupiny OR^6 , $C(O)OR^9$ a $NR^{12}R^{13}$;

R^2 představuje vodík, halogen, nižší alkylskupinu, Het, nebo arylskupinu, přičemž každá ze tří posledně uvedených skupin je popřípadě substituována a/nebo zakončena jedním nebo více substituenty uvedenými výše, přednostně skupinou $NR^{12}R^{13}$ nebo $SO_2NR^{14}R^{15}$;

R^3 představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylskupinu se 3 až 4 atomy uhlíku, které jsou popřípadě substituovány a/nebo zakončeny jedním nebo více substituenty zvolenými z halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny, nižší alkylskupiny, halogen(nižší alkyl)skupiny, OR^6 , $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$ a $SO_2NR^{14}R^{15}$;

R^4 představuje halogen, kyanoskupinu, nitroskupinu, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$, $N[Y(O)R^{17}]_2$, $NR^{16}Y(O)R^{17}$, SOR^{18} , SO_2R^{19} , $C(O)AZ$, nižší alkylskupinu, nižší alkynylskupinu, Het nebo arylskupinu, přičemž každá ze třech posledně uvedených skupin je popřípadě substituována a/nebo zakončena jedním nebo více substituenty uvedenými výše; a

Y , A , Z , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{18} , R^{19} a Het mají výše uvedený význam.

Dále se dává přednost sloučeninám, kde R^1 představuje popřípadě substituovanou nižší alkylskupinu, výhodněji nižší alkylskupinu, nižší alkylskupinu zakončenou nižší alkoxyskupinou, nižší alkylskupinu zakončenou skupinou $NR^{12}R^{13}$ nebo nižší alkylskupinu zakončenou N-morfolinoskupinou. R^1 může alternativně představovat 4-piperidylskupinu nebo 3-azetidynylskupinu, která je na atomu dusíku piperidylové skupiny substituována nižší alkylskupinou nebo skupinou $C(O)OR^9$.

Ještě větší přednost se dává takovým sloučeninám, kde R^2 představuje skupinu $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$, nižší alkylskupinu popřípadě přerušenu jedním nebo více atomy kyslíku, síry nebo dusíku, popřípadě substituovanou na dusíku nižší alkylskupinou nebo acylskupinou, nebo popřípadě substituovanou arylskupinu nebo Het. Ve výhodnějším provedení R^2 představuje přerušenu nižší alkylskupinu, která je přerušena jedním nebo více členy zvolenými z atomů kyslíku a dusíku alkylovaného nižší alkylskupinou, a když R^2 představuje arylskupinu, je jí popřípadě substituována fenylskupina nebo pyridylskupina.

Zvláštní přednost se dává sloučeninám podle vynálezu, kde R^2 představuje skupinu $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$,

alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, popřípadě přerušenou kyslíkem nebo dusíkem, popřípadě substituovanou na dusíku nižší alkylskupinou, popřípadě substituovanou fenylskupinu nebo popřípadě substituovanou pyridin-2-yl-, pyridin-3-yl-, pyrimidin-5-yl-, pyrazin-2-yl-, pyrazol-4-yl-, oxadiazol-2-yl-, furan-2-yl-, furan-3-yl-, tetrahydrofuran-2-yl- a imidazo[1,2-a]pyridin-6-ylskupinu.

Z přednostních a zvláště přednostních sloučenin podle vynálezu se dále dává přednost sloučeninám, kde R^3 může představovat nižší alkylskupinu nebo cykloalkylskupinu. X také přednostně představuje kyslík.

V takových přednostních a zvláště přednostních sloučeninách R^4 přednostně představuje halogen, nižší alkylskupinu, nižší alkynylskupinu, popřípadě substituovanou skupinu Het, popřípadě substituovanou arylskupinu, skupinu $C(O)R^8$, $C(O)AZ$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$ nebo $NR^{16}Y(O)R^{17}$. R^4 ještě výhodněji představuje skupinu $C(O)R^8$ (například acetyl), halogen (například jod), skupinu SO_2R^{19} (kde R^{19} představuje nižší alkylskupinu) a $C(O)NR^{10}R^{11}$ (například kde R^{10} a R^{11} nezávisle představuje vodík a nižší alkylskupinu a/nebo jeden z R^{10} a R^{11} představuje nižší alkoxy skupinu) nebo NHB, kde B představuje vodík, SO_2CH_3 nebo $C(O)Het$.

Dále se dává přednost sloučeninám podle vynálezu, kde R^4 představuje jod, nižší alkylskupinu, nižší alkynylskupinu (příčemž každá ze dvou posledně uvedených skupin je substituována a/nebo zakončena skupinou $C(O)OR^9$, kde R^9 představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku), $N(H)Y(O)R^{17}$, $N[Y(O)R^{17}]_2$, popřípadě substituovanou skupinu Het nebo $NR^{12}R^{13}$, kde R^{12} a R^{13} dohromady představují alkylen se 3 až 5 atomy uhlíku přerušný kyslíkem nebo $N-S(O)_2$ -(popřípadě substituovaný aryl).

Ze sloučenin podle vynálezu se ještě větší přednost dává sloučeninám, kde R^4 představuje skupinu $N(H)Y(O)R^{17}$, kde R^{17} představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována a/nebo zakončena skupinou $C(O)OH$ nebo skupinou $C(O)O$ -nižší alkyl.

Jako přednostní sloučeniny podle vynálezu lze uvést sloučenin z příkladů provedení 1 až 87 uvedených dále (s výjimkou preparativních postupů). Větší přednost se dává sloučeninám z příkladů 1, 20, 22, 24, 32, 34, 44a, 44b, 44c, 63, 64, 65, 66, 67 a 85 a sloučeninám z příkladů 5, 16, 17, 21, 26, 29, 47, 48, 49, 50, 50a, 51, 51a, 59, 68, 70, 71, 73, 74, 75, 77, 79, 80, 84, 86, 87, 89, 91, 92, 113, 114, 116, 118 až 128, 130 až 136, 138, 140 a 143.

Jako sloučeniny, kterým se dává vysoká přednost, je možno uvést

5-(2-butoxy-5-jod-3-pyridyl)-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

5-(2-butoxy-5-jod-3-pyridyl)-3-ethyl-1-(2-methoxyethyl)-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

5-(5-jod-2-isobutoxy-3-pyridyl)-2-methyl-3-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

5-(2-butoxy-5-jod-3-pyridyl)-2-[2-(4-morfolinyl)ethyl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

terc-butyl-4-[5-(2-butoxy-5-jod-3-pyridyl)-3-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl]-1-piperidinkarboxylát;

terc-butyl-3-[5-(2-butoxy-5-jod-3-pyridyl)-3-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl]-1-azetidin-karboxylát;

5-(2-propoxy-5-jod-3-pyridyl)-3-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]nikotinát;

terc-butyl-[3-ethyl-5-(5-jod-2-propoxy-3-pyridyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-1-yl]acetát;

terc-butyl-[3-ethyl-5-(5-jod-2-propoxy-3-pyridyl)-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl]acetát;

[3-ethyl-5-(5-jod-2-propoxy-3-pyridyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-1-yl]octovou kyselinu;

[3-ethyl-5-(5-jod-2-propoxy-3-pyridyl)-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl]octovou kyselinu;

5-(2-propoxy-5-jod-3-pyridyl)-1-methyl-3-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

2-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-(2-ethoxy-5-jod-3-pyridyl)-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

6-butoxy-5-[3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-N-methoxy-N-methyl-nikotinamid;

5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridyl)-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

5-[5-acetyl-2-(2-methoxy-1-methylethoxy)-3-pyridyl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

17.12.00

5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridyl)-3-ethyl-1-(2-methoxy-ethyl)-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

6-isobutoxy-N,N-dimethyl-5-(2-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)nikotinamid;

5-(5-glykoloyl-2-isobutoxy-3-pyridyl)-2-methyl-3-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridyl)-2-[2-(dimethylamino)-ethyl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridyl)-2-[2-(4-morfolinyl)ethyl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

terc-butyl-4-[2-(5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridyl)-3-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl)ethyl]-1-piperidinkarboxylát;

5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridyl)-3-ethyl-2-(1-methyl-4-piperidyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

[5-(5-acetyl-2-propoxy-3-pyridyl)-3-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-1-yl]octovou kyselinu;

5-(1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-6-propoxynikotinonitril;

1-methyl-5-[2-propoxy-5-(1H-tetrazol-5-yl)-3-pyridyl]-3-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

17.12.03

5-[5-(3-hydroxy-5-isoxazolyl)-2-propoxy-3-pyridyl]-1-methyl-3-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

5-(5-amino-2-propoxy-3-pyridyl)-1-methyl-3-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

{[5-(1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-6-propoxy-3-pyridyl]amino}octovou kyselinu;

N-[5-(1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-6-propoxy-3-pyridyl]methansulfonamid;

N-[5-(1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-6-propoxy-3-pyridyl]-3-oxo- β -alanin;

{{[5-(1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-6-propoxy-3-pyridyl]amino}sulfonyl}octovou kyselinu;

N-[5-(1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-6-propoxy-3-pyridyl]alanin;

5-{2-[2-(dimethylamino)ethyl]-3-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl}-6-ethoxynikotinovou kyselinu; a

5-{2-[2-(dimethylamino)ethyl]-3-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl}-6-ethoxy-N-methoxy-N-methylnikotinamid.

Skupinu zvláště přednostních sloučenin podle vynálezu tvoří sloučeniny obecného vzorce I, kde

X představuje kyslík nebo skupinu NR⁵;

R^1 představuje nižší alkylskupinu nebo skupinu alkylHet, které jsou popřípadě substituovány a/nebo zakončeny jedním nebo více substituenty zvolenými z nižší alkylskupiny nebo $NR^{12}R^{13}$;

R^2 představuje nižší alkylskupinu, Het nebo arylskupinu, které jsou popřípadě substituovány nebo zakončeny jedním nebo více substituenty definovanými výše;

R^3 představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylskupinu se 3 až 4 atomy uhlíku, které jsou popřípadě substituovány a/nebo zakončeny jedním nebo více substituenty OR^6 ;

R^4 představuje halogen, kyanoskupinu, $C(O)R^8$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{16}Y(O)R^{17}$, SO_2R^{19} nebo arylskupinu, přičemž arylskupina je popřípadě substituována a/nebo zakončena jedním nebo více substituenty definovanými výše; a

Y , A , Z , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{16} , R^{17} , R^5 , R^6 , R^8 , R^{19} a Het mají výše uvedený význam.

Sloučeniny podle vynálezu mohou vykazovat tautomerii. Do rozsahu vynálezu spadají všechny tautomerní formy sloučenin obecných vzorců I, IA a IB, a jejich směsí.

Sloučeniny podle vynálezu mohou obsahovat jedno nebo více center chiralit, a mohou se tedy vyskytovat ve formě stereoisomerů, tj. ve formě enantiomerů nebo diastereomerů a jejich směsí. Do rozsahu vynálezu spadají jak jednotlivé stereoisomery sloučenin obecných vzorců IA a IB, tak i všechny jejich směsí. Diastereomery je možno izolovat za použití obvyklých postupů, například frakční krystalizací

nebo chromatografií. Různé stereoisomery je možno izolovat separací racemické nebo jiné směsi za použití obvyklých postupů, například frakční krystalizací nebo nebo vysokotlakou kapalinovou chromatografií. Požadované optické isomery lze připravit tak, že se reakce provádí za použití vhodných opticky aktivních výchozích látek a za podmínek, které nevyvolávají racemizaci nebo epimerizaci. Alternativně je požadované optické isomery možno připravovat optickým štěpením, například tak, že se racemát podrobí vysokotlaké kapalinové chromatografii na vhodném chirálním nosiči, nebo frakční krystalizací diastereomerních soli vzniklých reakcí racemátu s vhodnou opticky aktivní kyselinou nebo bází. Do rozsahu vynálezu spadají všechny stereoisomery.

Do rozsahu vynálezu také spadají radioaktivně značené deriváty sloučenin obecných vzorců I, IA a IB, které jsou vhodné pro biologické zkoušky.

Dále jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecných vzorců IA a IB, kde

- X představuje kyslík nebo skupinu NR^5 ;
- R^1 představuje vodík, nižší alkylskupinu, Het, alkyl-Het, arylskupinu nebo alkylarylskupinu, přičemž každá z pěti posledně uvedených skupin je popřípadě substituována a/nebo zakončena jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny, nižší alkylskupiny, halogen(nižší alkyl)skupiny, OR^6 , OC(O)R^7 , C(O)R^8 , C(O)OR^9 , $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ a $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$;
- R^2 představuje vodík, halogen, kyanoskupinu, nitroskupinu, OR^6 , OC(O)R^7 , C(O)R^8 , C(O)OR^9 , $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ a $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, nižší alkylskupinu, Het,

alkylHet, arylskupinu nebo alkylarylskupinu, přičemž každá z pěti posledně uvedených skupin je popřípadě substituována a/nebo zakončena jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny, nižší alkylskupiny, halogen(nižší alkyl)skupiny, OR^6 , $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$ a $SO_2NR^{14}R^{15}$;

R^3 představuje vodík, nižší alkylskupinu, alkylHet nebo alkylarylskupinu, přičemž každá ze tří posledně uvedených skupin je popřípadě substituována a/nebo zakončena jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny, nižší alkylskupiny, halogen(nižší alkyl)skupiny, OR^6 , $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$ a $SO_2NR^{14}R^{15}$;

R^4 představuje vodík, halogen, kyanoskupinu, nitroskupinu, halogen(nižší alkyl), OR^6 , $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{16}Y(O)R^{17}$, SOR^{18} , SO_2R^{19} , $SO_2R^{19}R^{20}$, $C(O)AZ$, nižší alkylskupinu, nižší alkenylskupinu, nižší alkynylskupinu, Het, alkylHet, arylskupinu nebo alkylarylskupinu, přičemž každá ze sedmi posledně uvedených skupin je popřípadě substituována a/nebo zakončena jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny, nižší alkylskupiny, halogen(nižší alkyl)skupiny, OR^6 , $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$ a $SO_2NR^{14}R^{15}$;

Y představuje uhlík nebo skupinu $S(O)$, přičemž když Y představuje skupinu $S(O)$, jeden ze zbytků R^{16} a R^{17} není přítomen;

A představuje nižší alkylen;

Z představuje skupinu OR^6 , halogen, Het nebo arylskupinu, přičemž každá ze dvou posledně uvedených skupin je popřípadě substituována jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny, nižší alkylskupiny, halogen(nižší alkyl)skupiny, OR^6 , $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$ a $SO_2NR^{14}R^{15}$;

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{18} , R^{19} a R^{20} představuje nezávisle nebo nižší alkylskupinu;

R^{10} a R^{11} představuje nezávisle vodík nebo nižší alkylskupinu, přičemž posledně uvedená skupina je popřípadě substituována a/nebo zakončena jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny, nižší alkylskupiny, halogen(nižší alkyl)skupiny, OR^6 , $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$ a $SO_2NR^{14}R^{15}$ nebo Het nebo arylskupiny popřípadě substituované jednou nebo více skupinami zvolenými z jedenácti posledně uvedených skupin, nebo jeden z R^{10} a R^{11} může představovat nižší alkoxy skupinu, aminoskupinu nebo Het, přičemž každá ze dvou posledně uvedených skupin je popřípadě substituována nižší alkylskupinou;

R^{12} a R^{13} představuje nezávisle vodík nebo nižší alkylskupinu, nebo jeden z R^{12} a R^{13} může představovat skupinu $C(O)$ -nižší alkyl nebo $C(O)Het$, přičemž Het je popřípadě substituován nižší alkylskupinou,

R^{14} a R^{15} nezávisle představuje vodík nebo nižší alkylskupinu, nebo R^{14} a R^{15} dohromady s atomem dusíku, k němuž jsou vázány, tvoří heterocyklický kruh;

R^{16} a R^{17} nezávisle představuje vodík nebo nižší alkylskupinu, nebo jeden z R^{16} a R^{17} může představovat Het nebo arylskupinu, přičemž každá z těchto dvou posledně uvedených skupin je popřípadě substituována nižší alkylskupinou;

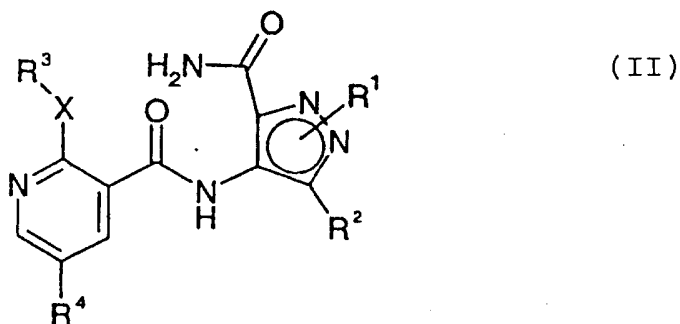
Het představuje popřípadě substituovanou čtyř- až dvanáctičlennou heterocyklickou skupinu, která může být aromatická nebo nearomatická, může obsahovat jednu nebo větší počet dvojných vazeb, může být mono- nebo bicyklická a může obsahovat jeden nebo více heteroatomů zvolených z dusíku, síry a kyslíku.

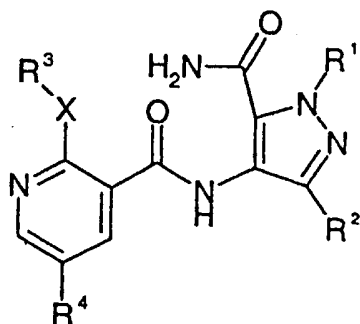
a jejich farmaceuticky a veterinárně vhodné soli a solváty těchto sloučenin.

Další aspekt tohoto vynálezu představují způsoby výroby sloučenin podle vynálezu, které jsou popsány dále.

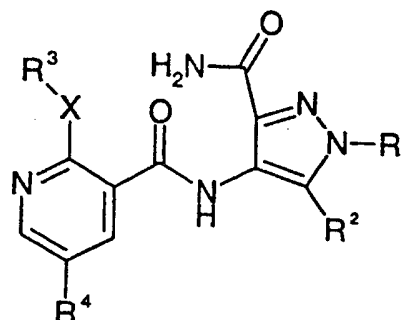
Následující způsoby ilustrují obecné postupy, které lze přizpůsobit pro získání sloučenin podle vynálezu:

1. Sloučeniny obecných vzorců I, IA a IB je možno připravovat cyklizací odpovídajících sloučenin obecného vzorce II, IIA nebo IIB





(IIA)

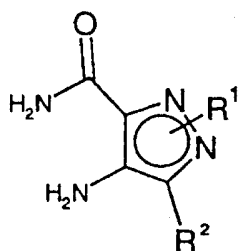


(IIB)

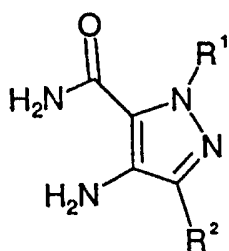
kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a X mají význam uvedený výše v definici obecných vzorců I, IA a IB.

Cyklizační reakci lze provádět za bázičských, neutrálních nebo kyselých podmínek za použití známých způsobů tvorby pyrimidonového kruhu. V přednostním provedení se cyklizace provádí za bázičských podmínek za použití soli alkalického kovu s alkoholem nebo aminem, jako ethoxidu sodného, terc-butoxidu draselného, uhličitanu cesného nebo bis(trimethylsilyl)amidu draselného, za přítomnosti vhodného alkoholického rozpouštědla, jako ethanolu, například při teplotě zpětného toku (nebo, pokud se reakce provádí v uzavřené nádobě, při teplotě vyšší než teplota zpětného toku). Odborníku v tomto oboru bude zřejmé, že když X představuje kyslík a zvoleným rozpouštědlem je alkohol a pokud se má zmírnit výměna alkoxidu v poloze 2 pyridin-3-ylskupiny, je možno použít vhodného alkoholu obecného vzorce R^3OH nebo stericky bráněného alkoholu, například 3-methylpentan-3-olu.

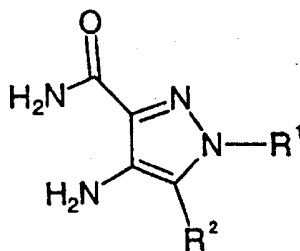
Sloučeniny obecných vzorců II, IIA a IIB je možno připravovat reakcí odpovídajících sloučenin obecného vzorce III, IIIA nebo IIIB



(III)

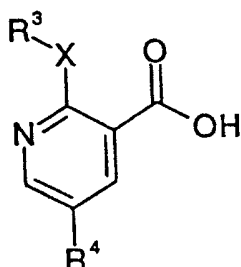


(IIIA)



(IIIB)

kde R^1 a R^2 mají význam uvedený výše v definici obecných vzorců II, IIA a IIB, se sloučeninou obecného vzorce IV jejím derivátem na karboxylové kyselině



(IV)

kde R^3 , R^4 a X mají význam uvedený v definici obecných vzorců II, IIA a IIB.

Tuto kopulační reakci lze provádět za použití obvyklých postupů tvorby amidové vazby, které jsou odborníkům v tomto oboru dobře známy. Například acylhalogenidový (například chloridový) derivát sloučeniny obecného vzorce IV je možno nechat reagovat se sloučeninou obecného vzorce III, IIIA nebo IIIB za přítomnosti nadbytku terciárního aminu, jako triethylaminu nebo pyridinu, popřípadě za přítomnosti vhodného katalyzátoru, jako 4-dimethylaminopyridinu, ve vhodném rozpouštědle, jako dichlormethanu nebo tetrahydrofuranu, při teplotě od asi 0°C do teploty místnosti.

Při kopulační reakci sloučeniny obecného vzorce III, IIIA nebo IIIB se sloučeninou obecného vzorce IV je možno postupovat na základě různých metodologií pro kopu-

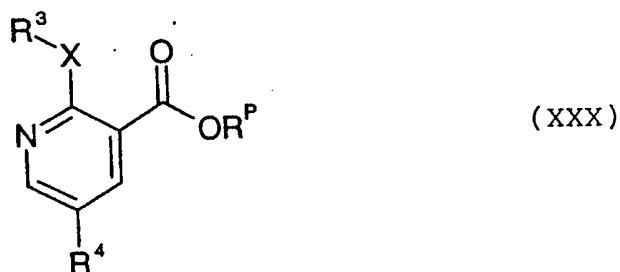
laci jiných aminokyselin. Kyselinu obecného vzorce IV nebo její vhodnou sůl (například sodnou sůl) je například možno aktivovat za použití vhodného aktivačního činidla, například karbodiimidu, jako 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu nebo hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu popřípadě za přítomnosti hydrátu 1-hydroxybenzotriazolu a/nebo katalyzátoru, jako 4-dimethylaminopyridinu; halogentrisaminofosfoniové soli, jako bromtris(pyrrolidinyl)fosfoniumhexafluorofosfátu; vhodné pyridiniové soli, jako 2-chlor-1-methylpyridiniumchloridu; nebo jiného vhodného kopulačního činidla, jako O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorofosfátu (HATU). Oba typy kopulační reakce je možno provádět ve vhodném rozpouštědle, jako dichlormethanu, tetrahydrofuranu nebo N,N-dimethylformamidu, popřípadě za přítomnosti terciárního aminu, jako N-methylmorpholinu nebo N-ethyldiisopropylaminu (například když je sloučenina obecného vzorce III, IIIA nebo IIIB, nebo aktivační činidlo ve formě adiční soli s kyselinou), při teplotě od asi 0°C do teploty místnosti. Přednostně je možno použít asi 1 až 2 molárních ekvivalentů aktivačního činidla a 1 až 3 molárních ekvivalentů všech přítomných terciárních aminů.

Alternativně je funkční skupinu karboxylové kyseliny sloučeniny obecného vzorce IV možno aktivovat za použití nadbytku reakčního činidla, jako N,N'-karbonyldiimidazolu ve vhodném rozpouštědle, například ethylacetátu, dichlormethanu nebo butan-2-onu, při teplotě od asi teploty místnosti do asi 80°C a poté se intermediární imidazolid při teplotě od asi 20 do asi 90°C nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III, IIIA nebo IIIB.

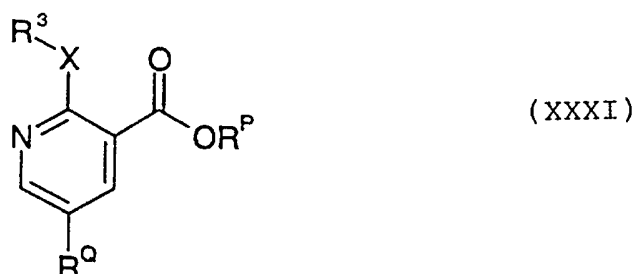
Sloučeniny obecného vzorce I, IA nebo IB, definovaného výše, je dále možno připravovat postupem v jedné reakční nádobě tak, že se sloučenina obecného vzorce III,

IIIA nebo IIIB kopuluje s acylchloridovým derivátem obecného vzorce IV a výsledný meziprodukt obecného vzorce II, IIA nebo IIB se cyklizuje za použití výše popsaných způsobů. Postup v jedné reakční nádobě může dále zahrnovat in situ kopulaci a cyklizační reakci za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, IA nebo IB. Při kopulační a cyklizační reakci in situ jako zachycovač kyseliny a rozpouštědlo přednostně slouží pyridin.

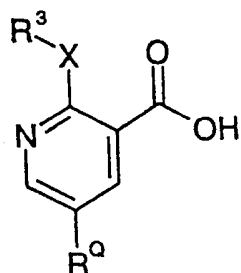
Podle přednostního způsobu podle tohoto vynálezu je sloučeniny obecného vzorce I, IA nebo IB, definovaného výše, možno připravovat postupem v jedné reakční nádobě, definovaným výše, tak, že se sloučenina obecného vzorce III, IIIA nebo IIIB kopuluje s derivátem obecného vzorce IV a vzniklý meziprodukt obecného vzorce II, IIA nebo IIB se cyklizuje za použití způsobů popsaných výše, přičemž derivát kyseliny obecného vzorce IV se připraví z esteru obecného vzorce XXX



který se získá buď ze sloučeniny obecného vzorce XXXI



která se získá ze sloučeniny obecného vzorce XXXII



(XXXII)

nebo se sloučenina obecného vzorce IV připraví přímo ze sloučeniny obecného vzorce XXXII, přičemž R^P představuje alkylskupinu, přednostně methylskupinu nebo ethylskupinu a R^Q představuje halogen zvolený z chloru, bromu a jodu, přednostně jod. Tyto přednostní způsoby podle vynálezu jsou ilustrovány v preparativních postupech 37, 56, 57, 58, 59 a 61 a v příkladu 129. Sloučenina obecného vzorce IV se nejvýhodněji připravuje přímo ze sloučeniny obecného vzorce XXXII.

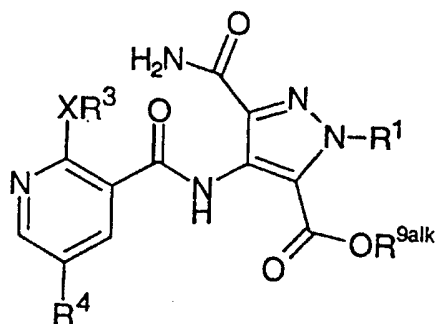
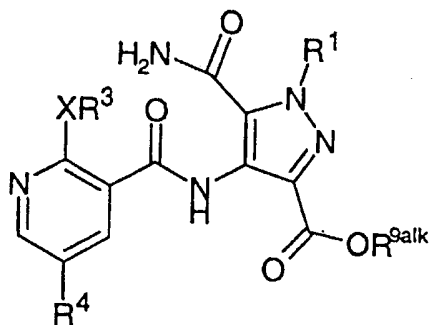
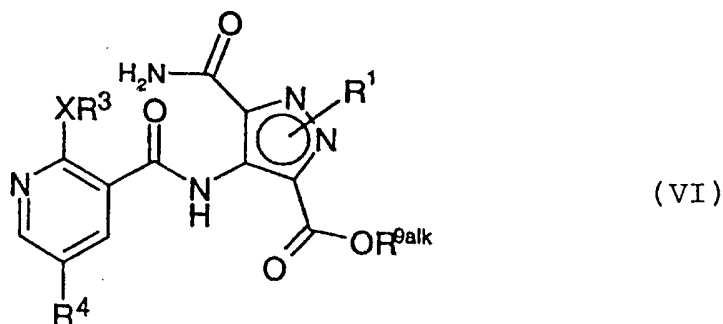
Při výše popsáných přednostních způsobech se používá přednostních sloučenin obecného vzorce IV, XXX, XXXI a XXXII, kde R^3 představuje nižší alkylskupinu, přednostně se 2 až 4 atomy uhlíku, X představuje kyslík, R^Q představuje halogen, přednostně brom nebo jod, R^P představuje chránicí skupinu kyseliny, přednostně nižší alkylskupinu, jako methylskupinu, ethylskupinu nebo terc-butylskupinu, a R^4 představuje acylskupinu, přednostně acetylskupinu.

Sloučeniny obecného vzorce II, IIA a IIB je alternativně možno připravovat alkylací odpovídajících sloučenin obecných vzorců XXIII, XXIIIA nebo XXIIIB definovaných dále, například za podmínek, jako jsou podmínky popsány dále v souvislosti s přípravou sloučenin obecných vzorců I, IA a IB (viz způsob 5).

2. Sloučeniny obecného vzorce I, IA a IB, kde R^2 představuje skupinu $C(O)NR^{10}R^{11}$, kde R^{10} a R^{11} mají význam uvedený výše v definici obecných vzorců I, IA a IB, je možno připravovat tak, že se odpovídající sloučenina obecného vzorce I, IA nebo IB, kde R^2 představuje skupinu $C(O)OH$ (nebo její derivát na karboxylové kyselině) nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce $HNR^{10}R^{11}$, kde R^{10} a R^{11} mají význam uvedený výše v definici obecných vzorců I, IA a IB.

Tuto reakci lze provádět za použití podobných způsobů tvorby amidové vazby, jaké jsou popsány výše v souvislosti s přípravou sloučenin obecných vzorců II, IIA a IIB.

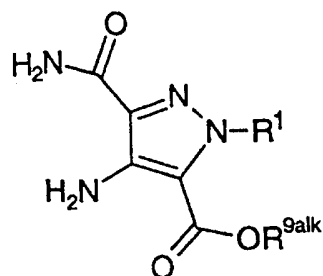
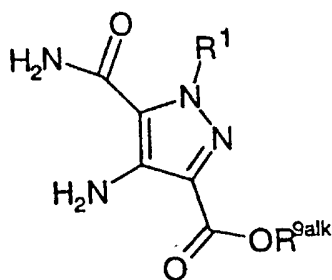
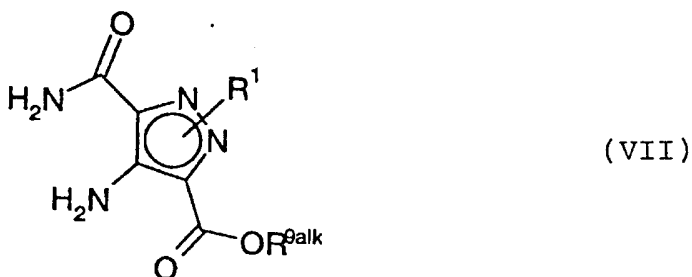
Sloučeniny obecných vzorců I, IA a IB, kde R^2 představuje skupinu $C(O)OR^9$, je možno připravovat tak, že se cyklizuje odpovídající sloučenina obecného vzorce VI, VIA nebo VIB



kde R^1 , R^3 , R^4 a X mají význam uvedený výše v definici obecných vzorců I, IA a IB, a R^{9alk} představuje popřípadě substituovanou nižší alkylskupinu, která je definována výše, načež se v případě potřeby odstraní skupina R^{9alk} , hydrolyticky a/nebo v případě potřeby výměnou za jinou popřípadě substituovanou alkylskupinu.

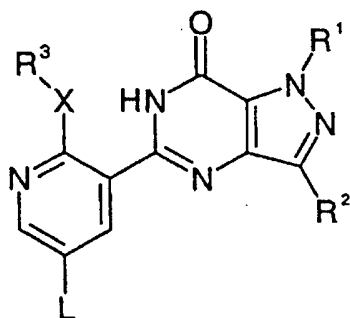
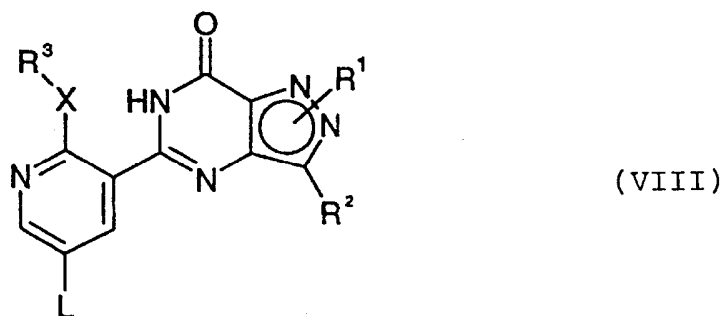
Cyklizační reakce se typicky provádí za použití podobných způsobů, jaké jsou popsány výše v souvislosti se sloučeninami obecného vzorce II, IIA a IIB.

Sloučeniny obecných vzorců VI, VIA a VIB je možno připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce VII, VIIA nebo VIIB

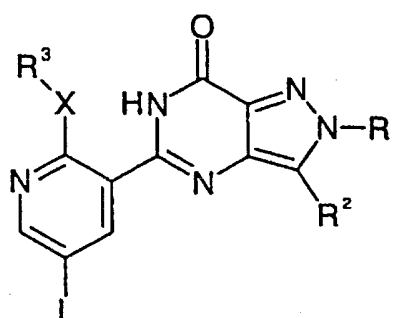


kde R^1 a R^{9alk} mají význam uvedený výše v definici obecných vzorců VI, VIA a VIB, se sloučeninou obecného vzorce IV, definovaného výše. Reakce se provádí za použití podobných podmínek kopulace amidů, jaké jsou popsány výše v souvislosti s přípravou sloučenin obecných vzorců II, IIA a IIB.

Sloučeniny obecného vzorce I, IA a IB, kde R^4 představuje například nižší alkoxykarbonylskupinu (jako methoxykarbonylskupinu), nižší alkynylskupinu (jako acetylenylskupinu), nižší acylskupinu (jako acetylskupinu), Het nebo arylskupinu, přičemž každá ze čtyř posledně uvedených skupin je popřípadě substituovaná, lze připravovat reakcí odpovídající sloučeniny obecného vzorce VIII, VIIIA nebo VIIIB



(VIIIA)



(VIIIB)

kde L představuje odstupující skupinu, jako halogen, přednostně brom nebo jod, a R^1 , R^2 , R^3 a X mají význam uvedený v definici obecného vzorce I, IA a IB, se sloučeninou obsahující skupinu R^{4a} , která je schopna výměny za skupinu L. R^{4a} může představovat nižší alkoxykarbonylskupinu (jako methoxykarbonylskupinu), nižší alkynylskupinu (jako acetylenylskupinu), nižší acylskupinu (jako acetylskupinu), Het, arylskupinu, přičemž každá ze čtyř posledně uvedených skupin je popřípadě substituovaná, nebo R^4 alternativně může představovat skupinu, která je ekvivalentní (například je tautomerem) kterékoliv z výše uvedených pěti skupin. Při

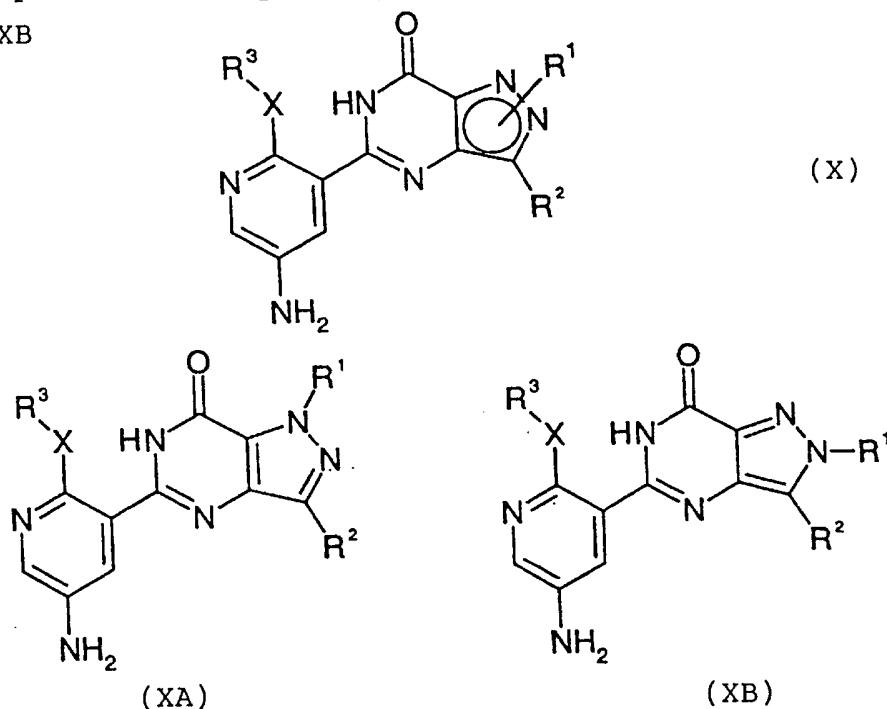
této reakci je možno použít obvyklých kopulačních postupů, karbonylačních postupů nebo výměny halogen-kov. Kromě reakčních podmínek uvedených v následujícím popisu způsobů lze jako vhodné kopulační podmínky uvést:

- (a) tzv. Suzukiho podmínky (například 1,2 ekv. kyseliny boronové, 2 ekv. uhličitanu draselného a 0,1 ekv. tetrakis(trifenylfosfin)palladia a refluxování ve směsi dioxanu a vody přibližně v poměru 4 : 1, nebo 2,5 až 3 ekv. fluoridu cesného, 0,05 až 0,1 ekv. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ a 0,01 až 0,04 ekv. $\text{P}(\text{o-tol})_3$ a refluxování v DME);
- (b) tzv. Stilleho podmínky (například 1,5 ekv. stannanu, 10 ekv. chloridu lithného, 0,15 ekv. jodidu měďného a 0,1 ekv. tetrakis(trifenylfosfin)palladia a refluxování v dioxanu, nebo 5 ekv. stannanu, 3,6 ekv. triethylaminu, $\text{Pd}_2(\text{dba})$ a $\text{P}(\text{o-tolyl})_3$ a refluxování v acetonitrilu);
- (c) tzv. Heckovy podmínky (například 2 ekv. zdroje ekvivalentu acylového aniontu, jako je bytylvinylether, 1,7 ekv. triethylaminu a katalytické množství $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ a $\text{P}(\text{o-tol})_3$, v acetonitrilu (MeCN) při teplotě od teploty místnosti do teploty zpětného toku); nebo
- (d) tzv. Sonogashirovy podmínky (viz například Synthesis 1980, 8, 627, jako 1,5 až 5 ekv. terminálního alkynu a 0,024 až 0,03 ekv. chloridu trifenylfosfinpalladnatého/jodid měďný, v triethylaminu a acetonitrilu při teplotě od teploty místnosti do 60°C) a
- (e) niklem katalyzovanou konverzi aryljodidu na derivát S-vázané thiomocoviny, který lze dále převést na sulfoxid nebo sulfon; takové podmínky jsou například popsány v Chemistry Letters, 1998, str. 1979.

Jako vhodné karbonylační podmínky lze uvést reakci sloučeniny obecného vzorce VIII, VIIIA nebo VIIIB, kde L představuje halogen, s vhodným katalytickým systémem na bázi sloučeniny palladia (jako je například kombinace octanu palladnatého a 1,2-bis(difenylfosfino)propanu, DPPP) pod atmosférou oxidu uhelnatého (například za tlaku asi 482,6 kPa) za přítomnosti nadbytku nižšího alkanolu (například methanolu), nadbytku terciární aminové báze (například triethylaminu) a popřípadě za přítomnosti vhodného rozpouštědla (například dimethylsulfoxidu).

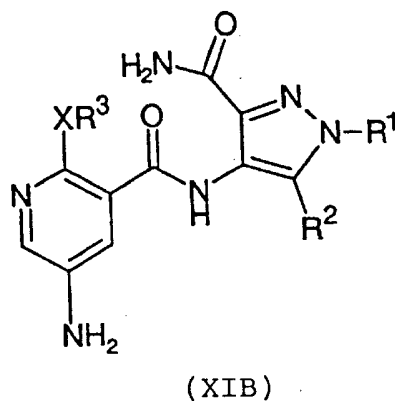
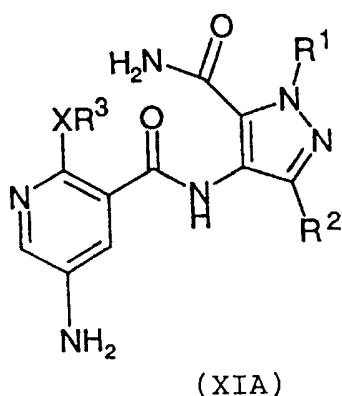
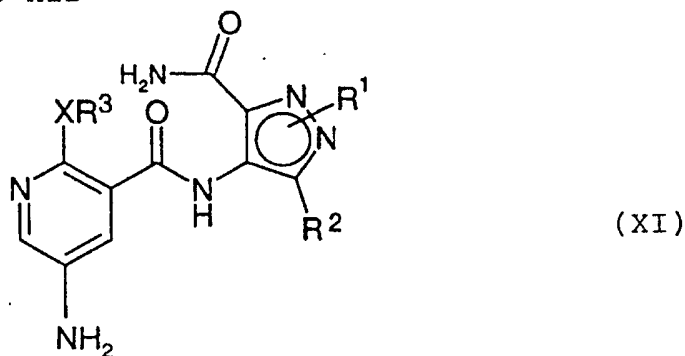
Skupinou R^{4a} může být skupina R^4 definovaná u obecného vzorce I, IA a IB. Alternativně lze za použití obvyklých chemických postupů skupinu R^{4a} převést na skupinu R^4 nebo na skupinu R^4 s jiným významem. Příklady takových převodů skupiny R^{4a} na skupinu R^4 a vzájemného převádění skupin R^4 jsou uvedeny v příkladech provedení.

Sloučeniny obecného vzorce VIII, VIIIA a VIIIB je možno připravovat z odpovídajících sloučenin obecných vzorců X, XA a XB



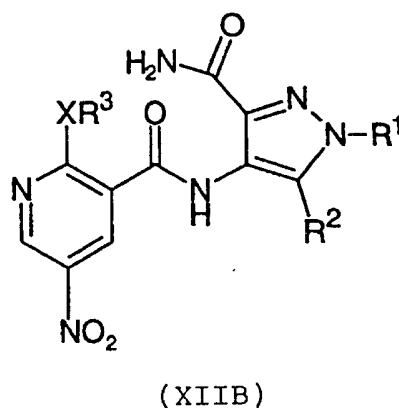
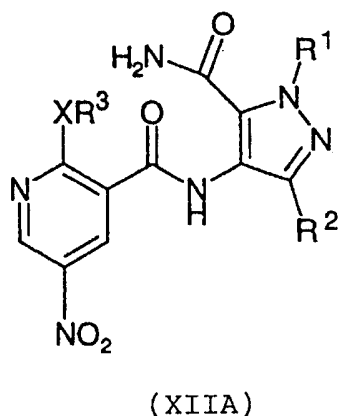
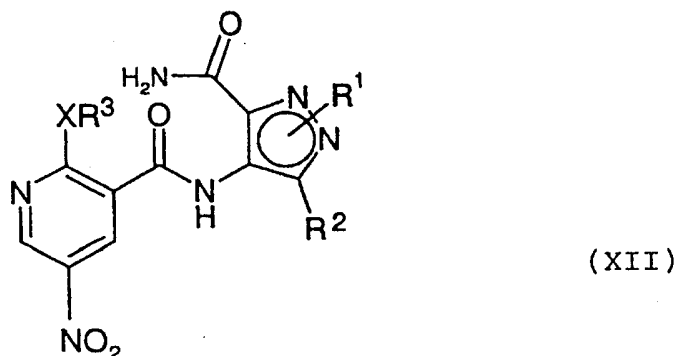
kde R^1 , R^2 , R^3 a X mají význam uvedený výše u obecných vzorců VIII, VIIIA a VIIIB, za použití o sobě známých způsobů převádění aminoskupiny na skupinu L , kde L má význam uvedený výše u obecných vzorců VIII, VIIIA a VIIIB. L může představovat Hal , kde Hal znamená jod, brom nebo chlor. Například sloučeniny obecného vzorce VIII, VIIIA nebo VIIIB, kde L představuje jod, je možno připravit reakcí odpovídající sloučeniny obecného vzorce X , XA nebo XB s asi čtyř- až pětinasobným nadbytkem butylnitritu v diiodmethanu.

Sloučeniny obecného vzorce X , XA nebo XB lze připravovat cyklizací odpovídajících sloučenin obecného vzorce XI, XIA nebo XIB



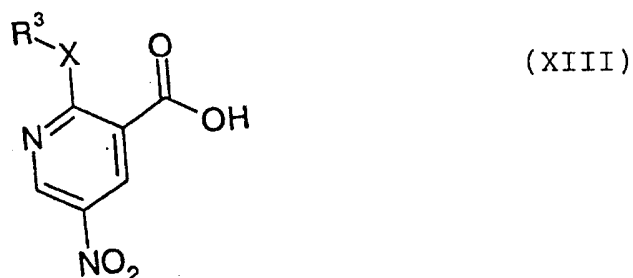
kde R^1 , R^2 , R^3 a X mají význam uvedený výše u obecných vzorců X , XA a XB . Cyklizaci je možno provádět za použití podobných způsobů, jaké jsou popsány výše v souvislosti s přípravou sloučenin obecného vzorce II, IIA a IIB, ale přednost se dává základním podmínkám. Sloučeniny obecného

vzorci XI, XIA nebo XIB je možno připravovat redukcí odpovídajících sloučenin obecného vzorce XII, XIIA a XIIB



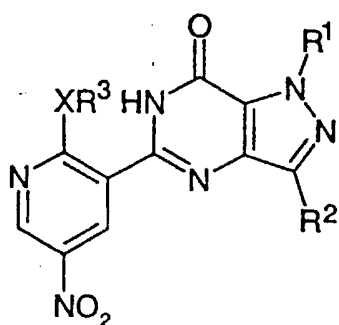
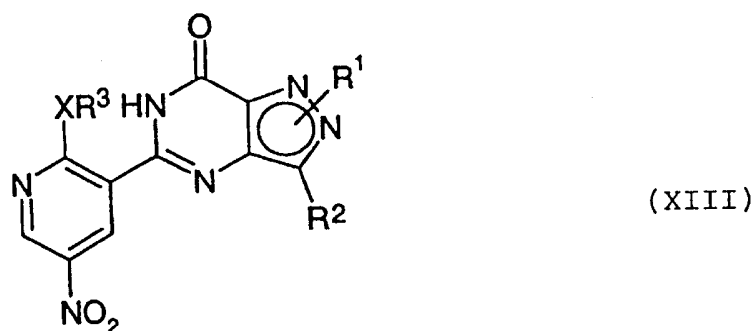
kde R^1 , R^2 , R^3 a X mají význam uvedený výše u obecných vzorců XI, XIA a XIB, obvyklými způsoby, jako katalytickou hydrogenací. Hydrogenace se typicky provádí za použití katalytického Raneyova niklu ve vhodném rozpouštědle, jako ethanolu, za tlaku vodíku asi 150 až 500 kPa, zejména 345 kPa, při teplotě od asi 40 do asi 50°C.

Sloučeniny obecného vzorce XII, XIIA nebo XIIB je možno připravovat reakcí odpovídajících sloučenin obecného vzorce III, IIIA nebo IIIB, definovaného výše, se sloučeninou obecného vzorce XIII

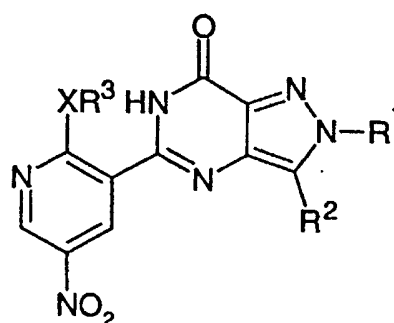


kde R^3 a X mají význam uvedený výše u obecných vzorců XII, XIIA a XIIB. Reakci lze provádět za použití podobných způsobů tvorby amidové vazby, jaké jsou popsány výše v souvislosti s přípravou sloučenin obecných vzorců II, IIA a IIB.

Sloučeniny obecného vzorce X, XA nebo XB je alternativně možno připravovat redukcí odpovídající sloučeniny obecného vzorce XIII, XIIIIA nebo XIIIB



(XIII A)

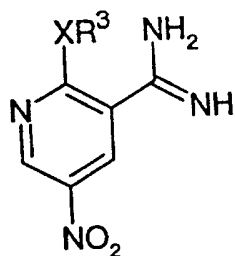


(XIII B)

kde R^1 , R^2 , R^3 a X mají význam uvedený výše u obecných vzorců X, XA a XB. Tuto redukcí lze provádět za různých reakčních podmínek, například katalytickou hydrogenací (například za použití 10% palladia na uhlíku v alkoholu, jako ethanolu, tlaku vodíku 415 kPa a při teplotě místnosti; nebo za použití Raneyova niklu ve vhodném rozpouštědle, jako ethanolu, za tlaku vodíku 150 až 500 kPa, zejména 345 kPa, při teplotě od asi 40 do asi 50°C) nebo jako redukcí katalyzovanou přechodovým kovem (například přibližně při teplotě

místnosti za přítomnosti železného prachu (například 7 ekv.) v kyselině octové, nebo chloridu titaničitého (například 9 ekv.) v kyselině octové).

Sloučeniny obecného vzorce XIII, XIII A nebo XIII B je možno připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce XIII C



(XIII C)

nebo, přednostně, její adiční soli s karboxylovou kyselinou (například acetátu nebo formiátu), kde X a R^3 mají význam uvedený výše u obecných vzorců XIII, XIII A a XIII B, se

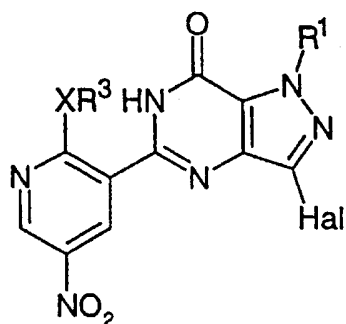
- (a) odpovídající sloučeninou obecného vzorce III, III A nebo III B, definovaného výše; nebo
- (b) odpovídající sloučeninou obecného vzorce XVII, XVII A nebo XVII B, definovaného dále,

v obou případech za podmínek popsanych v tomto textu. Takové reakce lze provádět například za použití 1,0 až 1,1 ekvivalentu amidinové sloučeniny obecného vzorce XIII C, například za zahřívání v 3-methyl-3-pentanolu (například po dobu 2,5 až 3 hodin).

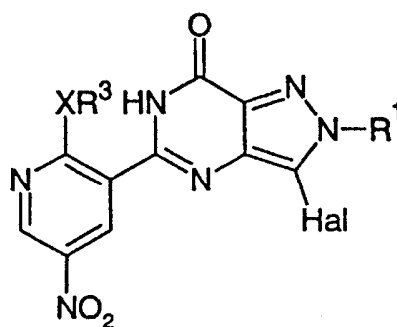
Sloučeniny obecného vzorce XIII C je možno připravovat z odpovídajícího kyanopyridinu za podmínek, které jsou odborníkům v tomto oboru dobře známy.

Sloučeniny obecného vzorce XIII, XIII A nebo XIII B, kde R^2 představuje nižší alkylskupinu (která je rozvětvená a

nenasycená na uhlíku, kterým je připojena ke zbytku molekuly), nižší alkoxykarbonylskupinu, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, kyanoskupinu, arylskupinu nebo Het (příčemž skupina Het je buď aromatická nebo je nenasycená na uhlíku, kterým je připojena ke zbytku molekuly), je alternativně možno připravovat z odpovídajících sloučenin obecného vzorce XIIIID nebo XIIIIE



(XIIIID)



(XIIIIE)

kde Hal představuje chlor, brom nebo jod, přednostně jod, a zejména brom, a R^1 , R^3 a X mají význam uvedený výše u obecných vzorců XIII, XIIIIA a XIIIIB, například způsobem, který je popsán dále v souvislosti s přípravou sloučenin obecného vzorce I, IA a IB (viz způsob 6). Kromě reakčních podmínek uvedených ve způsobu 6 je jako vhodné kopulační podmínky uvést

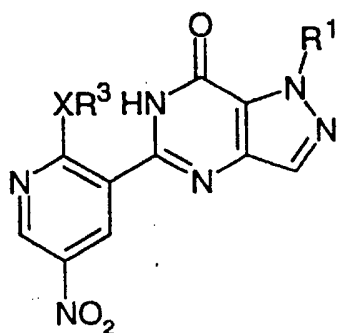
- (a) tzv. Suzukiho podmínky (například 1,2 ekv. kyseliny boronové, 2 ekv. uhličitanu draselného a 0,1 ekv. tetrakis(trifenylfosfin)palladia a refluxování ve směsi dioxanu a vody přibližně v poměru 4 : 1, nebo 2,5 až 3 ekv. fluoridu cesného, 0,05 až 0,1 ekv. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ a 0,01 až 0,04 ekv. $\text{P}(\text{o-tol})_3$ a refluxování v DME);
- (b) tzv. Stilleho podmínky (například 1,5 ekv. stannanu, 10 ekv. chloridu lithného, 0,15 ekv. jodidu měďného a 0,1 ekv. tetrakis(trifenylfosfin)palladia a refluxování v

dioxanu, nebo 5 ekv. stannanu, 3,6 ekv. triethylaminu, $\text{Pd}_2(\text{dba})$ a $\text{P}(\text{o-tolyl})_3$ a refluxování v acetonitrilu);

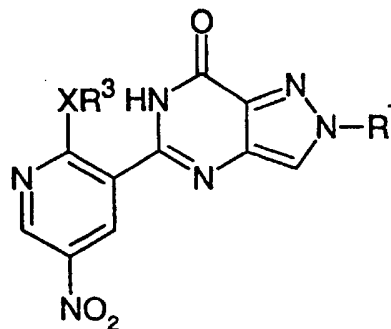
- (c) tzv. Heckovy podmínky (například 2 ekv. zdroje ekvivalentu acylového aniontu, jako je bytylvinylether, 1,7 ekv. triethylaminu a katalytické množství $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ a $\text{P}(\text{o-tol})_3$, v acetonitrilu, při teplotě od teploty místnosti do teploty zpětného toku); nebo
- (d) tzv. Sonogashirovy podmínky (viz například Synthesis 1980, 8, 627, jako 1,5 až 5 ekv. terminálního alkynu a 0,024 až 0,03 ekv. chloridu trifenylofosfinpalladnatého/jodidu měďného, v triethylaminu a acetonitrilu při teplotě od teploty místnosti do 60°C).

Jako vhodné karbonylační podmínky lze uvést reakci sloučeniny obecného vzorce XIIIID nebo XIIIE s vhodným katalytickým systémem na bázi sloučeniny palladia (jako je například kombinace octanu palladnatého a 1,2-bis(difenylfosfino)propanu, DPPP) pod atmosférou oxidu uhelnatého (například za tlaku asi 482,6 kPa) za přítomnosti nadbytku nižšího alkanolu (například methanolu), nadbytku terciární aminové báze (například triethylaminu) a popřípadě za přítomnosti vhodného rozpouštědla (například dimethylsulfoxidu).

Sloučeniny obecného vzorce XIIIID nebo XIIIE je možno připravovat halogenací odpovídající sloučeniny obecného vzorce XIIIF nebo XIIIG



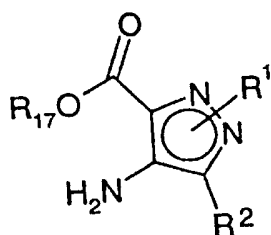
(XIIIF)



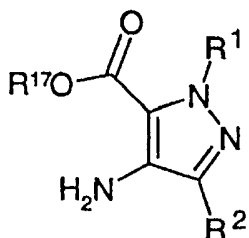
(XIIIG)

kde R^1 , R^3 a X mají výše uvedený význam, za podmínek, které jsou odborníkům v tomto oboru známy (bromace se například provádí při teplotě od teploty místnosti do teploty zpětného toku za přítomnosti kyseliny octové jako rozpouštědla, 1,5 až 2,0 ekv. bromu a například 1,5 až 2,0 ekv. octanu sodného).

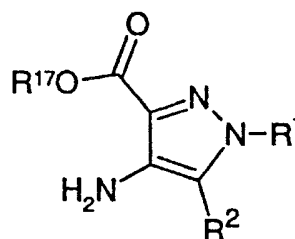
Sloučeniny obecného vzorce XIII, XIII A nebo XIII B je možno připravovat kopulací odpovídajících sloučenin obecného vzorce XVII, XVII A nebo XVII B



(XVII)



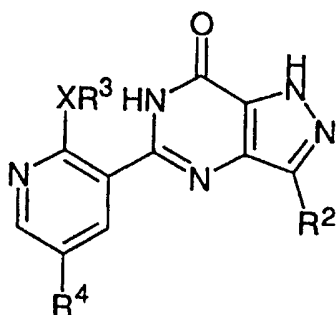
(XVIIA)



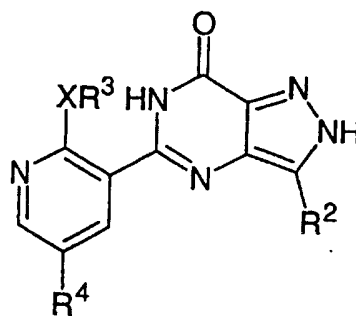
(XVIIIB)

kde R^1 a R^2 mají význam uvedený výše u obecných vzorců XVI, XVIIA a XVIIIB, a R^{17} představuje nižší (například C1 až C6 alkyl) skupinu, se sloučeninou obecného vzorce XIIIIC.

5. Sloučeniny obecného vzorce I, IA nebo IB, kde R^1 představuje nižší alkylskupinu, Het, arylskupinu, alkylHet nebo alkylarylskupinu (přičemž každá z pěti posledně uvedených skupin je popřípadě substituována způsobem uvedeným v definici R^1), je možno připravit alkylací odpovídající sloučeniny obecného vzorce XXIIA nebo XXIIB (přičemž odborníku v tomto oboru bude zřejmé, že se jedná o tautomerní formy stejné sloučeniny)



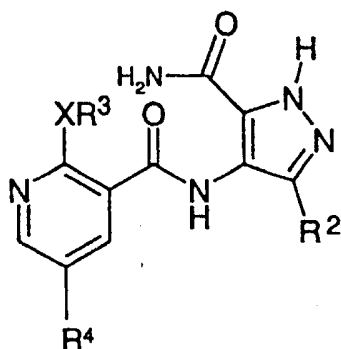
(XXIIA)



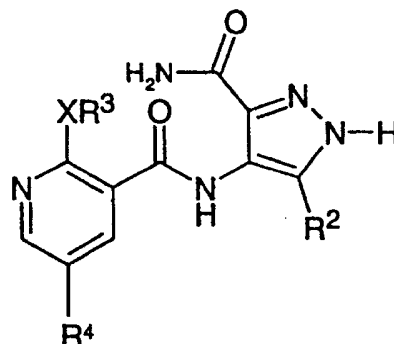
(XXIIB)

kde R^2 , R^3 , R^4 a X mají význam uvedený výše u sloučenin obecného vzorce I, IA a IB, například reakcí za o sobě známých podmínek se sloučeninou obecného vzorce R^{1a} -L, kde R^{1a} představuje nižší alkylskupinu, Het, arylskupinu, alkylHet nebo alkylarylskupinu (přičemž každá z pěti posledně uvedených skupin je popřípadě substituována způsobem uvedeným v definici R^1), a L a Het mají výše uvedený význam. Odborníku v tomto oboru bude zřejmé, že sloučeniny obecného vzorce XXIIA a XXIIB jsou sloučeninami obecného vzorce I, IA a IB, kde R^1 představuje vodík.

Sloučeniny obecného vzorce XXIIA nebo XXIIB je možno připravovat cyklizací odpovídajících sloučenin obecného vzorce XXIIIA nebo XXIIIB



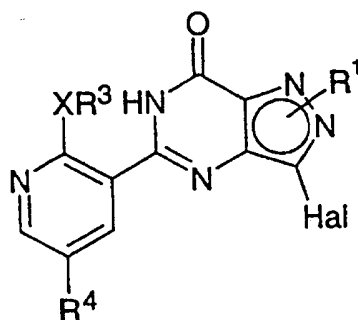
(XXIIIA)



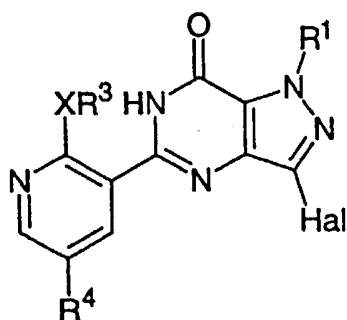
(XXIIB)

kde R^2 , R^3 , R^4 a X mají výše uvedený význam, například za podmínek, které jsou ekvivalentní nebo podobné podmínkám popsaným výše v souvislosti s přípravou sloučenin obecného vzorce I, IA a IB.

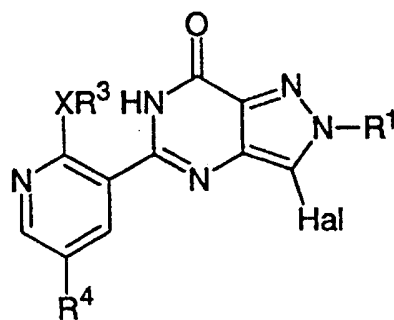
6. Sloučeniny obecného vzorce I, IA a IB, kde R^2 představuje popřípadě substituovanou nižší alkylskupinu (která je rozvětvená a nenasycená na uhlíkovém atomu, kterým je připojena ke zbytku molekuly), $NR^{12}R^{13}$, kyanoskupinu, arylskupinu nebo Het (přičemž skupina Het je aromatická nebo nenasycená na uhlíkovém atomu, kterým je připojena ke zbytku molekuly), je možno připravovat křížovou kopulací odpovídající sloučeniny obecného vzorce XXIV, XXIVA nebo XXIVB



(XXIV)



(XXIVA)



(XXIVB)

kde Hal, R^1 , R^3 , R^4 a X mají výše uvedený význam, za použití sloučeniny obecného vzorce



kde R^{2a} představuje popřípadě substituovanou nižší alkylskupinu (která je rozvětvená a nenasycená na uhlíku, kterým je připojena k M), $NR^{12}R^{13}$, kyanoskupinu, arylskupinu nebo Het (příčemž skupina Het je aromatická nebo nenasycená na uhlíkovém atomu, kterým je připojena k M), R^{12} a R^{13} mají výše uvedený význam a M představuje popřípadě substituovanou skupinu kovu nebo boru, přičemž tato skupina je vhodná pro křížovou kopulační reakci, jako je například trialkylstannioskupina (například tri-n-butylstannio), dialkylboranyl- (například diethylboranyl-), dialkoxyboranyl-, dihydroxyboranyl-, lithium, magnesiumhalogenid, zinkiumhalogenid, měď nebo merkurihalogenid, za přítomnosti vhodného katalytického systému (například katalyzátoru obsahujícího palladium nebo nikl).

Křížová kopulační reakce se přednostně provádí za přítomnosti báze (například uhličitanu draselného, fluoridu cesného nebo triethylaminu), přednostně v nadbytku. Odborníku v tomto oboru bude zřejmé, že typ použitého katalyzá-

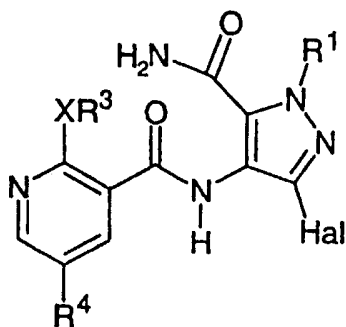
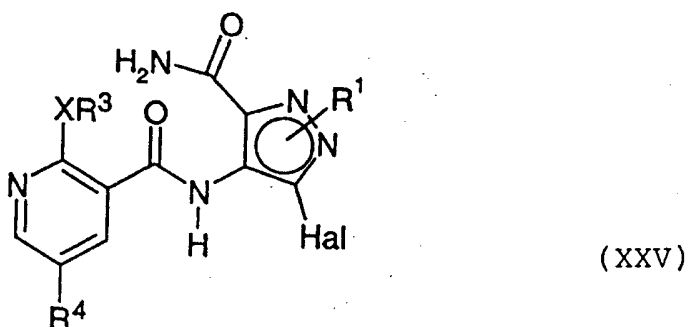
toru bude záviset na takových faktorech, jako je povaha skupiny M, použitý substrát apod.

Lze použít typických způsobů, jako jsou způsoby popsané dále. Při dalším typickém způsobu je možno použít sloučeniny obecného vzorce R^2aM , kde M představuje zinkumhalogenid. Takovou sloučeninu lze připravit tak, že se sloučenina obecného vzorce R^2Hal , kde Hal a R^2 mají význam uvedený výše, nechá reagovat s alkyllithiem (například n-butyllithiem) při teplotě od $-78^\circ C$ do teploty místnosti, ve vhodném rozpouštědle (například tetrahydrofuranu), výsledný roztok se nechá reagovat s chloridem zinečnatým ve formě roztoku v etheru a výsledný roztok se nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce XXIV, XXIVA nebo XXIVB za přítomnosti katalyzátoru obsahujícího palladium (například tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0)) ve vhodném rozpouštědle, například tetrahydrofuranu. Tuto reakci je možno provádět při teplotě místnosti až teplotě zpětného toku.

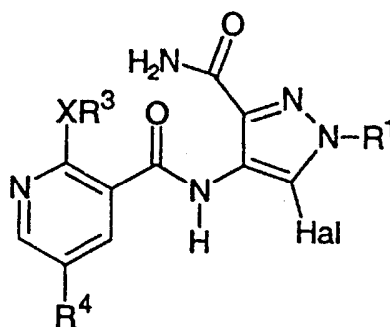
Jako vhodné kopulační podmínky je také možno uvést tzv. Suzukiho a Stilleho podmínky, jako podmínky popsané výše v souvislosti s přípravou sloučenin obecného vzorce XXIII, XIIIIA a XIIIIB.

Odborníku v tomto oboru bude zřejmé, že sloučeniny obecného vzorce I, IA a IB, kde R^2 představuje nižší alkylskupinu, která je rozvětvená, ale není nenasycená, na atomu uhlíku, který je připojen ke zbytku molekuly, tímto způsobem lze připravit, přičemž se však odpovídající sloučenina obecného vzorce I, IA nebo IB, kde je odpovídající skupina R^2 nenasycená, následně hydrogenuje za o sobě známých podmínek.

Sloučeniny obecného vzorce XXIV, XXIVA nebo XXIVB je možno připravit cyklizací odpovídajících sloučenin obecného vzorce XXV, XXVA nebo XXVB



(XXVA)

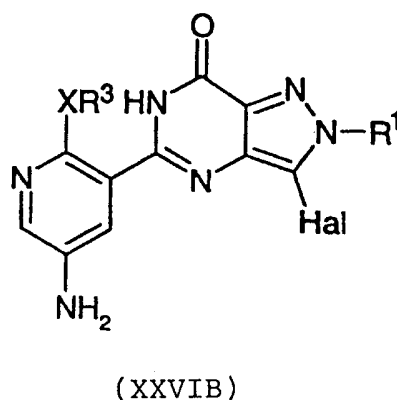
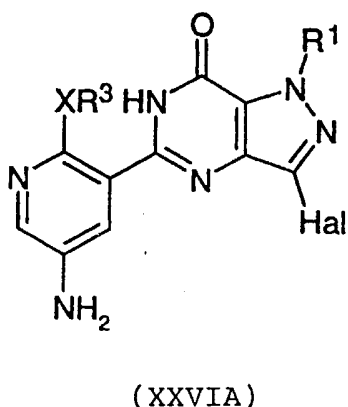
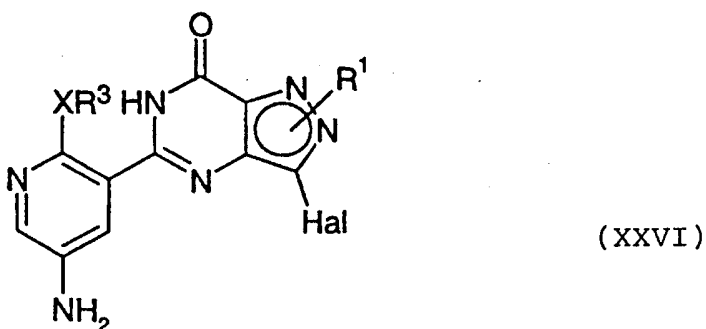


(XXVB)

kde R^1 , R^3 , R^4 , X a Hal mají výše uvedený význam, například za podobných reakčních podmínek, jaké jsou popsány výše pro sloučeniny obecného vzorce II, IIA a IIB.

Sloučeniny obecného vzorce XXV, XXVA a XXVB je možno připravovat podobnými způsoby, jaké jsou popsány v tomto textu, například kopulací sloučeniny obecného vzorce IV, definovaného výše, s vhodným 4-amino-3-halogenpyrazol-5-karboxamidem, přičemž pyrazolovou sloučeninu lze připravit halogenací odpovídajícího 4-aminopyrazol-5-karboxamidu za o sobě známých podmínek.

Sloučeniny obecného vzorce XXIV, XXIVA nebo XXIVB je alternativně možno připravit z odpovídajících sloučenin obecného vzorce XXVI, XXVIA nebo XXVIB



kde X, Hal, R¹ a R³ mají výše uvedený význam, například za použití způsobu popsaného výše v souvislosti s přípravou sloučenin obecného vzorce I, IA a IB ze sloučenin obecného vzorce X, XA a XB (přes sloučeniny obecného vzorce VIII, VIIIA a VIIIB; viz způsob 4).

Sloučeniny obecných vzorce XXVI, XXVIA nebo XXVIB je možno připravovat rutinnými způsoby (například redukcí odpovídající nitropyridinové sloučeniny obecného vzorce XIIID nebo XIIIE, definovaného výše, například za použití způsobu popsaného v tomto textu v souvislosti s redukcí sloučenin obecného vzorce XXII, XIIA a XIIB).

7. Sloučeniny obecného vzorce I, IA a IB, kde R² představuje nižší acylskupinu (například acetylskupinu), nižší alkoxykarbonylskupinu (například methoxykarbonylskupinu) nebo nižší alkynylskupinu, je možno připravovat křížovou kopulační reakcí sloučenin obecného vzorce XXIV,

XXIVA nebo XXIVB, definovaného výše, a činidla nebo činidel schopných dodat nižší acylskupinu, nižší alkoxykarbonylskupinu nebo nižší alkynylskupinu (nebo ekvivalent takové skupiny, například tautomer). Jako podmínky vhodné pro křížovou kopulaci lze uvést Heckovy podmínky, Sonogashirovy podmínky a karbonylační podmínky za přítomnosti palladiového katalyzátoru, které jsou uvedeny výše v popisu způsobu 4.

Sloučeniny obecného vzorce III, IIIA a IIIB, IV, VII, VIIA a VIIB, XIII, XIII F a XIII G, XXIII, XXIIIA a XXIIIB, $\text{HNR}^{12}\text{R}^{13}$, R^{2a}M , R^3OH a R^{1a}L a jiné zde uváděné sloučeniny a jejich deriváty, pokud nejsou dostupné na trhu nebo vyrobitelné výše popsanými způsoby, lze získat za použití podobných způsobů, jaké jsou popsány výše nebo obvyklých způsobů syntézy, standardními způsoby, ze snadno dostupných výchozích látek za použití vhodných reakčních činidel a reakčních podmínek.

Substituenty na arylskupině a skupině Het je do výše uvedených sloučenin možno zavádět a převádět je vzájemně mezi sebou za použití způsobů, které jsou odborníkům v tomto oboru dobře známy.

Odborníkům v tomto oboru bude zřejmé, že za použití různých standardních způsobů vzájemného převádění substituentů nebo funkčních skupin v určitých sloučeninách obecného vzorce I, IA nebo IB mezi sebou a transformací sloučenin obecného vzorce I, IA nebo IB mezi sebou, je možno získat jiné sloučeniny obecného vzorce I, IA nebo IB. Například za účelem výroby sloučenin, kde X představuje NR^5 , je sloučeniny obecného vzorce I, IA nebo IB, kde X představuje kyslík, možno nechat reagovat s nadbytkem sloučeniny obecného vzorce $\text{R}^3\text{R}^5\text{NH}$ nebo její vhodné adiční soli s kyselinou za přítomnosti stericky bráněného aminu ve vhodném rozpouštědle. Sloučeniny vzorce $\text{R}^3\text{R}^5\text{NH}$ se obvykle používá ve

formě volné báze spolu s asi trojnásobným nadbytkem (vzhledem k substrátu) bis(trimethylsilylamidu) draselného (KHMDs) v dimethylformamidu (DMF) jako rozpouštědla při teplotě asi 100°C. Alternativně je nadbytku sloučeniny vzorce R^3R^5NH možno využít jako rozpouštědla, a reakce se provádí za přítomnosti asi 50% nadbytku síranu měďnatého při teplotě dosahující až teploty zpětného toku reakčního média. Pokud je požadovaným aminovým substituentem na sloučenině obecného vzorce I, IA nebo IB skupina $-NR^3R^5$ a jeden z R^3 a R^5 představuje vodík, potom je výměnnou reakci možno provádět tak, že se sloučenina spolu s penta- nebo heptahydrátem síranu měďnatého nebo KHDMS v dimethylformamidu zahřívá ke zpětnému toku. Pro výměnu skupiny OR^3 v případě alternativních aminů obecného vzorce NHR^3R^5 , jako jsou sloučeniny, v nichž R^3 nebo R^5 jsou zvoleny z alifatických nebo cyklických aminů, které popřípadě obsahují kyslík, provádí se reakce přednostně za použití příslušného aminu a asi 8 ekvivalentů bis(trimethylsilyl)amidu draselného v dimethylformamidu při 100°C po dobu asi 18 hodin. Dalším příkladem v případě, že X představuje kyslík, je alkoxidová výměna v poloze 2 pyridin-3-ylových substituentů, a pro výrobu sloučenin, kde jeden nebo více z R^1 , R^2 , R^3 a/nebo R^4 představuje alkylskupinu, která je zakončena hydroxyskupinou, deprotektace odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, IA nebo IB (viz příklady provedení). Kromě toho je určité sloučeniny obecného vzorce I, IA nebo IB, například kde R^{12} a R^{13} spolu s dusíkem, k němuž jsou připojeny, tvoří 4-nižší alkylpiperazinylskupinu, možno připravovat přímo z odpovídajících piperazinových analogů za použití obvyklých způsobů (například alkylací).

Ve sloučeninách obecného vzorce I, IA a IB lze za použití výše popsaných způsobů provádět další standardní výměny substituentů nebo funkčních skupin za jiné substituenty nebo funkční skupiny. V tomto ohledu:

(i) je alkoxykarbonylskupiny za kyselých nebo
bázických podmínek možno hydrolyzovat na karboxyskupiny;

(ii) aminoskupiny je možno alkylovat (reakcí s
alkylačním činidlem nebo redukční alkylací) za vzniku alkyl-
amino- nebo dialkylaminoskupin;

(iii) aminoskupiny je možno acylovat na acyl-
aminoskupiny, nebo je sulfonovat na sulfonylamino- nebo
disulfonylaminoskupiny;

(iv) disulfonylaminoskupiny je za bázických
podmínek možno hydrolyzovat na sulfonylaminoskupiny;

(v) alkynylskupiny je možno hydrolyzovat na acyl-
skupiny za přítomnosti katalyzátoru, jako rtuťnaté soli;

(vi) alkynylskupiny je možno oxidovat na α -hydroxy-
acylskupiny za přítomnosti oxidačního činidla, jako fenyl-
jod(III)bis(trifluoracetátu), například způsobem popsaným
v Tet. Lett. 1985, 26, 3837;

(vii) hydroxyskupinu je možno převést na halogen
reakcí s halogenačním činidlem;

(viii) halogen je možno převést na kyanoskupinu
reakcí s kyanidovou solí kovu (například kyanidem mědným); a

(ix) enolizovatelné acylskupiny je možno převést na
 β -aminoacylskupiny reakcí s aldehydem a aminem za tzv.
Mannichových podmínek.

Kromě toho je určité acyklické skupiny možno pře-
vést na určité heterocyklické skupiny, přičemž se používá
reakčních činidel a podmínek, které jsou odborníkům v tomto

oboru známy a lze je nalézt například v publikaci Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, ed. A. R. Katritzsky, C. W. Rees a E. F. V. Scriven, 1. vydání, Elsevier Science Ltd., sv. 1 až 11 (1996).

Sloučeniny podle vynálezu lze z reakčních směsí izolovat za použití obvyklých postupů.

Odborníku v tomto oboru bude zřejmé, že při provádění výše popsanych způsobů může být potřebné chránit funkční skupiny meziproduktů.

Jako funkční skupiny, které je třeba chránit lze uvést hydroxyskupiny, aminoskupiny a karboxyskupiny. Jako vhodné chránicí skupiny hydroxyskupin je možno jmenovat trialkylsilyl- a triarylalkylsilylskupiny (například terc-butyl dimethylsilyl-, terc-butyl difenylsilyl- nebo tri-methylsilylskupinu) a tetrahydropyranylskupinu. Vhodnými chránicími skupinami aminoskupin jsou například terc-butoxykarbonylskupina, 9-fluorenylmethoxykarbonylskupina nebo benzyloxykarbonylskupina. Karboxyskupiny se vhodně mohou chránit ve formě alkylesteru s 1 až 6 atomy uhlíku nebo benzylesteru.

Zavádět a odstraňovat ochranu funkčních skupin je možno před nebo po provedení kteréhokoliv z výše popsanych stupňů.

Při odstraňování chránicích skupin se používá způsobů, které jsou odborníkům v tomto oboru dobře známy.

Používání chránicích skupin je vyčerpávajícím způsobem popsáno v publikaci "Protective Groups in Organic Chemistry", ed. J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973) a publikaci "Protective Groups in Organic Synthesis", 2. vy-

dání, T. W. Greene a P. G. M. Wutz, Wiley-Interscience (1991).

Odborníkům v tomto oboru bude zřejmé, že u určitých popsanych způsobů výroby sloučenin obecného vzorce I, IA nebo IB, je možno měnit použité pořadí stupňů syntézy a některé reakce lze zařadit do jiných stupňů (například přidávání substituentů u různých meziproductů a jejich transformace). To bude záviset mj. na takových faktorech, jako je povaha dalších funkčních skupin, které jsou přítomny v konkrétním substrátu, dostupnost klíčových meziproductů a strategie chránění pomocí chránicích skupin, která se má přijmout (pokud se jí využívá). Takové faktory rovněž ovlivní volbu reakčního činidla, kterého se použije v uvedených stupních syntézy, potřebu a typ chránicích skupin a pořadí syntézy.

Farmaceuticky vhodné adiční soli soli sloučenin obecného vzorce I, IA a IB, které obsahují centrum bazicity, s kyselinami, je možno připravovat obvyklými způsoby. Roztok volné báze je například možno nechat reagovat s vhodnou kyselinou, buď *in substantia* nebo ve vhodném rozpouštědle, a vzniklou sůl lze izolovat filtrací nebo odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku. Farmaceuticky vhodné adiční soli s bázemi je podobně možno připravovat tak, že se roztok sloučeniny obecného vzorce I, IA nebo IB nechá reagovat s vhodnou bází. Oba typy solí je možno tvořit nebo převádět mezi sebou za použití ionexových pryskyřic.

Do rozsahu vynálezu také spadají isotopové varianty sloučenin obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodných solí. Pod pojmem isotopové varianty sloučenin obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodných solí se rozumí sloučeniny, které jsou identické se sloučeninami obecného vzorce I až na to, že v nich je jeden atom nebo více atomů nahrazeno

atomem s atomovou hmotností nebo hmotnostním číslem odlišným od atomové hmotnosti nebo hmotnostního čísla s jakým se obvykle nacházejí v přírodě. Jako příklady isotopů, které je možno začlenit do nových meziproduktů podle tohoto vynálezu je možno uvést isotopy vodíku, uhlíku, dusíku, kyslíku, fosforu, fluoru a chloru, jako je ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F a ^{36}Cl . Určité isotopové varianty, například sloučeniny značené radioaktivními isotopy, jako ^3H nebo ^{14}C , jsou užitečné při zkouškách distribuce léčiva nebo substrátu v tkáních. Zvláštní přednost se dává tritiovým isotopům tj. ^3H , a ^{14}C isotopům, jelikož je lze snadno připravovat a detekovat. Nahrazením těžšími isotopy, jako deuteriem, tj. ^2H , je možno dosáhnout určitých terapeutických výhod vyplývajících z vyšší metabolické stability, například prodloužení poločasu in vivo nebo snížení potřebných dávek, čemuž se za určitých okolností dává přednost. Isotopové varianty sloučenin obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodných solí podle tohoto vynálezu lze obvykle připravovat prováděním způsobů znázorněných ve schemech nebo popsanych v příkladech provedení nebo preparativních postupech za použití vhodných isotopových variant vhodných reakčních činidel.

Odborníkům v tomto oboru bude zřejmé, že určité chráněné deriváty sloučenin obecného vzorce I, které lze získat před provedením posledního deprotekčního stupně, jako takové nemusí vykazovat farmakologickou aktivitu, ale v některých případech se po perorálním nebo parenterálním podání mohou v organismu metabolizovat za vzniku sloučenin podle vynálezu, které farmakologicky aktivní jsou. Takové deriváty v tomto textu mohou být označovány jako "proléčiva". Určité sloučeniny obecného vzorce I tedy mohou účinkovat jako proléčiva jiných sloučenin obecného vzorce I.

Do rozsahu tohoto vynálezu spadají všechny chráněné deriváty a proléčiva sloučenin obecného vzorce I.

Předmětem vynálezu jsou také kombinace inhibitoru cGMP PDE₅ obecného vzorce I pro následné podávání nebo současné podávání ve formě jedné nebo více dávkovacích forem, v nichž se sloučenina obecného vzorce I podává spolu se

(a) jedním nebo větším počtem přírodních nebo syntetických prostaglandinů nebo jejich esterů (jako prostaglandiny vhodné pro takové použití je možno uvést alprostadil, prostaglandin E₁, prostaglandin E₀, 13,14-dihydroprostaglandin E₁, prostaglandin E₂, eprostinol, přírodní, syntetické a polosyntetické prostaglandiny a jejich deriváty popsané v US 6 037 346, vydaném 14. března 2000, který je zde citován náhradou za přenesení celého jeho obsahu do tohoto textu, PGE₀, PGE₁, PGA₁, PGB₁, PGF₁α, 19-hydroxy-PGA₁, 19-hydroxy-PGB₁, PGE₂, PGB₂, 19-hydroxy-PGA₂, 19-hydroxy-PGB₂, PGE₃α, karboprost tromethamin, dinoprost tromethamin, dinoprost, lipo prost, gemeprost, metenoprost, sulprost, tiaprost a moxisylate; a/nebo

(b) jednou nebo více sloučeninami, které jsou antagonisty α-adrenergických receptorů, jež jsou také známy jako α-adrenoceptory nebo α-receptory, či α-blokátory (jako příklady takových sloučenin je možno uvést sloučeniny aktivní na α-adrenergických receptorech popsané v PCT přihlášce zveřejněné 14. června 1998 jako WO99/30697, která je zde citována náhradou za přenesení části jejího popisu týkající se α-adrenergických receptorů do tohoto textu, kterými jsou selektivní α₁-adrenoceptory nebo α₂-adrenoceptory a neselektivní adrenoceptory, jako vhodné α₁-adrenoceptory je možno uvést fentolamin, fentolamin mesylát, trazodone, alfuzosin, indoramin, naftopidil,

tamsulosin, dapiprazol, fenoxymetazolin, idazoxan, efaraxan, yohimbin, alkaloidy rauwolfie, Recordati 15/2739, SNAP 1069, SNAP 5089, RS17053, SL 89.0591, doxazosin, terazosin, abanokvil a prazosin; α_2 -blokátory z US 6 037 346 (14. 3. 2000) dibenarnin, tolazolin, trimazosin a dibenarnin; α -adrenergické receptory, jako sloučeniny popsané v US patentech 4 188 390, 4 026 894, 3 511 836, 4 315 007, 3 527 761, 3 997 666, 2 503 059, 4 703 063, 3 381 009, 4 252 721 a 2 599 000, které jsou citovány náhradou za přenesení celého jejich obsahu do tohoto textu; a jako α_2 -adrenoceptory klonidin, papaverin, papaverin hydrochlorid, popřípadě za přítomnosti kariotonického činidla, jako pirkaminu); a/nebo

(c) jednou nebo více NO-donorními (NO-agonistickými) sloučeninami (jako vhodné NO-donorní sloučeniny pro použití podle tohoto vynálezu lze uvést organické nitráty, jako mono-, di- nebo trinitráty nebo estery kyseliny dusičné, jako je glyceryl trinitrát (jako známý jako nitroglycerin), isosorbid-5-mononitrát, isosorbid dinitrát, pentaerythritol tetranitrát, erythrityl tetranitrát, nitroprusid sodný (SNP), 3-morfolinosydnomin molsidomin, S-nitroso-N-acetyl penicilliamin (SNAP), S-nitroso-N-glutathion (SNO-GLU), N-hydroxy-L-arginin, amylnitrat, linsidomin, linsidomin chlorhydrát, (SIN-1) S-nitroso-N-cystein), diazenium dioláty, (NONOáty), 1,5-pentandinitrát, L-arginen, žen-šen, plody jujuby (*Ziziphus*), molsidomin, Re-2047, nitrosylované deriváty maxisylytu, jako NMI-678-11 a NMI-937, popsané v PCT přihlášce zveřejněné jako WO/0012075); a/nebo

(d) jednou nebo více látkami, které otevírají draslíkový kanál (jako vhodné látky otevírající draslíkový kanál je možno uvést nikorandil, kromokalim, levkromakalin, lemakalin, pinacidil, kiazoxid, minoxidil, charybdotoxin, glyburid, 4-aminipyridin, chlorid barnatý); a/nebo

(e) jedním nebo více dopaminergickými činidly (jako dopaminergická činidla vhodná pro použití podle tohoto vynálezu lze uvést agonisty D₂, jako pramipexol, apomorfin apod.); a/nebo

(f) jedním nebo více vasodilatačními činidly (jako vasodilatační činidla vhodná z hlediska tohoto vynálezu lze uvést nimodepin, pinacidil, cyklandelát, isoxsuprine, chlorprumazine, haloperidol, Rec 15/2739, trazodone, pentoxifylin); a/nebo

(g) jedním nebo více agonisty thromboxanu A₂;
a/nebo

(h) jedním nebo více CNS aktivními činidly; a/nebo

(i) jedním nebo více alkaloidy námele (jako vhodné alkaloidy námele je možno uvést látky popsané v US patentu 6 037 346, vydaném 14. 3. 2000, jako je acetergamin, brazergolin, bromergurid, cianergolin, delorgotril, disulergin, ergonovin maleát, ergotamin tartrát, etisulergin, lergotril, lysergid, mesulergin, metergolin, metergotamin, cinergolin, pergolid, propisergid, protergurid a tergurid); a/nebo

(k) jednou nebo více sloučeninami, které moduluji působení atriálního natriuretického faktoru (také známého jako atriální natriuretický peptid), jako jsou inhibitory neutrální endopeptidasy; a/nebo

(l) jednou nebo více sloučeninami, které inhibují enzym konvertující angiotensin, jako enapril, a kombinované inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin a neutrální endopeptidasy, jako je omapatrilat; a/nebo

(m) jedním nebo více antagonisty receptoru angiotensinu, jako je losartan; a/nebo

(n) jedním nebo více substráty pro NO-synthasu, jako je L-arginin; a/nebo

(o) jedním nebo více blokátory vápníkového kanálu, jako je amlodipin; a/nebo

(p) jedním nebo více antagonisty receptoru endothelinu a inhibitory enzymu konvertujícího endothelin; a/nebo

(q) jedním nebo více činidly snižujícími cholesterol, jako jsou statiny a fibráty; a/nebo

(r) jedním nebo více protidestičkovými a anti-thrombotickými činidly, jako jsou například tPA, uPO, warfarin, hirudin a jiné inhibitory thrombinu, heparin, thromboplastin a inhibitory aktivačního faktoru; a/nebo

(s) jedním nebo více činidly zvyšujícími citlivost na inzulin, jako je rezulin, a hypoglykemickými činidly, jako je glypizid; a/nebo

(t) L-DOPA nebo karbidopa; a/nebo

(u) jedním nebo více inhibitory acetylcholinesterasy, jako je donezipil; a/nebo

(v) jedním nebo více steroidními nebo nesteroidními protizánětlivými činidly.

Sloučeniny podle vynálezu jsou užitečné, jelikož vykazují farmakologickou aktivitu u živočichů, zejména

savců, včetně lidí. Jsou tedy označovány jako léčiva, která lze používat také jako léčiva veterinární.

Předmětem vynálezu jsou tedy dále sloučeniny podle vynálezu pro použití jako léčiva a pro použití jako veterinární léčiva.

Konkrétně se zjistilo, že sloučeniny podle vynálezu jsou účinnými a selektivními inhibitory cGMP PDE, jako cGMP PDE5, jak dokládají například dále popsané zkoušky, a jsou tedy užitečné při léčení zdravotních stavů lidí i zvířat, na nichž se podílejí cGMP PDE, jako cGMP PDE5, a u kterých je žádoucí inhibovat cGMP PDE, jako cGMP PDE5.

Pod pojmem "léčení" se rozumí jak léčení kurativní, tak i paliativní a profylaktické.

Předmětem vynálezu je dále použití sloučenin podle vynálezu při výrobě léčiva pro léčení zdravotních stavů, na nichž se podílí cGMP PDE (například cGMP PDE5). Předmětem vynálezu je také použití sloučenin podle vynálezu při výrobě léčiva pro léčení zdravotních stavů, při nichž je žádoucí inhibovat c GMP PDE (například cGMP PDE5).

O sloučeninách podle vynálezu se předpokládá, že budou užitečné při kurativním, paliativním nebo profylaktickém léčení sexuálních poruch u savců. Sloučeniny podle vynálezu jsou hodnotné zejména při léčení sexuálních dysfunkcí u savců, jako je samčí erektilní dysfunkce (MED), impotence, sexuální dysfunkce u samic (FSD), klitoriální dysfunkce, hypoaktivní porucha sexuální touhy u samic, porucha sexuální vzrušivosti u samic, bolestivé sexuální poruchy u samic nebo dysfunkce orgasmu u samic (FSOD), jakož i sexuálních dysfunkcí, jejichž příčinou je poranění míchy nebo sexuálních dysfunkcí indukovaných inhibitory zpětného

vychytávání serotoninu (SSRI). Zcela zřejmě však budou také užitečné při léčení jiných zdravotních stavů, při nichž je indikován účinný a selektivní inhibitor cGMP PDE5. Jako příklady takových stavů je možno uvést předčasný porod, dysmenoreu, benigní hyperplasii prostaty (BPH), obstrukci drenáže močového měchýře, inkontinenci, stabilní, nestabilní a variantní (Prinzmetalovu) anginu, hypertensi, pulmonární hypertensi, chronickou obstrukční chorobu plic, chorobu koronárních artérií, městnavé srdeční selhání, atherosklerosu, stavy snížené průchodnosti cév, například po perkutánní transluminální angioplastice (post-PTCA), choroby periferní vaskulatury, mrtvici, toleranci indukovanou nitráty, bronchitis, alergické asthma, chronické asthma, alergickou rhinitis, oční choroby a stavy, jako glaukom, optickou neuropathii, degeneraci makuly, zvýšený nitrooční tlak, retinální nebo arteriální okluzi a choroby charakterizované poruchami střevní motility, jako je syndrom dráždivého střeva (IBS).

Jako další stavy, při nichž je indikován účinný a selektivní inhibitor cGMP PDE, a při nichž mohou být užitečné sloučeniny podle vynálezu, lze uvést preeklampsii, Kawasakiho syndrom, nitrátovou toleranci, roztroušenou sklerosu, diabetickou nefropathii, neuropathii, jako autonomní a periferní neuropathii a zejména diabetickou neuropathii a její symptomy, například gastroparesu, periferní diabetickou neuropathii, Alzheimerovu chorobu, akutní respirační selhání, psoriasis, nekrosu kůže, rakovinu, metastázy, alopecii, difusní oesofageální spasmus, anální fisuru, hemoroidy, hypoxickou vasokonstrikci a dále stabilizaci krevního tlaku během hemodialýzy.

Zvláště přednostními stavy jsou MED a FSD.

Předmětem vynálezu je tedy také způsob léčení nebo prevence zdravotních stavů, při nichž je indikován inhibitor cGMP PDE5, u živočichů (například savců, včetně lidí), jehož podstata spočívá v tom, že se savci, který takové léčení potřebuje podává terapeuticky účinné množství sloučeniny podle vynálezu.

Sloučeniny podle vynálezu se obvykle podávají perorálně nebo jakýmkoliv parenterálním způsobem ve formě farmaceutických kompozic, které obsahují účinnou složku, která je popřípadě ve formě netoxické adiční soli s organickou nebo anorganickou kyselinou nebo bází, ve formě farmaceuticky vhodné dávkovací formy. Kompozice lze podávat v různých dávkách, v závislosti na léčené chorobě, stavu pacienta a na zvoleném způsobu podávání.

Sloučeniny podle vynálezu také lze kombinovat s jakýmkoliv jinými léčivými, která jsou užitečná při inhibici cGMP-PDE, jako cGMP-PDE5.

Sloučeniny podle vynálezu, jejich farmaceuticky vhodné soli a solváty těchto entit je možno podávat samotné, ale obvykle se podávají ve směsi s vhodnými farmaceutickými excipienty, ředidly nebo nosiči, které jsou zvoleny s ohledem na zvolený způsob podávání a standardní farmaceutickou praxi.

Tak například je možno je podávat perorálně, bukalně nebo sublinguálně ve formě tablet, tobolek (jako měkkých želatinových tobolek), ovulí, elixírů, roztoků nebo suspenzí, které mohou obsahovat aromatizační nebo barvicí činidla, a jsou určeny pro okamžitou, odloženou, řízenou, jako modifikovanou, duální, trvalou nebo pulsní dodávku.

Takové tablety mohou obsahovat excipienty, jako je mikrokrystalická celulóza, laktosa, citran sodný, uhličitan vápenatý, dibázický foforečnan vápenatý, glycin a škrob (přednostně kukuřičný, bramborový nebo tapiokový škrob), rozvolňovač, jako sodnou sůl škrobového glykolátu, sodnou sůl kroskarmelosy a určité komplexní silikáty, a granulační pojiva, jako jsou polyvinylpyrrolidon, hydroxypropylmethylcelulóza (HPMC), hydroxypropylcelulóza (HPC), sacharosa, želatina a klovatina. Kromě toho mohou obsahovat také lubrikační činidla, jako je stearan hořečnatý, kyselina stearová, glycerylbehenát a mastek.

Pevných kompozic podobného typu je také možno používat jako plniv v želatinových tobolkách. Jako excipienty, kterým se v tomto ohledu dává přednost, je možno uvést laktosu, škrob, celulosu nebo vysokomolekulární polyethylen glykoly. Ve vodných suspenzích a/nebo elixírech mohou sloučeniny obecného vzorce I být kombinovány s různými sladidly nebo aromatizačními činidly, barvicími látkami nebo barvivy, s emulgačními a/nebo suspenzními činidly a ředidly, jako je voda, ethanol, propylenglykol nebo glycerol, a jejich kombinacemi.

Dávkovací formy s modifikovaným a pulsním uvolňováním mohou obsahovat takové excipienty, jaké jsou popsány u forem s okamžitým uvolňováním, spolu s přídatnými excipienty, které účinkují jako modifikátory rychlosti uvolňování, mohou být obaleny a/nebo začleněny do tělesa zařízení pro dodávku léčiva. Jako neomezující příklady modifikátorů rychlosti uvolňování je možno uvést hydroxypropylmethylcelulosu, methylcelulosu, sodnou sůl karboxymethylcelulosy, ethylcelulosu, acetát celulosy, polyethylenoxid, xanthanovou pryskyřici, karbomer, kopolymer amoniummethakrylátu, hydrogenovaný ricinový olej, karnaubský vosk, parafinový vosk, acetát ftalát celulosy, ftalát hydroxypropylmethylcelulosy,

kopolymer methakrylové kyseliny a jejich směsí. Formy s modifikovaným a pulsním uvolňováním mohou obsahovat jeden excipient modifikující rychlost uvolňování nebo kombinaci takových excipientů. Tyto excipienty mohou být přítomny v dávkovací formě, tj. matrici, a/nebo na dávkovací formě, tj. na povrchu nebo obalu.

Formulace s rychlým dispergováním nebo rozpouštěním mohou obsahovat následující složky: aspartam, acesulfam draselný, kyselinu citronovou, sodnou sůl kroskarmelosy, kros-povidon, kyselinu diaskorbovou, ethylakrylát, ethylcelulosu, želatinu, hydroxypropylmethylcelulosu, stearan hořečnatý, mannitol, methylmethakrylát, mátové aroma, polyethylenglykol, sublimovaný oxid křemičitý, oxid křemičitý, sodnou sůl škrobového glykolátu, stearyl fumarát sodný, sorbitol a xylitol. Pojmy "dispergování" a "rozpouštění", kterých se používá při popisu výše uvedených formulací jsou závislé na rozpustnosti použité léčivé látky, tzn. že když je látka nerozpustná, je možno připravit dávkovací formu s rychlým dispergováním a když je rozpustná, lze připravit dávkovací formu s rychlým rozpouštěním.

Sloučeniny podle vynálezu je také možno podávat parenterálně, jako například intrakavernosně, intravenosně, intraarteriálně, intraperitoneálně, intracékálně, intraventrikulárně, intraurethrálně, intrasternálně, intrakraniálně, intramuskulárně nebo subkutánně, nebo za použití infusních technik. Sloučeniny podle vynálezu se nejlépe používají ve formě sterilních vodných roztoků, které mohou obsahovat i jiné látky, například soli nebo glukosu v množství dostatečném pro izotonizaci roztoku vzhledem ke krvi. Vodné roztoky by v případě potřeby měly být účelně pufrovány (přednostně na pH 3 až 9). Vhodné parenterální formulace se připravují za sterilních podmínek standardními farmaceutic-

kými způsoby, které jsou odborníkům v tomto oboru dobře známy.

Denní dávka sloučeniny podle vynálezu nebo její soli nebo solvátu některé z těchto sloučenin pro perorální a parenterální podávání člověku bude obvykle ležet v rozmezí od 10 do 500 mg/kg, a může být podána ve formě jediné dávky nebo několika dílčích dávek.

Tablety nebo kapsle budou tedy obsahovat 5 až 250 mg sloučeniny podle vynálezu nebo její soli nebo jejich solvátu pro podávání jedné, dvou nebo více jednotek najednou. Skutečné dávkování stanoví v každém konkrétním příkladě lékař tak, aby se dosáhlo optimálních výsledků u jednotlivých pacientů. Skutečně zvolené dávkování se bude měnit v závislosti na věku, hmotnosti a odpovědi konkrétního pacienta. Výše uvedené dávkování je tedy uvedeno jako příklad vhodný pro průměrný případ a je samozřejmé, že se v některých případech bude vhodnější použít zvýšeného nebo sníženého dávkování. Všechny takové úpravy spadají do rozsahu tohoto vynálezu. Odborníkům v tomto oboru také bude zřejmé, že při léčení některých stavů (jako MED nebo FSD) je sloučeniny možno podávat ve formě jediné dávky podávané podle potřeby (tj. "jak je nutné" nebo "jak je žádoucí").

Typická tabletová formulace může obsahovat asi 0,01 mg až 500 mg sloučeniny podle vynálezu (nebo její soli), přičemž hmotnost náplně tablety leží v rozmezí od 50 do 1000 mg. Ilustrativním příkladem je 10mg tableta o následujícím složení:

Složka	% hmotn.
Sloučenina z příkladu 12	10,000*
Laktosa	64,125
Škrob	21,375
Sodná sůl kroskarmelosy	3,000
Stearan hořečnatý	1,500

*Množství se obvykle nastaví na základě aktivity léčiva.

Takové tablety je možno vyrábět standardními způsoby, například přímým lisováním nebo granulací za vlhka nebo za sucha. Jádra tablet je možno opatřit vhodnými obaly.

Sloučeniny podle vynálezu je také možno podávat intranasálně nebo inhalačně. Při tom se účelně používá inhalátorů pro suché prášky nebo aerosolových sprejů uvolňovaných z tlakovky, pumpičky, spreje nebo rozmlžovače, popřípadě za použití vhodného hnacího plynu, například dichlordifluormethanu, trichlorfluormethanu, dichlortetrafluorethanu, hydrofluoralkanu, jako 1,1,1,2-tetrafluorethanu (HFA 134A^(R)) nebo 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropanu (HFA 227EA^(R)), oxidu uhličitého nebo jiných vhodných plynů. V případě tlakových aerosolových balení může být jednotková dávka určena spuštěním ventilu uvolňujícího předem stanovené množství spreje. Tlakovky, pumpičky nebo rozmlžovače mohou obsahovat roztok nebo suspenzi účinné sloučeniny, například za použití směsi ethanolu a hnacího plynu jako rozpouštědla, a mohou přídavně obsahovat lubrikanty, například sorbitantrioléat. Tobolky a patrony (které jsou například zhotoveny z želatiny) pro použití v inhalačním zařízení nebo insuflátoru mohou obsahovat práškovou směs sloučeniny podle vynálezu s vhodným práškovým základem, jako je laktosa nebo škrob.

Aerosolové prostředky jsou přednostně upraveny tak, aby jedna dávka odměřená spuštěním ventilu obsahovala 1 až 50 mg sloučeniny podle vynálezu. Celková denní dávka za použití aerosolu by pak měla ležet v rozmezí od 1 mg do 50 mg. Podávání se může provádět jednorázově nebo, obvykleji, několikrát v průběhu dne.

Sloučeniny podle vynálezu lze také formulovat pro dodávku za použití atomizéru. Formulace pro atomizéry mohou jako solubilizátory, emulgátory nebo suspenzní činidla obsahovat vodu, ethanol, glycerol, propylenglykol, polyethylenglykoly o nízké molekulární hmotnosti, chlorid sodný, fluorované uhlovodíky, ethery polyethylenglykolu, sorbitan trioleát a kyselinu olejovou.

Sloučeniny podle vynálezu a jejich soli nebo solváty těchto sloučenin je také možno alternativně podávat ve formě čípků nebo pesarů nebo je lze aplikovat topicky ve formě gelů, hydrogelů, lotionů, roztoků, krémů, mastí nebo zásypů. Také je lze podávat dermálně a v úvahu taktéž přichází transdermální podávání, například za použití transdermálních náplastí. Lze je také podávat okulárně, pulmonárně nebo rektálně.

Za účelem oftalmického podávání je sloučeniny možno formulovat do podoby mikronizovaných suspenzí v isotonickém sterilním solném roztoku s upraveným pH nebo, přednostně, do podoby roztoků v isotonickém sterilním solném roztoku s upraveným pH, které popřípadě obsahují konzervační činidlo, jako benzylalkoniumchlorid. Alternativně mohou mít formu masti, jako vazelinové masti.

Za účelem topické aplikace na kůži je sloučeniny podle vynálezu a jejich farmaceuticky vhodné soli a jejich solváty možno zpracovávat do formy vhodných mastí, které

obsahují účinnou sloučeninu suspendovanou nebo rozpuštěnou minerálním oleji, kapalně vazelině, bílé vazelině, propylenglykolu, sloučenině polyoxyethylenu a polyoxypropylenu, emulgačním vosku a/nebo vodě. Alternativně je sloučeniny možno formulovat jako vhodné lotiony nebo krémy, v nichž jsou suspendovány nebo rozpuštěny například ve směsi jedné či více z následujících látek: minerálního oleje, sorbitan monostearátu, polyethylenglykolu, kapalného parafinu, polysorbate 60, cetylesteroých vosků, cetarylalkoholu, 2-oktyldodekanolu, benzylalkoholu a vodě.

Sloučenin obecného vzorce I je také možno používat v kombinaci s cyklodextriny. O cyklodextrinech je známo, že s molekulami léčiv tvoří inklusní a neinklusní komplexy. Vytvoření komplexu léčivo-cyklodextrin může modifikovat rozpustnost, rychlost rozpouštění, biodostupnost a/nebo stabilitu molekuly léčiva. Takové komplexy jsou obvykle užitečné ve většině dávkovacích forem a při většině způsobů podávání. Jako alternativu k přímé tvorbě komplexů s léčivy je cyklodextrinu možno použít jako pomocného aditiva, například jako nosiče, ředidla nebo prostředku zlepšujícího rozpustnost. Vhodné příklady nejčastěji používaných alfa-, beta- a gamma-cyklodextrinů jsou uvedeny ve WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 a WO-A-98/55148.

U lidí se obvykle dává přednost perorálnímu podávání sloučenin podle vynálezu, jelikož je nejúčelnější a například při MED umožňuje vyhnout se dobře známým nevýhodám, které jsou spojeny s intrakavernosálním (i.c.) podáváním. Při typickém dávkovacím režimu při MED se typickému muži v případě potřeby podá 25 až 250 mg sloučeniny. V případech, kdy recipient trpí poruchou polykání nebo zhoršenou absorpcí léčiva po perorálním podání, je léčivo možno podávat parenterálně, sublinguálně nebo bukálně.

Při použití ve veterinární medicíně se sloučeniny podle vynálezu, jejich veterinárně vhodné soli nebo veterinárně vhodné solváty těchto sloučenin nebo jejich proléčiva podávají ve formě vhodných formulací v souladu s normální veterinární praxí. Dávkovací režim a způsob podávání, které jsou nejvhodnější pro konkrétní zvíře, zvolí ošetřující lékař.

Předmětem vynálezu je tedy také farmaceutická kompozice, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu podle vynálezu ve směsi s farmaceuticky nebo veterinárně vhodným adjuvans, ředidlem nebo nosičem.

Kromě toho, že sloučeniny podle vynálezu inhibují cyklický guanosin 3',5'-monofosfát fosfodiesterasy (cGMP PDE) a zejména jsou účinnými a selektivními inhibitory cGMP PDE5, mohou oproti sloučeninám podle dosavadního stavu techniky vykazovat další výhody. Například mohou být účinnější nebo méně toxické, mohou být širší rozmezí aktivity, mohou být účinnější, mohou vyvolávat méně vedlejších příznaků, mohou být lépe absorbovatelné nebo mohou vykazovat jiné užitečné farmakologické vlastnosti.

Biologická aktivita sloučenin podle vynálezu se stanoví následujícími zkušebními postupy.

PDE inhibiční aktivita

Sloučeniny podle vynálezu jsou účinnými a selektivními inhibitory PDE5. PDE inhibiční aktivita proti cyklický guanosin 3',5'-monofosfát (cGMP) a cyklický adenosin 3',5'-monofosfát (cAMP) diesterasám se in vitro stanoví jako hodnota IC_{50} (koncentrace sloučeniny, která je potřebná pro 50% inhibici enzymatické aktivity).

Požadované PDE enzymy se izolují z různých zdrojů, jako lidského *corpus cavernosum*, lidských a králičích destiček, lidského srdečního ventrikula, lidských kosterních svalů a hovězí retiny v podstatě za použití způsobu popsaného v W. J. Thompson a M. M. Appleman (Biochem., 1971, 10, 311). Konkrétně se cGMP-specifická PDE (PDE 5) a cGMP-inhibovaná cAMP PDE (PDE3) získá z tkáně lidského *corpus cavernosum*, lidských destiček nebo králičích destiček; cGMP-stimulovaná PDE (PDE2) se získá z lidského *corpus cavernosum*; kalcium/kalmodulin (Ca/CAM)-dependentní PDE (PDE1) se získá z lidského srdečního ventrikula; cAMP-specifická PDE (PDE4) se získá z lidského kosterního svalstva; a fotoreceptorová PDE (PDE6) se získá s hovězí retiny. Fosfodiesterasy 7-11 se získají z lidských rekombinantních klonů o plné délce transfekovaných do buněk SF9.

Zkoušky se provádějí buď za použití modifikovaného diskontinuálního postupu popsaného v W. J. Thompson et al., Biochem., 1979, 18, 5228 nebo za použití scintilačního proximityního stanovení pro přímou detekci AMP/GMP, přičemž se využívá modifikovaného protokolu popsaného v Amersham plc pod kódem TRKQ7090/7100. Souhrnně lze postup popsat takto: účinek inhibitorů PDE se zkoumá jako fixované množství enzymu za přítomnosti měnících se koncentrací inhibitoru a slabého substrátu (cGMP nebo cAMP v poměru 3 : 1 neznačený / [^3H] neznačený při koncentraci asi $1/3 K_m$) tak, že $IC_{50} =$ přibližně K_i . Konečný objem se zkouškovým pufrem [20mM Tris-HCl, pH 7,5, 5mM chlorid hořečnatý, 1 mg/ml hovězí sérový albumin] doplní do 100 μl . Reakce se iniciuje enzymem, směs se inkubuje při 30°C po dobu 30 až 60 minut, čímž se dosáhne <30% přeměny substrátu, a ukončí se přidávkem 50 μl SPA perel na bázi křemičitanu yttritého (obsahujících 3mM příslušný neznačený cyklický nukleotid pro PDE 9 a 11). Destičky se znovu uzavřou, 20 minut třepou a během následujících 30 minut se ve tmě perly nechají

usadit. Destičky se spočítají za použití snímače TopCount (Packard, Meriden, CT, USA). Radioaktivní jednotky se převedou na % aktivity neinhibované kontroly (100 %), vynesou do grafu proti koncentraci inhibitoru. Hodnoty IC_{50} inhibitoru se získají za použití software "Fit Curve" pro Microsoft Excel. Výsledky z těchto zkoušek ukazují, že sloučeniny podle vynálezu jsou účinnými a selektivními inhibitory cGMP-specifické PDE5.

Přednostní sloučeniny podle vynálezu, jako jsou sloučeniny z příkladů 1, 20, 22, 24, 32, 34, 44a, 44b, 44c, 63, 64, 65, 66, 67 a 85 a sloučeniny z příkladů 5, 16, 17, 21, 26, 29, 47, 48, 49, 50, 50a, 51, 51a, 59, 68, 70, 71, 73, 74, 75, 77, 79, 80, 84, 86, 87, 89, 91, 92, 113, 114, 116, 118 až 128, 130 až 136, 138, 140 a 143 pro enzym PDE5 vykazují hodnoty IC_{50} méně než asi 10nM. Další skupina přednostních sloučenin, které pro PDE5 vykazují hodnoty IC_{50} méně než asi 10nM zahrnuje sloučeniny z příkladů 48, 50, 51, 51a, 59, 113, 114, 116, 118, 119, 121, 122 až 129, 131 až 136, 138, 140 a 143. Sloučeniny z další skupiny přednostních sloučenin, jako jsou sloučeniny z příkladů 48, 50, 51, 51a, 59, 63, 65, 70, 71, 72, 73, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 89, 91, 92, 94, 113, 114, 116, 122 až 127, 129, 131, 132, 133, 134, 138 a 140 pro enzym PDE5 vykazují hodnoty IC_{50} méně než 5nM.

Zvláštní přednost se dává sloučeninám, které pro enzym PDE5 vykazují hodnotu IC_{50} méně než asi 10, výhodněji méně než asi 5nM spolu s více než 10násobnou selektivitou pro PDE5 oproti PDE6.

Funkční aktivita

Funkční aktivita in vitro se stanoví jako schopnost sloučenin podle vynálezu zvyšovat relaxaci prekontrahevaných

proužků tkáně králičího *corpus cavernosum* indukovanou nitroprusidem (viz S. A. Ballard et al., Brit. J. Pharmacol, 1996, 118 (dopl.), abstrakt 153P).

Aktivita in vivo

Sloučeniny se zkoušejí na anestetizovaných psech za účelem stanovení jejich schopnosti po i.v. podání podporovat zvýšení tlaku v topořivém tělese penisu indukované intrakavernosní injekcí nitroprusidu sodného za použití způsobu založeného na postupu popsaném v Trigo-Rocha et al., Neuro-urol. and Urodyn., 1994, 13, 71.

Bezpečnostní profil

Za účelem sledování všech nežádoucích účinků je sloučeniny podle vynálezu možno zkoušet v různých i.v. a p.o. dávkách na zvířatech, jako myších a psech.

V následujících příkladech provedení a preparativních postupech je ilustrována syntéza sloučenin podle vynálezu a meziproductů, kterých se při takové syntéze používá. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují.

Příklady provedení vynálezu

Spektra ^1H nukleární magnetické resonance (NMR) byla zaznamenána za použití spektrometru Varian Unity 300 nebo Varian Inova 400 a ve všech případech jsou v souladu s navrženou strukturou. Charakteristické chemické posuny (δ) jsou vyjádřeny v dílech na milion dílů směrem dolů od tetramethylsilanu a pro popis hlavních píků se používá obvyklých zkratk (například s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = kvartet, m = multiplet a br = široký).

Hmotnostní spektra (m/z) byla zaznamenána za použití hmotnostního spektrometru Fisons Instruments Trio pracujícím v režimu ionizace termosprejem (TSP) nebo Finnigan Navigator v režimu ionizace elektrosprejem (ES) - režimu pozitivní a/nebo negativní ionizace.

Pod pojmem "sloupcová chromatografie" se rozumí chromatografie s normálními fázemi za použití silikagelu (0,04 až 0,06 mm).

Pod pojmem "teplota místnosti" se rozumí teplota 20 až 25°C.

Syntéza meziproduktů

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1

2-Isobutoxynikotinová kyselina

Kovový sodík (3 g, 0,127 mol) se po malých množstvích přidá k isobutanolu (100 ml) - pro usnadnění rozpouštění je třeba určitého zahřívání (80°C). Ke vzniklé směsi se přidá 2-chlornikotinová kyselina (10 g, 0,064 mol). Výsledný roztok se 1 hodinu zahřívá ke zpětnému toku. K získané husté směsi se přidá 100 ml isobutanolu. Reakční směs se 3 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, poté ochladí a rozloží 2M kyselinou chlorovodíkovou. Produkt se extrahuje do ethylacetátu. Organická fáze se promyje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou (pH 3), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Hnědý pevný zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Získá se 10,5 g produktu ve formě žluté pevné látky.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,05 (d, 6H), 2,20 (m, 1H), 4,40 (D, 2H), 7,10 (dd, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,45 (dd, 1H).
LRMS (TSP): 196,2 (MH^+).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 2

2-n-Butoxynikotinová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsáním v preparativním postupu 1.

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 0,90 (t, 3H), 1,40 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 4,30 (t, 2H), 7,00 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,30 (d, 1H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 3

2-Isobutoxy-5-jodnikotinová kyselina

N-Jodsukcinamid (18,22 g, 0,08 mmol), trifluor-octová kyselina (100 ml) a anhydrid trifluoroctové kyseliny (25 ml) se přidají ke 2-isobutoxynikotinové kyselině (10,55 g, 0,054 mol). Výsledná směs se 2,5 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, ochladí a odpaří se z ní rozpouštědla. Zbytek se extrahuje z vody ethylacetátem. Organická fáze se promyje vodou (2x) a vodným chloridem sodným (dvakrát), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Červený zbytek se rozpustí v ethylacetátu a ethylacetátový roztok se promyje roztokem thiosíranu sodného (2x), vodou (2x) a vodným chloridem sodným (dvakrát), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Získá se požadovaný produkt ve formě žluté pevné látky.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,05 (d, 6H), 2,20 (m, 1H), 4,40 (d, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,70 (s, 1H).

LRMS (TSP): 322,3 (MH^+)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 4

2-n-Butoxy-5-jodnikotinová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v preparativním postupu 3.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,00 (t, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 4,60 (t, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 10,50 (br s, 1H).

LRMS (TSP): 322,0 (MH^+)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 5

Ethyl-2-methyl-3-n-propylpyrazol-5-karboxylát

Roztok diethyloxalátu (27,2 ml, 0,2 mol) v 2-pentanonu (21,2 ml, 0,2 mol) se přikape k roztoku sodíku (4,83 g, 0,21 mol) v ethanolu (200 ml). Reakční směs se 5 hodin zahřívá na 60°C a ochladí v ledové lázni. Výsledný roztok se za použití kyseliny octové (11,5 ml, 0,2 mol) zneutralizuje a přikape se k němu N-methylhydrazin (10,6 ml, 0,2 mol). Reakční směs se míchá další 4 hodiny při teplotě místnosti a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozdělí mezi dichlormethan (300 ml) a vodu (200 ml). Fáze se oddělí a vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem (3 x 100 ml). Spojené organické roztoky se vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Surový produkt se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 25 : 75 jako elučního činidla. Získá se 1-ethyl-3-n-propylpyrazol-5-karboxylát (6,1 g) a sloučenina uvedená v nadpisu (22,1 g, 56 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,00 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,70 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,40 (q, 2H, 6,60 (s, 1H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 6

2-Methyl-3-n-propylpyrazol-5-karboxylová kyselina

Směs titulní sloučeniny z preparativního postupu 5 (21,5 g, 0,11 mol) ve vodném roztoku hydroxidu sodného (50 ml, 6M, 0,3 mol) se 3 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, poté ochladí a zředí vodou (50 ml). Vodná směs se okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou (25 ml). Vyloučená sraženina se odfiltruje a vysuší. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (17,3 g, 94 %) ve formě světle žluté pevné látky. Část tohoto produktu (1 g) se překrystaluje ze směsi vody a ethanolu.

Teplota tání: 120 až 122°C

^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ = 0,95 (t, 3H), 1,59 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 6,48 (s, 1H), 12,45 (s, 1H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 7

2-Methyl-4-nitro-3-n-propylpyrazol-5-karboxylová kyselina

Dýmavá kyselina sírová (17,5 ml) se přikape k ledem chlazené dýmavé kyselině dusičné (14,8 ml). Během tohoto přidavku se vnitřní teplota udržuje pod 30°C. Vzniklá směs se zahřeje na 40°C a pomalu se k ní přidá pevná pyrazolkarboxylová kyselina z preparativního postupu 6 (16,33 g, 97 mmol). Teplota se během přidavku udržuje pod 60°C. Reakční směs se 14 hodin míchá při 60°C, ochladí a nalije na led a intenzivně míchá. Vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem (2 x 100 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje na pevnou látku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (19,0 g). Pevná látka se překrystaluje ze směsi methanolu a vody. ^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ = 0,95 (t, 3H), 1,60 (m, 2H), 2,96 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 13,75 (s, 1H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 8

2-Methyl-4-nitro-3-n-propylpyrazol-5-karboxamid

Směs titulní sloučeniny z preparativního postupu 7 (18,6 g, 87,3 mmol) v thionylchloridu (75 ml) se 2 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, poté ochladí a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se nalije do směsi ledu a hydroxidu amonného. Výsledná směs se extrahuje dichlormethanem (4 x 100 ml). Spojené organické extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Surový produkt se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi dichlormethanu, methanolu a 0,88 amoniaku jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (6,8 g,

37 %) ve formě pevné látky.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,07 (t, 3H), 1,72 (m, 2H), 3,00 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 6,14 (s, 1H), 7,40 (s, 1H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 9

4-Amino-2-methyl-3-n-propylpyrazol-5-karboxamid

Směs titulní sloučeniny z preparativního postupu 8 (6,17 g, 29,0 mmol) a dihydrátu chloridu cínatého (32,8 g, 145 mmol) v průmyslovém ethanolu denaturovaném methanolem (IMS) (100 ml) se 2 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, ochladí a zkoncentruje za sníženého tlaku přibližně na poloviční objem, okyselí 2M roztokem hydroxidu sodného na pH 9 a extrahuje dichlormethanem (3 x 300 ml). Spojené organické extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Surový produkt se překrystaluje ze směsi ethylacetátu a methanolu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (4,86 g, 92 %) o teplotě tání 170 až 174°C.

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 0,90 (t, 3H), 1,47 (m, 2H), 2,50 (t, 2H), 3,68 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,04 (s, 1H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 0 a

3-Ethyl-1-(2-methoxyethyl)-4-nitropyrazol-5-karboxamid

a

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 0 b

3-Ethyl-2-(2-methoxyethyl)-4-nitropyrazol-5-karboxamid

Směs 3-ethyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-karboxamidu (připraveného podle WO 98/49166) (1,7 g, 8,8 mmol), 2-bromethylmethyletheru (0,85 ml, 8,85 mmol) a uhličitanu cesného (2,9

g, 9,0 mmol) v dimethylformamidu (20 ml) se 20 hodin míchá při teplotě místnosti a poté zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozdělí mezi ethylacetát (125 ml) a vodný chlorid sodný (100 ml). Fáze se oddělí a organická vrstva se vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Surový produkt se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a methanolu v poměru 97 : 3 jako elučního činidla. Získá se 3-ethyl-1-(2-methoxyethyl)-4-nitropirazol-5-karboxamid (831 mg, 39 %).

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 1,20 (t, 3H), 2,80 (q, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,65 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 8,10 (brs 1H), 8,40 (br s, 1H).

LRMS (TSP): 243,6 (MH^+)

a 3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-4-nitropirazol-5-karboxamid (793 mg, 37 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,18 (t, 3H), 2,98 (q, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,70 (t, 2H), 4,28 (t, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,94 (s, 1H).

LRMS: m/z 243 (MH^+)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 1

4-Amino-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)pirazol-5-karboxamid

10% Palladium na uhlíku (100 mg) se přidá k míchané suspenzi 3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-4-nitropirazol-5-karboxamidu (5 g, 20,77 mmol) v ethanolu (100 ml). Výsledná směs se v tlakové nádobě 6 hodin míchá pod atmosférou vodíku za tlaku 344,7 kPa při teplotě místnosti, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje. Překrystalováním z horkého ethylacetátu se získá produkt ve formě bílých krystalů (3,5 g). Matečný louh se zkoncentruje, čímž se získá ještě 1,5 g produktu ve formě šedého prášku.

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 1,00 (t, 3H), 2,50 (q, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 4,40 (s, 2H), 6,90

(br s, 1H), 7,00 (br s, 1H).

LRMS 425,0 (2M)H⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 2

4-Amino-3-ethyl-1-(2-methoxyethyl)pyrazol-5-karboxamid

Podobným způsobem, jaký je popsán v preparativním postupu 11 se ze sloučeniny z preparativního postupu 10a vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu (95 %). Produkt se přečistí sloupcovou chromatografií za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 95 : 5 jako elučního činidla. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,26 (t, 3H), 2,58 (q, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,82 (t, 2H), 4,50 (t, 2H). LRMS 213 MH⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 3

N-[3-(Aminokarbonyl)-5-ethyl-1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-butoxy-5-jodnikotinamid

Oxalylchlorid (2 g, 15,9 mmol) se přidá k míchanému roztoku titulní sloučeniny z preparativního postupu 4 (1,28 g, 3,98 mmol) v dichlormethanu (20 ml). Ke vzniklé směsi se přidají 3 kapky N,N-dimethylformamidu. Po 2,5 hodiny se rozpouštědlo odpaří a zbytek se třikrát azeotropicky predestiluje s dichlormethanem. Zbytek se resuspenduje v dichlormethanu (4 ml) a vzniklá suspenze se přidá k míchané směsi titulní sloučeniny z preparativního postupu 11 (0,76 g, 3,58 mmol) a triethylaminu (0,8 g, 7,97 mmol) v dichlormethanu (10 ml). Po 1 hodině se ze směsi odpaří rozpouštědlo a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se odělí, promyje 2M vodnou kyselinou chlorovodíkovou (2x), roztokem hydrogenuhličitanu sodného (2x) a vodným chloridem sodným, vysuší síranem hořečnatým a zkon-

centruje. Produkt se trituruje s etherem. Odfiltruje se 820 mg čitého produktu ve formě bílé pevné látky. Matečný louh se zkoncentruje a zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií za použití 80% ethylacetátu v hexanu jako elučního činidla. Získá se ještě 605 mg produktu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,95 (t, 3H), 1,20 (t, 3H), 1,45 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,85 (q, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,80 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,60 (t, 2H), 5,20 (br s, 1H), 6,60 (br s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 10,30 (s, 1H).
LRMS (TSP): 516,2 (MH^+).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 4

N-[3-(Aminokarbonyl)-1-methyl-5-propyl-1H-pyrazol-4-yl]-5-jod-2-isobutoxynikotinamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v preparativním postupu 13.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,90 (t, 3H), 1,00 (d, 6H), 1,60 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,80 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,30 (d, 2H), 5,20 (br s, 1H), 6,60 (br s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 10,20 (s, 1H).
LRMS (TSP): 486,1 (MH^+).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 5

N-[5-(Aminokarbonyl)-3-ethyl-1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-butoxy-5-jodnikotinamid

Hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (434 mg, 2,26 mmol) se při teplotě místnosti pod atmosférou dusíku přidá k míchanému roztoku 5-jod-2-butoxynikotinové kyseliny (615 mg, 1,92 mmol), 4-amino-3-ethyl-1-(2-methoxyethyl)pyrazol-5-karboxamidu (370 mg, 1,74 mmol), hydrátu 1-hydroxybenzotriazolu (346 mg, 2,26 mmol) a diiso-

propylethylaminu (0,9 ml, 5,22 mmol) v tetrahydrofuranu (12 ml). Po 20 hodinách se z reakční směsi odpaří rozpouštědlo a zbytek se z 10% roztoku hydrogenuhličitanu sodného extrahuje dichlormethanem (3 x 100 ml). Organické fáze se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Získá se béžová pevná látka, která se trituruje s diisopropyl-etherem. Získá se špinavě bílá pevná látka (1,2 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,00 (t, 3H), 1,20 (t, 3H), 1,45 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 2,60 (q, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,80 (t, 2H), 4,45 (t, 2H), 4,50 (q, 2H), 5,60 (br s, 1H), 7,80 (br s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 9,60 (s, 1H). LRMS (TSP): 515,7 (MH^+).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 6

N-[3-(Aminokarbonyl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-yl]-2-butoxy-5-jodnikotinamid

Způsobem popsaným v preparativním postupu 13 se za použití 4-amino-3-ethyl-1H-pyrazol-5-karboxamidu (přípraveného podle WO 98/49166) jako výchozí látky vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu.

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 0,95 (t, 3H), 1,05 (t, 3H), 1,30 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 2,70 (q, 2H), 4,40 (t, 2H), 5,80 (br s, 1H), 6,60 (br s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 10,30 (s, 1H).

LRMS (TSP): 457,9 (MH^+).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 7

N-{3-(Aminokarbonyl)-1-[2-dimethylamino)ethyl]-5-ethyl-1H-pyrazol-4-yl}-2-butoxy-5-jodnikotinamid

Uhličitan cesný (1,17 g, 3,59 mmol) se pod atmosférou dusíku přidá k míchanému roztoku titulní sloučeniny z

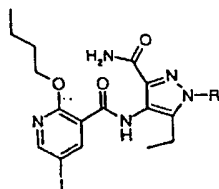
preparativního postupu 16 (800 mg, 1,79 mmol) a hydrochloridu N,N-dimethylaminoethylchloridu (309 mg, 2,15 mmol) v N,N-dimethylformamidu (10 ml). Reakční směs se 24 hodin zahřívá na 80°C, poté ochladí a extrahuje ethylacetátem. Organické extrakty se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují. Hnědý olejovitý zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za použití elučního gradientu 100% dichlormethan až 90% dichlormethan v methanolu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě světle hnědého oleje (522 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,95 (t, 3H), 1,20 (t, 3H), 1,40 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,35 (s, 6H), 2,80 (t, 2H), 2,85 (q, 2H), 4,20 (t, 2H), 4,60 (t, 2H), 5,30 (br s, 1H), 6,60 (br s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 10,35 (s, 1H).

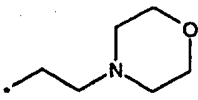
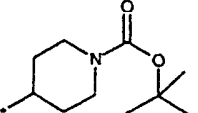
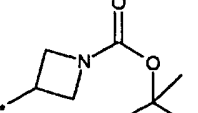
LRMS (TSP): 529,5 (MH^+)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p y 1 7 a a ž 1 7 c

Sloučeniny obecného vzorce



kde obecné symboly mají význam uvedený v tabulce, se vyrobí způsobem popsáním v preparativním postupu 17 ze sloučenin z preparativního postupu 16 a vhodného alkylačního činidla.

Prep. postup	R	LRMS (MH ⁺)	¹ H NMR
17a ¹		571	(400 MHz, CDCl ₃): δ = 0,95 (t, 3H), 1,20 (t, 3H), 1,45 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,50 (m, 4H), 2,85 (t, 2H), 2,90 (q, 2H), 3,70 (m, 4H), 4,40 (t, 2H), 4,60 (t, 2H), 5,25 (br s, 1H), 6,60 (br s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 10,40 (s, 1H).
17b ²		641	(400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,00 (t, 3H), 1,20 (t, 3H), 1,40 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,90 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 2,80 (m, 4H), 4,25 (m, 3H), 4,55 (t, 2H), 5,30 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 10,40 (s, 1H).
17c ³		613,0	(400 MHz, CDCl ₃): δ = 0,90 (t, 3H), 1,10 (t, 3H), 1,40 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,85 (m, 2H), 2,80 (q, 2H), 4,30 (t, 2H), 4,40 (m, 2H), 4,50 (t, 2H), 5,00 (m, 1H), 5,60 (br s, 1H), 6,70 (br s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 10,30 (s, 1H).

1 = jako alkylačného činidla se použije N-(2-chlorethyl)-morfolinu

2 = jako alkylačného činidla se použije terc-butyl-4-[(methylsulfonyl)oxy]-1-piperidinkarboxylátu (WO 93/19095)

3 = jako alkylačného činidla se použije terc-butyl-3-jod-1-azetidinkarboxylátu (z preparativního postupu 44)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 8

Pyridin-2-ethoxy-3-karboxylová kyselina

Roztok terc-butoxidu draselného (44,9 g, 0,40 mmol) v absolutním ethanolu (300 ml) se pomalu přidá k roztok 2-chlornikotinové kyseliny (30 g, 0,19 mol) v ethanolu (100 ml). Reakční směs se v uzavřené nádobě 20 hodin zahřívá na 170°C, ochladí a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí ve vodě (200 ml) a vodnou kyselinou chlorovodíkovou okyselí na pH 3. Vodný roztok se extrahuje dichlormethanem (4 x 200 ml). Spojené organické fáze se vysuší síranem sodným a zkoncentrují za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (27,4 g, 41 %) ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,53 (t, 3H), 4,69 (q, 2H), 7,13 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,48 (d, 1H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 9

Ethylester pyridin-2-ethoxy-3-karboxylové kyseliny

Suspenze titulní sloučeniny z preparativního postupu 18 (16,4 g, 98 mmol) a uhličitanu cesného (32 g, 98 mmol) v N,N-dimethylformamidu (240 ml) se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, načež se k ní přidá ethyljodid (7,85 ml, 98 mmol). Reakční směs se míchá dalších 24 hodin a poté zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozdělí mezi vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (100 ml) a ethylacetát (100 ml). Fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje ethylacetátem (2 x 100 ml). Spojené organické roztoky se promyjí vodným chloridem sodným, vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (18,0 g, 94 %) ve formě světle žlutého oleje.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,41 (m, 6H), 4,36 (q, 2H), 4,48 (q, 2H), 6,90 (m, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,28 (d, 1H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 2 0

Ethylester pyridin-2-ethoxy-5-nitro-3-karboxylové kyseliny

Dusičnan amonný (5,36 g, 66 mmol) se po částech přidá k ledem chlazenému roztoku titulní sloučeniny z preparativního postupu 19 (4,66 g, 22,3 mmol) v anhydridu trifluoroctové kyseliny (50 ml). Reakční směs se 18 hodin míchá při teplotě místnosti a poté opatrně nalije do ledové vody (200 ml). Vodná suspenze se 1 hodinu míchá. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje vodou a vysuší odsátím. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (3,29 g, 61 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,41 (t, 3H), 1,48 (t, 3H), 4,41 (q, 2H), 4,62 (q, 2H), 8,89 (s, 1H), 9,16 (s, 1H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 2 1

Pyridin-2-ethoxy-5-nitro-3-karboxylová kyselina

Vodný roztok hydroxidu sodného (4 ml, 5M 20 mmol) se přikape k roztoku titulní sloučeniny z preparativního postupu 20 (5,1 g, 20 mmol) v ethanolu (100 ml). Reakční směs se 18 hodin míchá při teplotě místnosti a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se suspenduje ve vodě (50 ml) a vodná suspenze se kyselinou chlorovodíkovou okyselí na pH 3. Vzniklý vodný roztok se extrahuje ethylacetátem (3 x 100 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí vodným chloridem sodným (100 ml), vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku na béžový pevný zbytek. Surový produkt se překrystaluje ze směsi ethylacetátu a hexanu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (3,32 g, 78 %) ve formě béžových krystalů.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,55 (t, 3H), 4,78 (q, 2H), 9,17 (s, 1H), 9,23 (s, 1H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 2 2

5-Nitro-N-[3-(aminokarbonyl)-1-methyl-5-propyl-1H-pyrazol-4-yl]-2-ethoxynikotinamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v preparativním postupu 15.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,95 (t, 3H), 1,60 (t, 3H), 1,70 (m, 2H), 2,90 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,80 (q, 2H), 5,35 (br s, 1H), 6,60 (br s, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 10,50 (s, 1H).

TLC (95% dichlormethan/5% MeOH) - R_f = 0,5

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 2 3

5-Amino-N-[3-(aminokarbonyl)-1-methyl-5-propyl-1H-pyrazol-4-yl]-2-ethoxynikotinamid

Raneyův nikl (10 g 50% vodné suspenze) se přidá k titulní sloučenině z preparativního postupu 22 (20 g, 53,2 mol) v ethanolu (900 ml). Výsledná směs se 16 hodin hydrogenuje za tlaku vodíku 344,7 kPa při 60°C, poté ochladí a přefiltruje přes vrstvu Arbocelu. Získá se produkt (bez dalšího přečištění).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,90 (t, 3H), 1,50 (t, 3H), 1,65 (m, 2H), 2,80 (t, 2H), 3,50 (br s, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,60 (q, 2H), 5,20 (br s, 1H), 6,60 (br s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 10,50 (s, 1H).

TLC (90% dichlormethan/10% MeOH) - R_f = 0,3.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 2 4

2-Ethoxy-5-nitropyridin-3-karboxamid

N,N-Dimethylformamid (2 kapky) se přidá k ledově chladnému roztoku titulní sloučeniny z preparativního postupu 21 (3,0 g, 13,9 mmol) a oxalylchloridu (5 ml, 57,0 mmol) v dichlormethanu (30 ml). Reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti a poté zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se azeotropicky predestiluje s dichlormethanem a rozpustí v dichlormethanu (30 ml). Dichlormethanový roztok se ochladí v ledové lázni a přidá se k němu 0,88 amoniak (5 ml). Reakční směs se 15 minut míchá a poté rozdělí mezi dichlormethan a vodu. Vrstvy se oddělí a organická fáze se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Žlutý pevný zbytek se trituruje s diethyletherem. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (2,4 g, 83 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,56 (t, 3H), 4,74 (q, 2H), 6,14 (br s, 1H), 7,66 (br s, 1H), 9,18 (d, 1H), 9,29 (d, 1H).

LRMS 229 (MNH_4)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 2 5

2-Ethoxy-5-nitropyridin-3-karbonitril

Anhydrid trifluorooctové kyseliny (3,46 g, 16,5 mmol) v dioxanu (5 ml) se přidá k ledově chladnému roztoku titulní sloučeniny z preparativního postupu 24 (2,32 g, 11,0 mmol) a pyridinu (2,17 g, 27,5 mmol) v dioxanu (15 ml). Výsledný roztok se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Vrstvy se oddělí a organic-

ká fáze se postupně promyje kyselinou chlorovodíkovou (2M, 2x), nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití elučního gradientu pentan : ethylacetát 100 : 0 až 95 : 5. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (1,73 g, 81 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,50 (t, 3H), 4,63 (q, 2H), 8,66 (d, 1H), 9,20 (d, 1H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 2 6

2-Ethoxy-5-nitropyridin-3-karboximidamidacetát

Titulní sloučenina z preparativního postupu 25 (11,0 g, 57,0 mmol) se v jedné dávce přidá v chlazeném (-10°C) roztoku ethanolu nasyceného plynným chlorovodíkem (100 ml). Vzniklá směs se 8 hodin míchá při této teplotě a poté odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se trituruje s diethyletherem. Vysrážená pevná látka se odfiltruje a rozdělí mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Vrstvy se oddělí a organická fáze se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku na bílou pevnou látku. K roztoku tohoto intermediárního imidátu (8,62 g) v ethanolu (80 ml) se přidá octan amonný (3,61 g, 46,9 mmol) a reakční směs se hodinu zahřívá ke zpětnému toku. Analýza pomocí Tlc ukáže, že ve směsi je ještě přítomna výchozí látka. K reakční směsi se tedy přidá další octan amonný (0,5 g, 6,5 mmol) a reakční směs se ještě 30 minut zahřívá ke zpětnému toku, poté ochladí a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se trituruje s diethyletherem. Vzniklá pevná látka se odfiltruje a vysuší za vakua. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (8,26 g).

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 1,38 (t, 3H), 1,77 (s, 3H), 4,54 (q, 2H), 8,74 (d, 1H), 9,20 (d, 1H).
LRMS 211 (MH)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 2 7

4-Nitro-1H-pyrazol-5-karboxamid

Oxalylchlorid (33,3 ml, 0,4 mol) se během 15 minut přikape k ledově chladné suspenzi 4-nitro-1H-pyrazol-5-karboxylové kyseliny (40,0 g, 0,25 mol) a N,N-dimethylformamidu (3 kapky) v dichlormethanu (400 ml). Výsledná směs se nechá zahřát na teplotu místnosti, 24 hodin míchá a přidá se k ní další oxalylchlorid (16,7 ml, 0,2 mol). Reakční směs se míchá dalších 24 hodin, poté přefiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v tetrahydrofuranu (400 ml). Tetrahydrofuranový roztok se ochladí v ledové lázni a 30 minut se jím nechá procházet plynný amoniak. Výslednou směsí se 30 minut vede proud dusíku. Reakční směs se zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se trituruje s vodou. Pevná látka se odfiltruje a vysuší za vakua. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (34,7 g, 86 %) ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 7,60-8,10 (m, 3H), 8,68 (s, 1H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 2 8

2-Methyl-4-nitropyrazol-5-karboxamid

Směs titulní sloučeniny z preparativního postupu 27 (35,5 g, 0,22 mol), uhličitanu cesného (79,7 g, 0,24 mol) a methyljodidu (34,7 g, 0,24 mol) v N,N-dimethylformamidu (200 ml) se 4 dny míchá při teplotě místnosti a poté zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se azeotropicky predestiluje s

xylenem. Výsledná hnědá pryskyřice se trituruje s horkým ethylacetátem (6 x 400 ml) a horkou směsí methanolu a dichlormethanu (4 x 500 ml). Výsledné suspenze se přefiltrují a spojené filtráty se odpaří za sníženého tlaku. Hnědý pevný zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití elučního gradientu ethylacetát : hexan 30 : 70 až 100 : 0. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (11,5 g, 31 %) ve formě pevné látky.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 4,03 (s, 3H), 5,88 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,25 (s, 1H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 2 9

4-Amino-2-methylpyrazol-5-karboxamid

Směs titulní sloučeniny z preparativního postupu 28 (5,0 g, 30,0 mmol) a 10% palladia na uhlíku (500 mg) v methanolu (200 ml) se 18 hodin hydrogenuje za tlaku vodíku 206,8 kPa při 50°C, ochladí a přefiltruje přes Arbocel. Filtrační vrstva se promyje methanolem a spojené filtráty se odpaří za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (4,2 g, 100 %) ve formě růžové pevné látky.

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 3,72 (s, 3H), 4,60 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,05 (m, 2H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 3 0

Dihydrochlorid 6-(dimethylamino)pyridin-3-ylboronové kyseliny

n-Butyllithium (5,3 ml, 1,6M v hexanech, 8,5 mmol) se přikape k chlazenému (-70°C) roztoku 5-brom-2-(dimethylamino)pyridinu (J. Org. Chem. 1983, 48, 1064) (1,5 g, 7,46 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml). Výsledný roztok se 30 minut míchá, načež se k němu přikape roztok triisopropyl-

borátu (2,57 ml, 11,2 mmol) v tetrahydrofuranu (4 ml). Reakční směs se během 3 hodin nechá zahřát na teplotu místnosti a rozloží přidavkem kyseliny chlorovodíkové (2M). Vzniklá směs se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se nechá vykrystalovat ze směsi methanolu a diethyletheru. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (800 mg, 45 %) ve formě špinavě bílé pevné látky.

^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 3,20$ (s, 6H), 7,18 (d, 1H), 8,18 (m, 2H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 3 1

2-Propoxy-5-jodnikotinová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí ze sloučeniny z preparativního postupu 40 způsobem popsaným v preparativním postupu 3.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,05$ (t, 3H), 1,85-2,0 (m, 2H), 4,5 (t, 2H), 8,5 (s, 1H), 8,6 (s, 1H).

Analýza: nalezeno C 35,16, H 3,19, N 4,46. Vypočteno pro $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{INO}_3$: C 35,19, H 3,28, N 4,56 %

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 3 2

N-[3-(Aminokarbonyl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-yl]-5-jod-2-propoxy-nikotinamid

Způsobem popsaným v preparativním postupu 13 se z 2-propoxy-5-jodnikotinové kyseliny (viz preparativní postup 31) a 4-amino-3-ethyl-1H-pyrazol-5-karboxamidu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu.

^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$): $\delta = 1,0$ (t, 3H), 1,85-2,0 (m, 2H), 2,8 (q, 2H), 4,5 (t, 2H), 8,5 (s, 1H), 8,6 (s, 1H).

LRMS (TSP) 444 (MH^+).

Preparativní postup 33

N-[5-(Aminokarbonyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazol-4-yl]-5-jod-2-propoxynikotinamid

Způsobem popsáním v preparativním postupu 13 se z 2-propoxy-5-jodnikotinové kyseliny (viz preparativní postup 31) a 4-amino-3-methyl-3-propyl-1H-pyrazol-5-karboxamidu (získaného podle EP 526 004) vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu o teplotě tání 257 až 259°C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,95 (t, 3H), 1,15 (t, 3H), 1,6-1,5 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,55 (t, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,5 (t, 2H), 5,45-5,65 (br s, 1H), 7,55-7,65 (br s, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 9,3 (s, 1H).

LRMS (ES - negativní ion) 470 (M-H), (ES - pozitivní ion) 472 (MH^+).

Analýza: nalezeno C 43,32, H 4,62, N 14,77. Vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_3$: C 43,32, H 4,71, N 14,86 %.

Preparativní postup 34

Methyl-5-[(benzyloxy)karbonylamino]-2-propoxynikotinát

Benzylchlorformiát (6,6 ml, 45,9 mmol) se za chlazení ledem přikape k titulní sloučenině z preparativního postupu 43 (9,6 g, 45,9 mmol) a uhličitanu sodnému (4,4 g, 41,4 mmol) v tetrahydrofuranu (51 ml) a vodě (38 ml). Po 5 hodinách se reakční směs zředí ethylacetátem (200 ml). Vodná fáze se oddělí a organická fáze se promyje vodou (200 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Hnědý pevný zbytek se trituruje s pentanem. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě žlutohnědé pevné látky (13,5 g, 39,3 mmol). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,0 (t, 3H), 1,9 (2H, tq), 3,85 (s, 3H), 4,35 (t, 2H), 5,2 (s, 2H), 6,5 (br s, 1H), 7,3-7,4

(m, 5H), 8,25 (2H, br s).

LRMS (TSP) 435 (MH^+).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 3 5

5-{{(Benzyloxy)karbonyl}amino}-2-propoxynikotinová kyselina

Roztok hydroxidu sodného (3,12 g, 78 mmol) ve vodě (15 ml) se přidá k míchané suspenzi titulní sloučeniny z preparativního postupu 34 (13,55 g, 39 mmol) v methanolu (140 ml). Výsledná směs se 18 hodin míchá při teplotě místnosti a poté zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí ve vodě (100 ml) okyselené koncentrovanou chlorovodíkovou na pH 5. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje vodou a vysuší. Produkt se přečistí sloupcovou chromatografií za použití směsi ethylacetátu a pentanu v poměru 4 : 1 jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (8,9 g, 27 mmol).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,0 (t, 3H), 1,8-1,95 (m, 2H), 4,45 (t, 2H), 5,2 (s, 2H), 7,3-7,4 (m, 5H), 7,95 (br s, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,5 (br s, 1H), 11,1 (br s, 1H).

LRMS (TSP) 331 (MH^+).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 3 6

Benzyl-5-({[5-(aminokarbonyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazol-4-yl]amino}karbonyl)-6-propoxy-3-pyridylkarbamát

Roztok titulní sloučeniny z preparativního postupu 35 (1,51 g, 4,6 mmol), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorfosfátu (1,74 g, 4,6 mmol) a N,N-diisopropylethylaminu (2,39 ml, 13,7 mmol) v N,N-dimethylformamidu (20 ml) se přidá k 4-amino-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazol-5-karboxamidu (přípravenému podle EP 526 004, 1,0 g, 4,6 mmol) a N,N-diisopropylethylaminu (2,39 ml, 13,7

mmol) v N,N-dimethylformamidu (10 ml). Výsledná směs se 24 hodin míchá při teplotě místnosti a poté zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu (50 ml) a ethylacetátový roztok se promyje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (5%, 50 ml). Nascentní pevná látka se odfiltruje a potvrdí jako produkt (659 mg, 1,3 mmol). Organická fáze se promyje vodou (50 ml) a vodným chloridem sodným (25 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Růžový pevný zbytek se nechá vykrystalovat z horkého ethylacetátu. Získá se další dávka titulní sloučeniny ve formě bílé pevné látky (368 mg, 0,7 mmol). Matečné louhy se přečistí sloupcovou chromatografií za použití směsi ethylacetátu a pentanu v poměru 3 : 1 jako elučního činidla. Získá se další dávka titulní sloučeniny (111 mg, 0,2 mmol). ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 0,85 (t, 3H), 0,95 (t, 3H), 1,5-1,6 (m, 2H), 1,7-1,85 (m, 2H), 2,4 (t, 2H), 3,9 (s, 3H), 4,3 (t, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,3-7,45 (m, 5H), 7,7 (br s, 1H), 8,2 (br s, 1H), 8,4 (s, 1H), 9,5 (s, 1H), 9,85 (br s, 1H). LRMS (TSP) 495 (MH^+). Analýza: nalezeno C 60,19, H 6,02, N 16,81. Vypočteno pro $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_5 \cdot 0,3 \text{ H}_2\text{O}$: C 60,06, H 6,17, N 16,81 %.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 3 7

2-Ethoxy-5-jodnikotinová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v preparativním postupu 3 z 2-ethoxynikotinové kyseliny.

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 13,2 (br s, 1H), 8,5 (d, 1H), 8,3 (d, 1H), 4,35 (q, 2H), 1,3 (t, 3H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 3 8

N-[5-(Aminokarbonyl)-3-ethyl-1H-pyrazol-4-yl]-2-ethoxy-5-jod-
-nikotinamid

Titulní sloučenina z preparativního postupu 37 (8 g, 27,3 mmol) v dichlormethanu (200 ml) se smísí s hydrátem 1-hydroxybenzotriazolu (4,43 g, 32,8 mmol), N,N-diisopropylethylaminem (14,3 ml, 77,8 mmol), hydrochloridem 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (6,27 g, 31,7 mmol) a 4-amino-3-ethyl-1H-pyrazol-5-karboxamidem (připraveným podle WO 98/49166, 3,78 g, 24 mmol). Výsledná směs se 14 hodin míchá při teplotě místnosti a poté promyje vodou. Odfiltrováním sraženiny se získá část titulní sloučeniny ve formě světle hnědé pevné látky (6,55 g, 15,3 mmol). Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, zkoncentruje a zbytek se smísí s diethyletherem. Získá se další dávka titulní sloučeniny ve formě světle hnědé pevné látky (1,65 g, 3,84 mmol).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,25 (t, 3H), 1,55 (t, 3H), 2,9 (2H, q), 2,65 (2H, q), 5,4 (br s, 1H), 6,75 (br s, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,8 (d, 1H), 10,65 (br s, 1H).

LRMS (ES - pozitivní ion) 430 (MH^+).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 3 9

N-{3-(Aminokarbonyl)-1-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-ethyl-1H-
-pyrazol-4-yl}-2-ethoxy-5-jodnikotinamid

Uhličitan cesný (3,3 g, 10,2 mmol) se přidá k míchanému roztoku titulní sloučeniny z preparativního postupu 38 (4 g, 9,3 mmol) a hydrochloridu 2-dimethylaminoethylchloridu (1,2 g, 11,2 mmol) v N,N-dimethylformamidu (50 ml). Výsledný roztok se 14 hodin míchá při 80°C a poté zkoncentruje. Zbytek se vyjme do ethylacetátu (150 ml) a vody (250 ml). Oddělená vodná fáze se extrahuje ethylacetátem (2

x 150 ml). Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým, zkoncentrují za sníženého tlaku a zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií za použití elučního gradientu dichlormethan : methanol : amoniak 98 : 2 : 0,2 až 97 : 2,5 : 0,5. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (2,23 g, 4,5 mol).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,3 (t, 3H), 1,55 (t, 3H), 2,3 (s, 6H), 2,8 (t, 2H), 2,9 (q, 2H), 4,2 (t, 2H), 4,6 (q, 2H), 5,25 (br s, 1H), 6,6 (br s, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 10,5 (s, 1H).

LRMS (TSP) 401 (MH^+)

Regioisomery je potvrdí širokopásmovými korelačními experimenty ^1H - ^{13}C (HMBC).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 4 0

2-Propoxynikotinová kyselina

Titulní sloučenina se vyrobí z n-propanolu způsobem popsaným v preparativním postupu 1 ve výtěžku 73 %.

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO + 1 kapka d_1 -trifluorooctové kyseliny): δ = 0,95 (t, 3H), 1,65-1,8 (m, 2H), 4,25 (t, 2H), 7,0 (m, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,25 (d, 1H).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 4 1

Methyl-2-propoxynikotinát

Diethylazodikarboxylát (2,2 ml, 14 mmol) se přikape k roztoku titulní sloučeniny z preparativního postupu 40 (2,30 g, 12,7 mmol), trifenylofosfinu (3,67 g, 14 mmol) a methanolu (0,60 ml, 15 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml). Reakční směs se 18 hodin míchá při teplotě místnosti a poté zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se trituruje s 20% diethyletherem v pentanu a přefiltruje. Filtrát se zkon-

centruje za sníženého tlaku a zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za použití směsi diethyletheru a pentanu v poměru 50 : 50 jako elučního činidla. Získá se titulní sloučenina (2,2 g, 11,3 mmol) ve formě světle žlutého oleje.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,07 (3H, t, (1,85 (2H, m), 3,92 (3H, s), 4,38 (2H, t), 6,93 (1H, m), 8,15 (1H, d), 8,30 (1H, d).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 4 2

Methyl-5-nitro-2-propoxynikotinát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 20 se z titulní sloučeniny z preparativního postupu 41 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve výtěžku 32 % (po překrystalování z methanolu).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,04 (3H, t), 1,84 (2H, m), 3,92 (3H, s), 4,48 (2H, t), 8,88 (1H, s), 9,14 (1H, s).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 4 3

Methyl-5-amino-2-propoxynikotinát

Způsobem popsaným v preparativním postupu 23 se ze sloučeniny z preparativního postupu 42 vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,04 (3H, t), 1,80 (2H, m), 3,40 (2H, s), 3,89 (3H, s), 4,28 (2H, t), 7,57 (1H, s), 7,80 (1H, s).

LRMS (TSP): 211 (MH)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 4 4

terc-Butyl-3-jod-1-azetidinkarboxylát

Směs terc-butyl-3-[(methylsulfonyl)oxy]-1-azetidin-karboxylátu (připraveného podle Synlett 1998, 379, 5,0 g, 19,9 mmol) a jodidu draselného (16,5 g, 99,4 mmol) v N,N-dimethylformamidu (25 ml) se 42 hodin zahřívá na 100°C, poté ochladí a rozdělí mezi vodu a ethylacetát. Vrstvy se oddělí a organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se azeotropicky predestiluje s xylenem. Surový produkt se přečistí mžikovou chromatografií za použití dichlormethanu jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (3,26 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,43 (s, 9H), 4,28 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,62 (m, 2H).

LRMS (TSP) 284 (MH)⁺

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 4 5

N-[5-(Aminokarbonyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazol-4-yl]-2-ethoxy-5-nitronikotinamid

Produkt z preparativního postupu 21 a 4-amino-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazol-5-karboxamid (připravený podle EP 526 004) se nechají reagovat způsobem popsáním v preparativním postupu 13.

Teplota tání: 251 až 253°C

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 0,9 (t, 3H), 1,38 (t, 3H), 1,5-1,7 (m, 2H), 2,5-2,55 (m, částečně zastíněný píkem DMSO) 3,9 (s, 3H), 4,5-4,65 (m, 2H), 7,3 (br s, 1H), 7,7 (br s, 1H), 8,7 (s, 1H), 9,2 (s, 1H), 9,7 (s, 1H)

LRMS (ES negativní ion) 375 (M-H)⁻.

Analýza: Nalezeno C 50,99, H 5,36, N 22,33. Vypočteno pro $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_5$: C 51,06, H 5,36, N 22,33 %.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 4 6 a

3-Ethyl-2-[2-(4-morfolinyl)ethyl]-4-nitro-1H-pyrazol-5-
-karboxamid

a

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 4 6 b

5-Ethyl-1-[2-(4-morfolinyl)ethyl]-4-nitro-1H-pyrazol-3-
-karboxamid

Titulní sloučeniny se vyrobí způsobem popsáním v
preparativních postupech 10a a 10B zapoužití hydrochloridu
4-(2-chlorethyl)morfolinu. Regiochemie se potvrdí zkouškami
nOe.

3-Ethyl-1-[2-(4-morfolinyl)ethyl]-4-nitro-1H-pyrazol-5-
-karboxamid

Teplota tání 133°C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,25 (t, 3H), 2,4-2,45 (m, 2H),
2,75 (t, 2H), 2,9 (q, 2H), 3,55-3,65 (m, 4H), 4,45 (t, 2H),
6,4 (br s, 1H), 7,6 (br s, 1H).

LRMS (TSP) 298 (MH^+).

Analýza: Nalezeno C 48,47, H 6,47, N 23,49. Vypočteno pro
 $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4$: C 48,48, H 6,44, N 23,56 %

5-ethyl-1-[2-(4-morfolinyl)ethyl]-4-nitro-1H-pyrazol-3-
-karboxamid

Teplota tání 144,9 až 147,1 °C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,25 (t, 3H), 2,4-2,5 (m, 4H),
2,8 (t, 2H), 3,0 (q, 2H), 3,55-3,65 (m, 4H), 4,2 (t, 2H),
6,0 (br s, 1H), 7,25 (br s, 1H).

LRMS (TSP) 298 (MH^+).

Analýza: Nalezeno C 48,49, H 6,47, N 23,35. Vypočteno pro
 $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4$: C 48,48, H 6,44, N 23,56 %.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 4 7

4-Amino-3-ethyl-1-[2-(4-morfolinyl)ethyl]-1H-pyrazol-5- -karboxamid

Titulní sloučenina z preparativního postupu 46a (16 g, 54 mmol) se rozpustí v ethanolu (320 ml). Vzniklý roztok se smísí s 10% palladiem na uhlíku (1,5 g). Výsledná směs se 6 hodin míchá při teplotě místnosti za tlaku vodíku 412,2 kPa, načež se z ní filtrací přes Arbocel odstraní katalyzátor. Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku na olejovitý zbytek, z něhož se po trituraci s diisopropyletherem získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě růžové pevné látky (13,18 g, 49,3 mmol).

Teplota tání 115 až 117°C

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,2 (t, 3H), 2,4-2,5 (m, 4H), 2,55 (q, 2H), 2,8 (t, 2H), 3,4 (s, 2H), 3,5-3,65 (m, 4H), 4,45 (t, 2H).

LRMS (TSP) 268 (MH^+).

Analýza: Nalezeno C 53,89, H 8,04, N 25,86. Vypočteno pro $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$: C 53,92, H 7,92, N 26,20 %.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 4 8

N-{5-(Aminokarbonyl)-3-ethyl-1-[2-(4-morfolinyl)ethyl]-1H- -pyrazol-4-yl}-5-jod-2-propoxynikotinamid

Titulní sloučenina se vyrobí způsobem popsáním v preparativním postupu 13 za použití titulních sloučenin z preparativních postupů 31 a 47.

Teplota tání 180 až 180,5°C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,05 (t, 3H), 1,25 (t, 3H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,4-2,55 (m, 4H), 2,6 Q, (2H), 2,8 (t, 2H), 3,55-3,7 (m, 4H), 4,5 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 5,6 (br s,

1H), 8,25 (br s, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 9,5 (s, 1H).

LRMS (TSP) 558 (MH⁺).

Analýza: Nalezeno C 45,05, H 5,23, N 14,59. Vypočteno pro C₂₁H₂₉N₆O₄I .0,2 H₂O: C 45,04, H 5,29, N 15,01 %.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 4 9

N-{5-(Aminokarbonyl)-3-ethyl-1-[2-(4-morfolinyl)ethyl]-1H-pyrazol-4-yl}-2-ethoxy-5-jodnikotinamid

Titulní sloučenina se vyrobí způsobem popsaným v preparativním postupu 13 za použití titulních sloučenin z preparativních postupů 31 a 47 v 88% výtěžku (4,0 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,2 (t, 3H), 1,5 (t, 3H), 2,4-2,5 (m, 4H), 2,6 (q, 2H), 2,8 (t, 2H), 3,6-3,7 (m, 4H), 4,45 (t, 2H), 4,65 (q, 2H), 5,6 (br s, 1H), 8,3 (br s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 9,55 (s, 1H).

LRMS (TSP) 544 (MH⁺).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 5 0

N-[3-(Aminokarbonyl)-1-(4-kyanobenzyl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-yl]-2-ethoxy-5-jodnikotinamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí z titulní sloučeniny z preparativního postupu 38 a 4-kyanobenzylchloridu ve výtěžku 83 % (988 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,2 (t, 3H), 1,55 (t, 3H), 2,8 (q, 2H), 3,0 (s, 3H), 3,1 (s, 3H), 4,65 (q, 2H), 5,2 (br s, 1H), 6,6 (br s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 10,45 (br s, 1H).

LRMS (TSP) 514 (MH⁺), 537 (MNa⁺).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 5 1

N-[3-(Aminokarbonyl)-5-ethyl-1-(2-pyridylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-jod-2-propoxynikotinamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí z titulní sloučeniny z preparativního postupu 31 a 4-amino-5-ethyl-1-(2-pyridylmethyl)-1H-pyrazol-3-karboxamidu (WO 9849166) způsobem popsáným v preparativním postupu 13.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,00 (m, 6H), 1,90 (m, 2H), 2,80 (q, 2H), 4,50 (t, 2H), 5,20 (s, 1H), 6,40 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,60 (asi t, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,75 (s, 1H), 10,40 (s, 1H).

LRMS (ES - pozitivní ion) 535 (MH^+), (ES - negativní ion) 533 (M-H).

Analýza: Vypočteno C 47,53, H 4,41, N 15,69. Vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}_6\text{I}$: C 47,20, H 4,34, N 15,73.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 5 2

terc-Butyl-3-(3-(aminokarbonyl)-5-ethyl-4-[(5-jod-2-propoxy-3-pyridyl)karbonyl]amino)-1H-pyrazol-1-yl)-1-azetidinkarboxylát

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí z titulní sloučeniny z preparativního postupu 33 a 44 způsobem popsáným v preparativním postupu 17c.

^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ = 0,95 (t, 3H), 1,05 (t, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,78-1,88 (m, 2H), 2,68 (q, 2H), 4,22-4,35 (m, 4H), 4,40 (t, 2H), 5,33 (t, 1H), 7,35 (bs, 1H), 7,52 (bs, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 10,10 (s, 1H).

LRMS (TSP - pozitivní ion) 373,2 (MH^+ - BOC a I)

Analýza: Nalezeno C 45,11, H 5,07, N 13,56. Vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{N}_6\text{I}$. 0,2 DCM: C 45,28, H 5,14, N 13,66.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 5 3

terc-Butyl-4-(3-(aminokarbonyl)-5-ethyl-4-[(5-jod-2-propoxy-3-pyridyl)karbonyl]amino)-1H-pyrazol-1-yl)-1-piperidin-karboxylát

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí z titulní sloučeniny z preparativního postupu 32 způsobem popsáním v preparativním postupu 17b ve výtěžku 52 % (10,3 g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,00 (t, 3H), 1,10 (t, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,85-1,95 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 2,84 (m, 4H), 4,10-4,30 (m, 3H), 4,50 (t, 2H), 5,10 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,30 (s, 1H).

LRMS (TSP - pozitivní ion) 628 (MH^+).

Analýza: Nalezeno C 47,55, H 5,71, N 13,07. Vypočteno pro $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{N}_6 \cdot 0,3 \text{ H}_2\text{O}$, C 47,52, H 5,68, N 13,30.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 5 4 a

1-(Cyklopropylmethyl)-3-ethyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-karboxamid

a

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 5 4 b

1-(Cyklopropylmethyl)-5-ethyl-4-nitro-1H-pyrazol-3-karboxamid

Suspenze 3-ethyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-karboxamid (připravený podle WO98/49166) (40,0 g, 217 mmol) v suchém dimethylformamidu (300 ml) se smísí s uhličitanem cesným (77,8 g, 239 mmol). Ke vzniklé směsi se v jedné dávce přidá cyklopropylmethylbromid (22,9 ml, 239 mmol). Výsledná suspenze se 6 hodin míchá při teplotě místnosti a poté zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozdělí mezi ethylacetát (200 ml) a vodu (200 ml). Nerozpustná látka se

odfiltruje a rozdělí mezi vodu (200 ml) a methylenchlorid (200 ml). Nerozpuštěná pevná látka se odfiltruje. Spojené organické roztoky se promyjí vodným chloridem sodným (100 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují na pevný zbytek (asi 40 g). Krystalizací této surové směsi se získají dva regioisomery. Lipofilnější složka ($R_f = 0,27$, methylenchlorid : methanol, 98 : 2) se nechá vykristalovat ze směsi methylenchloridu (50 ml) a diisopropyletheru (200 ml). Získá se 1-(cyklopropylmethyl)-3-ethyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-karboxamid (12 g, 50 mmol). Krystalizací matečného louhu z acetonitrilu se získá polárnější složka ($R_f = 0,19$, methylenchlorid : methanol, 98 : 2), která se zkouškami nOe potvrdí jako 1-(cyklopropylmethyl)-5-ethyl-4-nitro-1H-pyrazol-3-karboxamid. Matečný loup obsahuje další látku ve formě směsi regioisomerů (20 g, 84 mmol).

1-(cyklopropylmethyl)-3-ethyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-karboxamid
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0,38-0,42$ (m, 2H), $0,5-0,6$ (m, 2H), $1,2$ (t, 3H), $1,3$ (m, 1H), $2,9$ (q, 2H), $4,2$ (d, 2H), $6,0$ (br s, 1H), $7,15$ (br s, 1H).

LRMS (TSP) 239 (MH^+).

Analýza: Nalezeno C 50,38, H 5,93, N 23,12. Vypočteno pro $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$: C 50,42, H 5,92, N 23,52 %.

1-(cyklopropylmethyl)-5-ethyl-4-nitro-1H-pyrazol-3-karboxamid
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0,35-0,41$ (m, 2H), $0,6-0,65$ (m, 2H), $1,25$ (t, 3H), $1,2-1,3$ (m, 1H), $2,95$ (q, 1H), $4,0$ (d, 2H), $5,85$ (br s, 1H), $7,2$ (br s, 1H).

LRMS (TSP) 239 (MH^+).

Analýza: Nalezeno C 50,30, H 5,90, N 23,39. Vypočteno pro $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$: C 50,41, H 5,92, N 23,52 %.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 5 5

4-Amino-1-(cyklopropylmethyl)-5-ethyl-1H-pyrazol-3-karboxamid

Způsobem popsaným v preparativním postupu 11 se za použití 1-(cyklopropylmethyl)-5-ethyl-4-nitro-1H-pyrazol-3-karboxamidu (z preparativního postupu 54b) vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve výtěžku 92 % (7,7 g).

Teplota tání: 143 až 145 °C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,35-0,42 (m, 4H), 1,18 (t, 3H), 1,25-1,35 (m, 1H), 2,55 (q, 2H), 2,8 (br s, 2H), 4,33 (s, 1H), 4,36 (s, 1H).

LRMS (TSP) 209 (MH^+).

Analýza: Nalezeno C 57,58, H 7,78, N 26,76. Vypočteno pro $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$: C 57,67, H 7,74, N 26,91 %.

Preparativní postup 56

5-Acetyl-2-ethoxynikotinová kyselina

Octan palladnatý (919 mg, 4,08 mmol), butylvinylether (18,9 ml, 146,5 mmol) a tri-*o*-tolylfosfin (2,50 g, 8,16 mmol) se přidají k míchanému roztoku titulní sloučeniny preparativního postupu 37 (15,0 g, 51,2 mmol) a triethylaminu (10,5 ml, 81,9 mmol) v acetonitrilu (150 ml). Výsledná směs se 3 hodiny pod atmosférou dusíku zahřívá ke zpětnému toku, poté 16 hodin míchá při teplotě místnosti, načež se z ní za sníženého tlaku odstraní rozpouštědlo. Zbytek se vyjme do 6M kyseliny chlorovodíkové (80 ml) a 40 minut míchá při teplotě místnosti. Vzniklá směs se zředí vodou a ethylacetátem, přefiltruje přes Arbocel a organická vrstva se oddělí. Vodná fáze se extrahuje ethylacetátem (3 x 200 ml). Spojené organické roztoky se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Surový produkt se vyjme do hydrogenuhličitanu sodného (nasyceného vodného roztoku, 500 ml) a ethylacetátu (200 ml). Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se promyje dichlormethanem (200 ml), okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH 1 a extrahuje ethylacetátem (5 x 200 ml). Spojené extrakty

se promyje vodným roztokem chloridu sodného (200 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Surový produkt se přečistí sloupcovou chromatografií za spoužití směsi ethylacetátu, methanolu a kyseliny octové v poměru 99 : 1 : 0,25 jako elučního činidla a poté překrystalováním z horkého diisopropyletheru. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě žluté pevné látky (3,91 g, 18,9 mmol).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,60 (t, 3H), 2,60 (s, 3H), 4,80 (q, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,96 (s, 1H).

LRMS (ES - negativní ion) 208 (MH^+)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 5 7

Methyl-2-ethoxy-5-jodnikotinát

Koncentrovaná kyselina sírová (2 ml) se přidá k míchané suspenzi titulní sloučeniny z preparativního postupu 37 (40 g, 137 mmol) v methanolu (250 ml). Výsledná směs se 2 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, přidá se k ní další alikvot kyseliny sírové (1 ml) a směs se další 2 hodiny zahřívá ke zpětnému toku. Poté se nechá 16 hodin stát při -18°C .

Špinavě bílá sraženina se odfiltruje, promyje methanolem a rozpustí v ethylacetátu (500 ml). Ethylacetátový roztok se promyje nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným (200 ml). Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě špinavě bílé pevné látky (34 g, 111 mmol). Teplota tání 67 až 69°C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,41 (t, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,43 (q, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,44 (s, 1H).

LRMS (TSP - pozitivní) 308 (MH^+)

Analýza: Nalezeno C 35,06, H 3,18, N 4,45. Vypočteno pro $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3\text{NI}$: C 35,20, H 3,28, N 4,56.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 5 8

Methyl-5-acetyl-2-ethoxynikotinát

Octan palladnatý (877 mg, 3,90 mmol), butylvinylether (19,8 ml, 0,15 mol) a tri-*o*-tolylfosfin (2,37 g, 7,81 mmol) se přidají k míchanému roztoku titulní sloučeniny z preparativního postupu 57 (15,0 g, 48,8 mmol) a triethylaminu (10,9 ml, 78,1 mmol) v acetonitrilu (150 ml). Vzniklá směs se 1,5 hodiny pod atmosférou dusíku zahřívá ke zpětnému toku, načež se z ní za sníženého tlaku odstraní rozpouštědlo. Zbytek se vyjme do 6M kyseliny chlorovodíkové (60 ml). Vzniklá směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, zředí vodou a vodná směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 250 ml). Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Hnědý zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití methylenchloridu jako elučního činidla. Špinavě bílý pevný produkt se překrystaluje z diisopropyletheru. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě světle hnědých jehliček (5,3 g, 23,7 mmol).

Teplota tání: 111 až 112°C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,41 (t, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,54 (q, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,83 (s, 1H).

LRMS (TSP - pozitivní) 224 (MH^+)

Analýza: Nalezeno C 59,11, H 5,80, N 6,22. Vypočteno pro $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}$: C 59,19, H 5,87, N 6,27.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 5 9

5-Acetyl-2-ethoxynikotinová kyselina

K roztoku titulní sloučeniny z preparativního postupu 58 (7,15 g, 32,0 mmol) v dioxanu (50 ml) se přidá roztok hydroxidu sodného (2,56 g, 64,1 mmol) ve vodě (10 ml). Vý-

sledná směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti a poté zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozdělí mezi ethylacetát (100 ml) a vodu (100 ml). Vodná vrstva se oddělí, okyselí 2M kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje ethylacetátem (3 x 100 ml). Spojené organické extrakty se promyjí vodným roztokem chloridu sodného (100 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě žluté pevné látky (6 g, 28,6 mmol).

Teplota tání: 117 až 118°C

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,54 (t, 3H), 2,62 (s, 3H), 4,78 (q, 2H), 8,95 (br s, 2H).

LRMS (ES - negativní) 208 (MH^-)

Analýza: Nalezeno C 57,32, H 5,43, N 6,53. Vypočteno pro $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}$: C 57,41, H 5,30, N 6,70.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 6 0

5-Acetyl-N-[3-(aminokarbonyl)-1-(cyklopropylmethyl)-5-ethyl-
-1H-pyrazol-4-yl]-2-ethoxynikotinamid

Roztok titulní sloučeniny z preparativního postupu 56 (800 mg, 3,82 mmol) a O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorfosfátu (1,59 g, 4,40 mmol) v dimethylformamidu (30 ml) se přidá k roztoku titulní sloučeniny z preparativního postupu 55 (796 mg, 3,82 mmol) a diisopropylethylaminu (3,33 ml, 19,1 mmol) v dimethylformamidu (15 ml). Po 1 hodině se ze směsi za sníženého tlaku odstraní dimethylformamid a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát (200 ml) a vodu (200 ml). Organická vrstva se oddělí, promyje nasyceným vodným hydrogenuhlíčitanem sodným (100 ml) a 1M vodnou kyselinou chlorovodíkovou (100 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje za sníženého tlaku. Běžový pevný zbytek se překrystaluje z isopropylalkoholu. Získá se

sloučenina uvedená v nadpisu ve formě světle hnědé pevné látky (1,1 g, 2,75 mmol).

Teplota tání 238 až 240°C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,39 (m, 2H), 0,60 (m, 2H), 1,18 (t, 3H), 1,26 (m, 1H), 1,53 (t, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,92 (q, 2H), 4,74 (q, 2H), 5,26 (br s, 1H), 6,64 (br s, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 10,40 (br s, 1H).

LRMS (ES - pozitivní) 400 (MH^+)

Analýza: Nalezeno C 59,34, H 6,41, N 16,80. Vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}_5 \cdot 0,3 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0,2 \text{ IPA}$: C 59,35, H 6,58, N 16,80.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 6 1

5-Acetyl-N-[3-(aminokarbonyl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-yl]-2-ethoxynikotinamid

Roztok titulní sloučeniny z preparativního postupu 59 (5,70 g, 27,3 mmol) a O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorfosfátu (10,9 g, 28,6 mmol) v methylenchloridu (100 ml) se přidá k roztoku 4-amino-3-ethyl-1H-pyrazol-5-karboxamidu (připraveného podle WO 98/49166) (4,20 g, 27,3 mmol) a diisopropylethylaminu (23,7 ml, 136,2 mmol) v methylenchloridu (115 ml). Po 1 hodině se vzniklá směs zředí vodným chloridem sodným (100 ml) a promyje nasyceným vodným hydrogenuhlíčanem sodným (100 ml) a poté 2M kyselinou chlorovodíkovou (100 ml). Každá vodná vrstva se reextrahuje dichlormethanem (100 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí vodným chloridem sodným (100 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Analytický vzorek titulní sloučeniny se získá triturací s ethylacetátem a následným překrystalováním z ethanolu. Zbývající část produktu se přečistí mžikovou chromatografií za použití směsi methylenchloridu a methanolu v poměru 95 : 5 jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (hmotnost celkem 7,8 g, 22,5 mmol).

Teplota tání: 217 až 219°C

^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ = 1,12 (t, 3H), 1,42 (t, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,73 (q, 2H), 4,61 (q, 2H), 7,26 (bs, 1H), 7,48 (bs, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 10,52 (bs, 1H), 12,93 (bs, 1H).

LRMS (TSP - pozitivní) 346,2 (MH^+)

Analýza: Nalezeno C 55,45, H 5,64, N 19,91. Vypočteno pro $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}_5$: C 55,65, H 5,55, N 20,28.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 6 2

terc-Butyl-4-[4-[[5-acetyl-2-ethoxy-3-pyridyl)karbonyl]-amino]-3-(aminokarbonyl)-5-ethyl-1H-pyrazol-1-yl]-1-piperidinkarboxylát

Titulní sloučenina z preparativního postupu 61 (4,32 g, 12,5 mmol) a uhličitan cesný (4,90 g, 15,0 mmol) se rozpustí v dimethylformamidu (60 ml). Ke vzniklému roztoku se v jedné dávce přidá 1-(terc-butoxykarbonyl)-4-piperidylmethansulfonát (Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9, 1285 (4,20 g, 15,0 mmol). Reakční směs se 6 hodin pod atmosférou dusíku míchá při 100°C, přidá se k ní další 1-(terc-butoxykarbonyl)-4-piperidylmethansulfonát (1,75 g, 6,26 mmol) a uhličitan cesný (2,00 g, 6,62 mmol). Reakční směs se dalších 16 hodin zahřívá na 60°C a poté zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozdělí mezi ethylacetát (200 ml) a vodu (200 ml). Ke směsi se přidá vodný chlorid sodný (50 ml). Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje dalším ethylacetátem (2 x 100 ml). Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Surový produkt se přečistí sloupcovou chromatografií za použití nejprve směsi methylenchloridu a methanolu v poměru 98 : 2 a poté směsi pentanu a ethylacetátu v poměru 98 : 2 jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (3,8 g, 7,19 mmol).

Teplota tání: 197 až 202°C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,24 (t, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,58 (t, 3H), 1,92 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,93 (q, 2H), 4,22 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 4,78 (q, 2H), 5,26 (bs, 1H), 6,66 (bs, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 10,49 (bs, 1H).

LRMS (ES - pozitivní) 529 (MH^+)

Analýza: Nalezeno C 58,04, H 6,85, N 15,39. Vypočteno pro $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{N}_6 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$: C 58,09, H 6,94, N 15,63.

Preparativní postup 63

5-Acetyl-N-{5-(aminokarbonyl)-3-ethyl-1-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl}-2-ethoxynikotinamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v preparativním postupu 13 za použití 4-amino-3-ethyl-1-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methyl]-1H-pyrazol-5-karboxamidu (připraveného podle WO 9954333) a titulní sloučenin z preparativního postupu 59.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,25 (m, 6H), 2,60 (s, 3H), 2,70 (q, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,80 (q, 2H), 5,60 (s, 2H), 5,80 (br s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,80 (br s, 1H), 10,20 (s, 1H).

LRMS (ES - pozitivní) 440 (MH^+), (ES - negativní) 438 (ES^-)

Preparativní postup 64

4-[[1-(5-Jod-2-isobutoxy-3-pyridyl)vinyl]amino]-1-methyl-5-propyl-1H-pyrazol-3-karboxamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v preparativním postupu 13 za použití produktu z preparativních postupů 3 a 9.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,9 (3H, t), 1,0 (6H, t),

1,5-1,65 (2H, m), 2,2-2,45 (1H, m), 2,82 (2H, t), 3,85 (3H, s), 4,35 (2H, d), 5,2 (1H, br s), 6,6 (1H, br s), 8,4 (1H, d), 8,75 (1H, d), 10,2 (1H, br s).

LRMS (TSP) 486 (MH^+).

Syntéza sloučenina obecného vzorce IA a IB

P ř í k l a d 1

5-(2-Butoxy-5-jod-3-pyridyl)-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-
-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on

Hexamethyldisilazid draselný (46 mg, 0,23 mmol) se přidá k N-[3-(aminokarbonyl)-5-ethyl-1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-butoxy-5-jodnikotinamidu (z preparativního postupu 13) (100 mg, 0,19 mmol) v odplyněném n-butanolu (2 ml). Výsledný roztok se míchá pod atmosférou dusíku.

Reakční směs se 9 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí a za sníženého tlaku se z ní odstraní butanol. Zbytek se rozdělí mezi dichlormethan a 1M kyselinu chlorovodíkovou.

Organická fáze se oddělí a promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Bílý pevný zbytek se trituruje s ethylacetátem. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (40 mg, 42 %) ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,00 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 3,05 (q, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,90 (t, 2H), 4,40 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 8,40 (s, 1H), 10,70 (s, 1H).

LRMS (TSP): 498,1 (MH^+).

P ř í k l a d 2

Methyl-6-butoxy-5-[3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]nikotinát

5-(2-Butoxy-5-jod-3-pyridyl)-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on (z příkladu 1) (100 mg, 0,20 mmol), octan palladnatý (31,6 mg, 0,141 mmol), 1,2-bis(difenylfosfino)propan (37 mg, 0,09 mmol) a triethylamin (0,22 ml, 1,56 mmol) se přidá k methanolu (5 ml) a dimethylsulfoxidu (0,7 ml). Reakční směs se 14 hodin míchá pod atmosférou oxidu uhelnatého (482,6 kPa) při 75°C, poté přefiltruje přes celit a z filtrátu se za sníženého tlaku odstraní rozpouštědlo. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za použití elučního gradientu dichlormethan až 2% methanol v dichlormethanu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (89 mg, 100 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,00 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 3,05 (q, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,90 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 4,40 (t, 2H), 4,60 (t, 2H), 8,85 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 10,60 (s, 1H).

LRMS (TSP): 430,2 (MH^+).

P ř í k l a d 3

6-Butoxy-5-[3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]nikotinová kyselina

Hydroxid sodný (2M, 0,52 ml) se přidá k roztoku methyl-6-butoxy-5-[3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]nikotínátu (z příkladu 2) (226 mg, 0,53 mmol) v dioxanu. Výsledný roztok se 14 hodin míchá. Hodnota pH reakční směsi se 1M kyselinou chlorovodíkovou upraví na 2 až 3 a směs se zkoncentruje do sucha. K pevnému zbytku se přidá horký ethanol a výsledná suspenze se přefiltruje. Ethanolický roztok se zkoncentruje a pevný zbytek se promyje dichlormethanem. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (156 mg, 72 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,00 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 3,10 (q, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,90

(t, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,65 (t, 2H), 8,95 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 10,90 (s, 1H).

LRMS (TSP): 416,5 (MH^+).

P ř í k l a d 4

5-[2-Butoxy-5-(hydroxymethyl)-3-pyridyl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Karbonyldiimidazol (47 mg, 0,24 mmol) se pod atmosférou dusíku přidá k míchanému roztoku 6-butoxy-5-[3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-5-yl]nikotinové kyseliny (z příkladu 3) (100 mg, 0,24 mmol) v tetrahydrofuranu (3 ml). Výsledná směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, přidá se k ní dalších 20 mg karbonyldiimidazolu a v míchání se pokračuje další 1 hodinu. Reakční směs se poté ochladí na 0°C a přidá se k ní voda (0,3 ml) a poté tetrahydroboritan sodný (27,4 mg, 0,72 mmol). V míchání se pokračuje další 1 hodinu. Reakční směs se rozloží vodou a vodná směs se extrahuje z 2M kyseliny chlorovodíkové ethylacetátem. Organické frakce se promyjí vodným chloridem sodným, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Surový produkt se přečistí mžikovou chromatografií za použití elučního gradientu dichlormethan až 5% methanol v dichlormethanu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (20 mg, 21 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,00 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,20 (br s, 1H), 3,05 (q, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,90 (t, 2H), 4,40 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,75 (s, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 10,80 (s, 1H).

LRMS (TSP): 402,4 (MH^+).

Analýza: Nalezeno C 59,06, H 6,79, N 17,01. $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4 \cdot 0,3 \text{H}_2\text{O}$ vypočteno C 59,04, H 6,84, N 17,21.

P ř í k l a d 5

6-Butoxy-5-[3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-N-methoxy-N-methylnikotinamid

6-Butoxy-5-[3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]nikotinová kyselina (z příkladu 3) (200 mg, 0,48 mmol) se rozpustí v dichlormethanu. K dichlormethanovému roztoku se přidá hydrát 1-hydroxybenzotriazolu (78 mg, 0,58 mmol) a hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (120 mg, 0,58 mmol) a poté diisopropylethylamin (0,34 ml, 1,95 mmol). Ke vzniklé směsi se přidá hydrochlorid N,O-dimethylhydroxylaminu (56,3 mg, 0,58 mmol). Reakční směs se 14 hodin míchá při teplotě místnosti, načež se k ní znovu přidá 0,29 mmol hydrátu 1-hydroxybenzotriazolu a hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu. Reakční směs se míchá další 3 hodiny, zředí dalším dichlormethanem, promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití elučního gradientu dichlormethan až 5% methanol v dichlormethanu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (178 mg, 81 %).

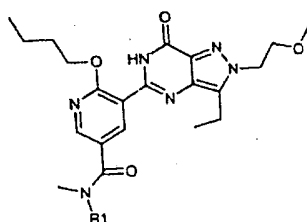
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,00 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 3,05 (q, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,90 (t, 2H), 4,40 (t, 2H), 4,60 (t, 2H), 8,65 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 10,75 (s, 1H).

LRMS (TSP): 459,7 (MH^+).

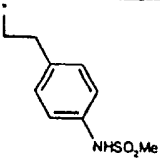
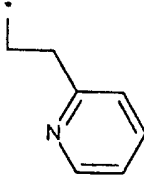
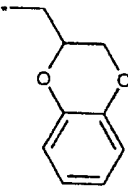
Analýza: Nalezeno C 57,80, H 6,56, N 18,02. $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_5$ vypočteno C 57,63, H 6,59, N 18,33.

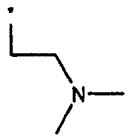
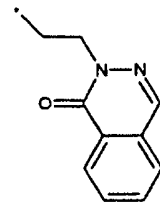
P ř í k l a d y 6 a ž 10

Sloučeniny obecného vzorce



se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 5 ze sloučeniny z příkladu 3 a vhodného aminu.

Příklad	R1	LRMS (MH) ⁺	¹ H NMR
6 ¹		626,7	(300 MHz, CDCl ₃) δ: 1,00 (t, 3H), 1,40 (m, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,80-3,20 (m, 10H), 3,30 (s, 3H), 3,40-3,80 (m, 2H), 3,85 (t, 2H), 4,40 (t, 2H), 4,60 (t, 2H), 6,80-9,80 (m, 7H), 10,80 (s, 1H).
7 ²		534,5	(300 MHz, CDCl ₃) δ: 1,00 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 3,00 (q, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,90 (m, 2H), 4,40 (t, 2H), 4,60 (t, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,25 (m, 2H), 8,80 (m, 2H).
8 ³		577,7	(300 MHz, CDCl ₃) δ: 1,00 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 3,00 (q, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,80 (t, 2H), 4,10 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,45 (m, 3H), 4,60 (t, 2H), 6,95 (m, 4H), 8,40 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 10,75 (s, 1H).

9 ⁴		500,5	(300 MHz, CDCl ₃) δ: 1,00 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,05 (q, 2H), 3,0-3,1 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,90 (m, 2H), 4,40 (t, 2H), 4,60 (t, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 12,0 (br s, 1H).
10 ⁵		601,7	(300 MHz, CDCl ₃) δ: 1,00 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 2,60 (br s, 2H), 2,90-3,30 m, 4H), 3,30 (s, 3H), 3,90-4,10 (m, 4H), 4,40 (t, 2H), 4,60 (br s, 3H), 7,40-8,30 (m, 5H), 8,40 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 10,75 (br s, 1H).

- 1 = jako aminu se použi je N-(4-[2-(methylanino)ethyl]fenyl)-methansulfonamidu (EP 245 997)
- 2 = jako aminu se použi je 2-(2-methylaninoethyl)pyridinu
- 3 = jako aminu se použi je 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl-N-methylmethanaminu (Gazz. Chim. Ital. 83, 1953, 144, 148)
- 4 = jako aminu se použi je N,N,N'-trimethylethylendiaminu
- 5 = jako aminu se použi je 2-[2-(methylanino)ethyl]-1-(2H)-ftalazinonu (EP 242 173)

P ř í k l a d 1 1

5-(2-Butoxy-5-[3-(trifluormethyl)fenyl]-3-pyridyl)-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

5-(2-Butoxy-5-jod-3-pyridyl)-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (z pří-

kladu 1) (140 mg, 0,28 mmol), uhličitan draselný (78 mg, 0,56 mmol) a 3-trifluormethylboronová kyselina (60 mg, 0,34 mmol) se míchají ve vodném dioxanu pod atmosférou dusíku. Směs se na několik minut ponoří do olejové lázně přehřáté na 120°C a přidá se k ní tetrakis(trifenyfosfin)palladium (34 mg, 0,028 mmol). Reakční směs se 2 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, poté ochladí a zkoncentruje. Zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodu a přefiltruje přes vrstvu Arbocelu, čímž se odstraní zbytkové palladium. Organická vrstva se oddělí, promyje roztokem hydrogenuhličitanu sodného a poté roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Po překrystalování z ethylacetátu se získá sloučenina uvedená v nadpisu (101 mg, 70 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,00 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,60 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 3,05 (q, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,90 (t, 2H), 4,45 (t, 2H), 4,65 (t, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 10,85 (s, 1H). LRMS (ES): 516,1 (MH^+). Analýza: Nalezeno C 60,21, H 5,43, N 13,48. $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_5\text{F}_3$ vypočteno C 60,57, H 5,47, N 13,58.

P ř í k l a d 1 2

5-[2-Butoxy-5-(2-furyl)-3-pyridyl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Tetrakis(trifenyfosfin)palladium (46,5 mg, 0,04 mmol) se přidá k míchané směsi uhličitanu draselného (55 mg, 0,40 mmol), 2-furylboronové kyseliny (54 mg, 0,48 mmol) a titulní sloučeniny z příkladu 1 (200 mg, 0,40 mmol) v odplyněné směsi dioxanu a vody (10 ml, 4 : 1). Vzniklá směs se 2 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, ochladí a za sníženého tlaku se z ní odstraní rozpouštědlo. Zbytek se trituruje s ethylacetátem. Oranžový pevný zbytek se přečistí mžikovou

chromatografií na sloupci za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 50 : 1 jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě krémově zbarvené pevné látky (121 mg, 58 %).

Teplota tání 154 až 155°C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,00 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 3,05 (q, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,90 (t, 2H), 4,40 (t, 2H), 4,60 (t, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 10,80 (s, 1H).

LRMS (ES): 438,1 (MH^+).

P ř í k l a d 1 3

5-(2-Butoxy-5-[2-pyridyl]-3-pyridyl)-3-ethyl-2-(2-methoxy-ethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

2-Tributylcínpyridin (192 mg, 0,52 mmol), chlorid lithný (170 mg, 4,00 mmol) jodid mědný (11,5 mg, 0,06 mmol), tetrakis(trifenylfosfin)palladium (46,5 mg, 0,04 mmol) a titulní sloučenina z příkladu 1 (200 mg, 0,40 mmol) se míchají v dioxanu (10 ml) pod atmosférou dusíku. Výsledná směs se 3,5 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, nechá zchladnout a za sníženého tlaku se z ní odstraní rozpouštědlo. Zbytek se vyjme do ethylacetátu a ethylacetátový roztok se 10 minut intenzivně třepe s 5% vodným roztokem fluoridu draselného. Vzniklá směs se přefiltruje přes Arbocel. Organická vrstva se oddělí, promyje 5% vodným roztokem fluoridu draselného, nasyceným hydrogenuhličitanem sodným a vodným chloridem sodným. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Pevný zbytek se částečně přečistí triturací s chladným ethylacetátem. Produkt se dále přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 5 : 1 jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (52 mg, 29 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,00 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 3,10 (q, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,90 (t, 2H), 4,45 (t, 2H), 4,60 (t, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 8,75 (d, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 10,80 (s, 1H).

LRMS (Es): 449,2 (MH^+).

P ř í k l a d 1 4 (preparativní)

5-(2-Butoxy-5-trimethylsilylethynyl-3-pyridyl)-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Titulní sloučenina z příkladu 1 (127 mg, 0,25 mmol) se suspenduje v triethylaminu (2 ml) a trimethylsilylacetylenu (38 mg, 0,39 mmol) a acetonitrilu (2 ml, za účelem pokusu rozpustit reaktanty). Ke směsi se přidá chlorid bis(trifenylfosfin)palladnatý (5 mg, 0,006 mmol) a jodid měďný (1,2 mg, 0,006 mmol). Reakční směs se míchá a po 1 hodině se k ní přidá další dávka trimethylsilylacetylenu (19 mg, 0,19 mmol). Reakční směs se míchá další 2 hodiny, načež se z ní odpaří rozpouštědlo. Zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se promyje vodným chloridem sodným, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Hnědý pěnovitý zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití elučního gradientu 100% dichlormethan až 99% dichlomrethanu v methanolu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě světle hnědé pevné látky (108 mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,25 (s, 9H), 1,00 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 3,10 (q, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,90 (t, 2H), 4,40 (t, 2H), 4,60 (t, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 10,70 (s, 1H).

LRMS (TSP): 468,3 (MH^+).

P ř í k l a d 1 5

5-(2-Butoxy-5-ethynyl-3-pyridyl)-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-
-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Fluorid draselný (22 mg, 0,38 mmol) se při 0°C přidá k míchanému roztoku titulní sloučeniny z příkladu 14 (90 mg, 0,19 mmol) ve vodném N,N-dimethylformamidu (2 ml N,N-dimethylformamidu/0,2 ml vody). Po 10 minutách se reakční směs nechá zahřát na teplotu místnosti, poté 2 hodiny míchá a zředí ethylacetátem. Ethylacetátová směs se promyje vodou, 1M kyselinou chlorovodíkovou (3x) a vodným chloridem sodným. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (75 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,00 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 3,05 (q, 2H), 3,20 (s, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,85 (t, 2H), 4,40 (t, 2H), 4,60 (t, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 10,70 (s, 1H).

LRMS (TSP): 396,3 (MH^+).

P ř í k l a d 1 6

5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridyl)-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-
-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-8-on

Titulní sloučenina z příkladu 15 (2,4 g, 6 mmol) a síran rtuťnatý (100 mg, 0,34 mmol) se smísí ve směsi 1M kyseliny sírové a acetonu (35 ml). Po 2 hodinách se ke směsi přidá další dávka síranu rtuťnatého (100 mg), který se přidá ještě potřetí (100 mg v 5 ml 1M kyseliny sírové) o 2 hodiny později. Surová reakční směs se zkoncentruje a černý zbytek se rozdělí mezi dichlormethan a vodu. Organická fáze se oddělí a promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem

hořečnatým a odpaří. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití elučního gradientu 30% ethylacetát : pentan až 100% ethylacetát. Získá se 780 mg produktu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,00 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 3,10 (q, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,90 (t, 2H), 4,45 (t, 2H), 4,65 (t, 2H), 8,80 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 10,60 (s, 1H).

LRMS (TSP): 414,3 (MH^+).

P ř í k l a d 1 7

5-[5-Acetyl-2-(2-methoxy-1-methylethoxy)-3-pyridyl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridyl)-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-8-on (z příkladu 16) (150 mg, 0,36 mmol) se rozpustí v 1-methoxypropan-2-olu (3 ml). Vzniklý roztok se 5 minut zahřívá ke zpětnému toku, aby se odplynil, poté ochladí a přidá se k němu hexamethyldisilazid draselný (360 mg, 1,80 mmol). Roztok se znovu 8 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí a odpaří do sucha. Hodnota pH zbytku se za použití 1M kyseliny chlorovodíkové upraví na 8 a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se oddělí a promyje vodným chloridem sodným, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Surový produkt se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití elučního gradientu 100% dichlormethan : 0,5% amoniak až 99% dichlormethan : 1% methanol : 0,5% amoniak. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (45 mg, 29 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,40 (t, 3H), 1,50 (d, 3H), 2,60 (s, 3H), 3,10 (q, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,60-3,80 (m, 2H), 3,90 (t, 2H), 4,40 (t, 2H), 5,60 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,80 (s, 1H).

LRMS (TSP): 430,3 (MH^+).

P ř í k l a d 1 8

5-(2-Butoxy-5-[3-(dimethylamino)propanoyl]-3-pyridyl)-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-7-on

Hydrochlorid dimethylaminu (280 mg, 31 mmol) se přidá k formaldehydu (72 mg, 2 ml 37 až 41% vodného roztoku). Vzniklá směs se sonikuje, dokud se bílá pevná látka nerozpustí. Po 30 minutách se ke vzniklému roztoku přidá acetanhydrid (1,2 ml). Výsledná směs se zahřívá ve vodní lázni, dokud nevznikne čirý roztok. Část tohoto roztoku (0,16 ml) se přidá k 5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridyl)-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-8-onu (z příkladu 16) (100 mg, 0,24 mmol). Získaný roztok se zahřívá ve vodní lázni a po 1 hodině ochladí a extrahuje z nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného ethylacetátem. Organická vrstva se promyje další dávkou roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a poté vodným chloridem sodným, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití elučního gradientu 100% dichlormethan až 10% methanol v dichlormethanu. Získá se 50 mg produktu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,00 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,35 (s, 6H), 2,80 (t, 2H), 3,10 (q, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,90 (t, 2H), 4,45 (t, 2H), 4,65 (t, 2H), 8,80 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 10,60 (s, 1H).

LRMS (TSP): 471,3 (MH^+).

P ř í k l a d 19

5-(2-Butoxy-5-[3-(4-ethyl-1-piperazinyl)propanoyl]-3-pyridyl)-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 18.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,00 (t, 3H), 1,10 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,40 (q, 2H), 2,40-2,70 (m, 8H), 2,85 (t, 2H), 3,10 (q, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,90 (t, 2H), 4,40 (t, 2H), 4,70 (t, 2H), 8,80 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 10,60 (s, 1H).

LRMS (TSP): 540,1 (MH^+).

P ř í k l a d 20

5-(2-Butoxy-5-jod-3-pyridyl)-3-ethyl-1-(2-methoxyethyl)-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí ze sloučeniny z preparativního postupu 15 způsobem popsaným v příkladu 1.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,05 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 3,00 (q, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,85 (t, 2H), 4,60 (t, 2H), 4,80 (t, 2H), 8,40 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 10,95 (s, 1H).

LRMS (TSP): 497,8 (MH^+).

P ř í k l a d 20 a (preparativní)

5-(2-Butoxy-5-trimethylsilylethynyl-3-pyridyl)-3-ethyl-1-(2-methoxyethyl)-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí ze sloučeniny z příkladu 20 způsobem popsaným v příkladu 14.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,25 (s, 9H), 1,00 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 3,00 (q, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,85 (t, 2H), 4,60 (t, 2H), 4,80 (t, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 11,00 (s, 1H).

LRMS (TSP): 467,5 (MH^+).

P ř í k l a d 2 0 b

5-(2-Butoxy-5-ethynyl-3-pyridyl)-3-ethyl-1-(2-methoxyethyl)-
-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 15 za použití titulní sloučeniny z příkladu 20a.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,00 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 3,00 (q, 2H), 3,20 (s, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,80 (t, 2H), 4,60 (t, 2H), 4,80 (t, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 11,00 (s, 1H).

LRMS (TSP): 396,4 (MH^+).

P ř í k l a d 2 1

5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridyl)-3-ethyl-1-(2-methoxyethyl)-
-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 16 za použití titulní sloučeniny z příkladu 20.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,00 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 3,00 (q, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,80 (t, 2H), 4,60 (t, 2H), 4,75 (t, 2H), 8,80 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 10,90 (s, 1H).

LRMS (TSP): 413,9 (MH^+).

P ř í k l a d 2 2

5-(5-Jod-2-isobutoxy-3-pyridyl)-2-methyl-3-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 1 za použití titulní sloučeniny z příkladu 14.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,05 (t, 3H), 1,10 (d, 6H), 1,80 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 3,00 (t, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,80 (d, 2H), 8,40 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 10,70 (s, 1H).

LRMS (TSP): 468,1 (MH^+).

P ř í k l a d 2 3

Methyl-6-isobutoxy-5-(2-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-2H-pyrazolo-[4,3-d]pyrimidin-5-yl)nikotinát

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 2 za použití titulní sloučeniny z příkladu 22.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,05 (t, 3H), 1,15 (d, 6H), 1,80 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 3,00 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 4,40 (d, 2H), 8,80 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 10,65 (s, 1H).

LRMS (TSP): 400,1 (MH^+).

P ř í k l a d 2 4

6-Isobutoxy-5-(2-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)nikotinová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 3 za použití titulní sloučeniny z příkladu 23.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,05 (t, 3H), 1,10 (d, 6H), 1,80 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 3,05 (t, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,40 (d, 2H), 8,95 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 11,10 (br s, 1H).
LRMS (TSP): 386,1 (MH^+).

P ř í k l a d 2 5

5-[5-(4,4-Dimethyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-yl)-2-isobutoxy-3-pyridyl]-2-methyl-3-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo-[4,3-d]pyrimidin-7-on

6-Isobutoxy-5-(2-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)nikotinová kyselina (z příkladu 24) (200 mg, 0,52 mmol) se rozpustí v dichlormethanu. K dichlormethanovému roztoku se přidá oxalylchlorid (0,18 ml, 2,8 mmol) a poté 1 kapka N,N-dimethylformamidu. Vzniklá směs se 2 hodiny míchá, načež se z ní za sníženého tlaku odstraní rozpouštědlo, azeotropickou destilací s další dávkou dichlormethanu. Dichlormethanový roztok chloridu kyseliny se přidá k roztoku 2-amino-2-methyl-1-propanolu (0,05 ml, 0,52 mmol) a diisopropylethylaminu (0,09 ml, 0,62 mmol) v dichlormethanu. Vzniklá směs se 2 hodiny míchá, poté zředí dichlormethanem a promyje 1M roztokem kyseliny citronové a poté vodným chloridem sodným. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v dichlormethanu a k dichlormethanovému roztoku se přidá thionylchlorid (0,05 ml, 0,62 mmol). Po 2 hodinách se roztok promyje vodou a roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se vysuší a zkoncentruje. Surový zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití 50% ethylacetátu v pentanu jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,05 (d, 6H), 1,40 (s, 6H), 1,80 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 3,10 (t, 2H), 4,10 (s, 2H), 4,20

(d, 2H), 4,25 (s, 3H), 8,60 (s, 1H), 8,75 (s, 1H).

LRMS (TSP): 439,0 (MH⁺).

P ř í k l a d 2 6

6-Isobutoxy-N,N-dimethyl-5-(2-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)nikotinamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 5 za použití titulní sloučeniny z příkladu 24.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,00 (t, 3H), 1,10 (d, 6H), 1,80 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,95 (t, 2H), 3,20 (br s, 6H), 4,00 (s, 3H), 4,40 (d, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 10,75 (s, 1H).

LRMS (TSP): 413,3 (MH⁺).

P ř í k l a d 2 7

5-(5-Ethynyl-2-isobutoxy-3-pyridyl)-2-methyl-3-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

5-(5-Jod-2-isobutoxy-3-pyridyl)-2-methyl-3-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (z příkladu 22) (3 g, 6,42 mmol), trimethylsilylacetylen (4,5 ml, 32,1 mmol), jodid měďný (37 mg, 0,19 mmol) a chlorid bis(trifenylylfosfin)palladnatý (13,5 mg, 0,19 mmol) se 16 hodin při 40°C pod atmosférou dusíku míchají ve směsi acetonitrilu (50 ml) a triethylaminu (50 ml). Ze vzniklé směsi se odpaří rozpouštědlo a surová směs se rozdělí mezi 3% roztok hydrogenuhličitanu sodného a ethylacetát. Organická fáze se zkoncentruje a rozpustí v acetonitrilu. K acetonitrilovému roztoku se přidá tetraethylamoniumfluorid (1,27 g, 8,52 mmol). Vzniklá směs se 1,5 hodiny míchá při teplotě místnosti, přidá se k ní další tetraethylamoniumfluorid a v

míchání se pokračuje ještě 1,5 hodiny. Organická fáze se odpaří a surová směs se rozdělí mezi 3% roztok hydrogen-uhličitanu sodného a ethylacetát. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě béžové pevné látky (2,35 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,00 (t, 3H), 1,10 (d, 6H), 1,80 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 3,00 (t, 2H), 3,20 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,35 (d, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,80 (s, 1H).

TLC (1:1 ethylacetát/pentan): R_f = 0,25

P ř í k l a d 2 8

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

5-(5-Ethynyl-2-isobutoxy-3-pyridyl)-2-methyl-3-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (z příkladu 27 (200 mg, 0,54 mmol) a trimethylsilylazid (630 mg, 5,4 mmol) se v uzavřené nádobě 14 hodin míchají při 170°C. Poté se reakční směs ochladí a rozdělí mezi ethylacetát a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného. Hnědá sraženina se odfiltruje a oddělí se 2 fáze. Organická fáze se promyje roztokem hydrogenuhličitanu sodného a roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Zbytek se spojí s dříve odfiltrovanou sraženinou a přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití elučního gradientu dichlormethan až 5% methanol v dichlormethanu. Získá se 109 mg bílé pevné látky (49 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,90 (t, 3H), 1,00 (d, 6H), 1,85 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,90 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 4,30 (d, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 10,80 (s, 1H).

LRMS (ES): 409,0 (MH^+).

P ř í k l a d 29

5-(5-Glykoloyl-2-isobutoxy-3-pyridyl)-2-methyl-3-propyl-
-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

5-(5-Ethynyl-2-isobutoxy-3-pyridyl)-2-methyl-3-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (z příkladu 27) (1 g, 2,7 mmol) a $\text{PhI}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$ (2,59 g, 6,02 mmol) se intenzivně míchají ve směsi dichlormethanu, acetonitrilu a vody (45 ml, 80 : 10 : 1) pod atmosférou dusíku. Po 10 hodinách se vzniklá směs ochladí a zředí dichlormethanem. Dichlormethanová směs se promyje nasyceným hydrogenuhlíčanem sodným. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Surový produkt přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití 95% dichlormethanu v methanolu jako elučního činidla. Získá se 300 mg čistého produktu a 300 mg mírně znečištěného produktu.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,00 (t, 3H), 1,10 (d, 6H), 1,80 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 3,00 (t, 2H), 3,40 (t, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,45 (d, 2H), 4,90 (d, 2H), 8,80 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 10,60 (s, 1H).

TLC: R_f = 0,3 (95 % dichlormethan: 5 % MeOH).

P ř í k l a d 30

5-[5-(2-Chloracetyl)-2-isobutoxy-3-pyridyl]-2-methyl-3-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

5-(5-Glykoloyl-2-isobutoxy-3-pyridyl)-2-methyl-3-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (z příkladu 29 (0,3 g, 0,75 mmol), triethylamin (0,14 ml, 0,98 mmol) a methansulfonylchlorid (0,07 ml, 0,9 mmol) se 24 hodin při teplotě místnosti míchají v dichlormethanu (7 ml). Poté se reakční směs zředí ethylacetátem a ethylacetátová směs se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu

sodného. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Produkt přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití směsi 97 % dichlormethanu a 3 % methanolu jako elučního činidla. Získá se 200 mg produktu.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,00 (t, 3H), 1,15 (d, 6H), 1,80 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 3,00 (t, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,45 (d, 2H), 4,65 (s, 2H), 8,85 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 10,60 (s, 1H).

TLC: R_f = 0,3 (97 % dichlormethan: 3 % MeOH).

P ř í k l a d 3 1

5-{2-Isobutoxy-5-[2-(4-morfolinyl)acetyl]-3-pyridyl}-2-methyl-3-propyl-2,6 dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

5-[5-(2-Chloracetyl)-2-isobutoxy-3-pyridyl]-2-methyl-3-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (z příkladu 30) (100 mg, 0,24 mmol), triethylamin (0,04 ml, 0,29 mmol) a morfolin (0,023 ml, 0,26 mmol) se 16 hodin pod atmosférou dusíku míchají v dichlormethanu (3 ml). Vzniklá směs se nalije do ethylacetátu a ethylacetátová směs se prmojje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Produkt přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití směsi 97 % dichlormethanu a 3 % methanolu jako elučního činidla. Získá se 80 mg produktu ve formě béžové pěny.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,00 (t, 3H), 1,15 (d, 6H), 1,80 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,60 (m, 4H), 3,00 (t, 2H), 3,80 (m, 6H), 4,05 (s, 3H), 4,40 (d, 2H), 9,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 10,60 (s, 1H).

TLC: R_f = 0,3 (97 % dichlormethan: 3 % MeOH).

P ř í k l a d 3 2

5-{5-[2-(4-Ethyl-1-piperazinyl)acetyl]-2-isobutoxy-3-pyridyl}-2-methyl-3-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-7-on

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 31.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,05 (t, 3H), 1,10 (d, 6H), 1,10 (t, 3H), 1,80 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 2,40 (q, 2H), 2,40-2,70 (m, 8H), 3,00 (t, 2H), 3,75 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,40 (d, 2H), 9,00 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 10,60 (s, 1H).

TLC: R_f = 0,5 (89 % dichlormethan: 10 % methanol, 1 % ammoniak).

P ř í k l a d 3 3

5-(2-Butoxy-5-glykoloyl-3-pyridyl)-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 29 za použití sloučeniny z příkladu 15.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,00 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 3,10 (q, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,40 (t, 1H), 3,90 (t, 2H), 4,40 (t, 2H), 4,65 (t, 2H), 4,90 (d, 2H), 8,80 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 10,60 (s, 1H).

LRMS (TSP): 430,4 (MH^+).

P ř í k l a d 3 4

5-[2-Butoxy-5-(4-morfolinylacetyl)-3-pyridyl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Trifenylfosfin (110 mg, 0,42 mmol) v dichlormethanu (1 ml) se pomalu přidá k ledem chlazenému roztoku 5-(2-butoxy-5-glykoloyl-3-pyridyl)-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-onu (z příkladu 33) (150 mg, 0,35 mmol) a tetrabrommethanu (140 mg, 0,42 mmol) v dichlormethanu (3 ml). Vzniklý roztok se nechá zahřát na teplotu místnosti a po 2 hodinách se přidá další tetrabrommethan (25 mg, 0,075 mmol) a trifenylfosfin. Směs se míchá další 2 hodiny a poté zkoncentruje. Produkt se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití elučního gradientu ethylacetát : pentan 10 : 90 až 70 : 30. Získá se 5-[2-butoxy-5-(2-bromacetyl)-3-pyridyl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on, kterého se použije bez dalšího přečištění (je mírně znečištěn trifenylfosfinoxidem).

5-[2-butoxy-5-(2-bromacetyl)-3-pyridyl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (205 mg, 0,42 mmol) se rozpustí v dichlormethanu. Vzniklý roztok se ochladí na 0°C a přidá se k němu morfolin (54 mg, 0,62 mmol) a triethylamin (84 mg, 0,83 mmol). Vzniklá směs se nechá zahřát na teplotu místnosti, 2 hodiny míchá a odpaří se z ní rozpouštědlo. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu. Ethylacetátový roztok se promyje vodou (2x), nasyceným hydrogenuhlíčitanem sodným (2x) a vodným chloridem sodným, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití elučního gradientu 20% ethylacetát/pentan : 100% ethylacetát : 3% methanol/ethylacetát. Získá se 70 mg produktu.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,00 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,60 (m, 4H), 3,05 (q, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,75 (m, 6H), 3,90 (t, 2H), 4,45 (t, 2H), 4,65 (t, 2H), 9,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 10,60 (s, 1H).

LRMS (ES): 499,1 (MH^+).

P ř í k l a d 3 5

6-Butoxy-5-[3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-6,7-dihydro-
-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]nikotinonitril

Kyanid měďný (35 mg, 0,39 mmol) se smísí s titulní sloučeninou z příkladu 1 (130 mg, 0,26 mmol) v N-methylpyrrolidinonu (3 ml). Výsledný roztok se pod atmosférou dusíku 14 hodin zahřívá na 150°C. Reakční směs se ochladí a rozdělí mezi ethylacetát a vodu a přidá se k ní koncentrovaný hydroxid amonný. Organická vrstva se oddělí, promyje dalším roztokem amoniaku a roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje na hnědou pevnou látku.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,00 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 3,10 (q, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,90 (t, 2H), 4,40 (t, 2H), 4,65 (t, 2H), 8,55 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 10,60 (s, 1H).

LRMS (TSP): 397,2 (MH^+).

P ř í k l a d 3 6

6-Isobutoxy-5-(2-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-2H-
-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)nikotinonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 35.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,05 (t, 3H), 1,10 (d, 6H), 1,80 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 3,00 (t, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,40 (d, 2H), 8,60 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 10,60 (s, 1H).

LRMS (TSP): 367,0 (MH^+).

P ř í k l a d 3 7 (preparativní)

6-Isobutoxy-5-(2-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-3-pyridinkarbothioamid

Voda (2 kapky) se přidá k míchané suspenzi 6-isobutoxy-5-(2-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)nikotinonitrilu (z příkladu 36) (150 mg, 0,41 mmol) v (EtO)₂P(S)SH (0,5 ml). Vzniklá směs se míchá při teplotě místnosti se k ní přidá další (EtO)₂P(S)SH (0,5 ml) a dichlormethan (5 ml) pro usnadnění míchání. Po 14 hodinách se reakční směs zředí dichlormethanem a promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Po filtraci a oddělení fází se organická fáze promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Produkt se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití elučního gradientu 100% dichlormethan až 96% dichlormethan v methanolu). Získá se 80 mg produktu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,90 (t, 3H), 0,95 (d, 6H), 1,70 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,80 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,20 (d, 2H), 8,60 (br s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,75 (br s, 1H), 9,00 (s, 1H), 10,65 (s, 1H).

LRMS (TSP): 366,9 (MH⁺).

P ř í k l a d 3 8

5-[2-Isobutoxy-5-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-pyridyl]-2-methyl-3-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

6-Isobutoxy-5-(2-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-3-pyridinkarbothioamid (z příkladu 37) (77 mg, 0,19 mmol) a chloraceton (36 mg, 0,38 mmol) se v ethanolu (5 ml) 14 hodin zahřívají ke zpětnému toku. Reakční směs se poté ochladí a zkoncentruje. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za

použití elučního gradientu 100% dichlormethan : 3 % methanol v dichlormethanu. Získá se 65 mg produktu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,00 (t, 3H), 1,10 (d, 6H), 1,85 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,40 (d, 2H), 6,90 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 10,75 (s, 1H).

LRMS (TSP): 438,9 (MH^+).

P ř í k l a d 3 9 (preparativní)

N-Hydroxy-6-isobutoxy-5-(2-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-3-pyridinkarboximidamid

terc-Butoxid draselný (61 mg, 0,54 mmol) se přidá k míchané suspenzi hydrochloridu hydroxylaminu (38 mg, 0,54 mmol) v 2-methyl-1-propanolu (5 ml). Po 2 až 3 minutách se ke vzniklé směsi přidá 6-isobutoxy-5-(2-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)nikotinonitril (z příkladu 36) (200 mg, 0,54 mmol). Reakční směs se 5 hodin zahřívá ke zpětnému toku, přidá se k ní další 1 ekvivalent terc-butoxidu draselného a hydrochloridu hydroxylaminu. V refluxování se pokračuje po dobu 14 hodin. Poté se reakční směs ochladí a zkoncentruje. Zbytek se trituruje s dichlormethanem, pevná látka se odfiltruje a promyje dalším dichlormethanem. Filtrát se odpaří a zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití směsi ethylacetátu a 2% amoniaku jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,80 (t, 3H), 0,95 (d, 6H), 1,60 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,80 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,20 (d, 2H), 5,00 (br s, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 10,70 (s, 1H).

LRMS (TSP): 399,8 (MH^+).

P ř í k l a d 4 0 (preparativní)

5-{5-[[(Acetyloxy)imino](amino)methyl]-2-isobutoxy-3-pyridyl}-2-methyl-3-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

N-Hydroxy-6-isobutoxy-5-(2-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-3-pyridin-karboximidamid (z příkladu 39) (65 mg, 0,16 mmol), N,N-dimethylaminopyridin (24 mg, 0,20 mmol), kyselina octová (9,7 mg, 0,16 mmol) a hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (37,5 mg, 0,20 mmol) se 14 hodin míchají v dioxanu. Ze vzniklé směsi se za sníženého tlaku odstraní rozpouštědlo a zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití 90% dichlormethanu v methanolu jako elučního činidla. Získá se produkt (58 mg) ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,00 (t, 3H), 1,10 (d, 6H), 1,80 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,95 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 4,40 (d, 2H), 5,25 (br s, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 10,70 (s, 1H).

LRMS (EI): 442,1 (MH^+).

P ř í k l a d 4 1

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

5-{5-[[(Acetyloxy)imino](amino)methyl]-2-isobutoxy-3-pyridyl}-2-methyl-3-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (z příkladu 40) (55 mg, 0,13 mmol) se 3 hodiny zahřívá na 190°C. Po ochlazení se oxadiazol přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 50 : 1 jako elučního činidla.

Získá se 21 mg žluté pevné látky.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,05 (t, 3H), 1,10 (d, 6H), 1,80 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,40 (d, 2H), 8,95 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 10,70 (s, 1H).

LRMS (ES): 424,1 (MH^+).

P ř í k l a d 4 2

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

5-(5-Jod-2-isobutoxy-3-pyridyl)-2-methyl-3-propyl-
-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (z příkladu
22) (200 mg, 0,42 mmol) a N'-hydroxyethanimidamid (EP 795
328 (95 mg, 1,28 mmol) suspendují v toluenu (4 ml). Ke
vzniklé suspenzi se přidá triethylamin (86 mg, 0,85 mmol) a
chlorid bis(trifenylfosfin)palladnatý (15 mg, 0,02 mmol).
Směs se umístí do olejové lázně přehřáté na 95°C pod
atmosférou oxidu uhelnatého. Po 4 hodinách se k reakční
směsi přidá další dávka acetamidoximu (50 mg), triethyl-
aminu (43 mg) a chloridu bis(trifenylfosfin)palladnatého (15
mg). Reakční směs se 14 hodin míchá při 95°C, poté ochladí a
zředí ethylacetátem. Ethylacetátová směs se promyje vodou a
vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým,
přefiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se přečistí mžikovou
chromatografií na sloupci za použití elučního gradientu
dichlormethan až 1% methanol v dichlormethanu. Získá se 70
mg produktu.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,00 (t, 3H), 1,10 (d, 6H), 1,80 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,45 (d, 2H), 9,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 10,70 (s, 1H).

LRMS (TSP): 424,1 (MH^+).

P ř í k l a d 4 3

5-[2-Isobutoxy-5-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)-3-pyridyl]-2-methyl-3-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

5-[Isobutoxy-5-kyano-3-pyridyl]-2-methyl-3-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (z příkladu 36) (200 mg, 0,55 mmol), trimethylsilylazid (0,069 ml, 0,54 mmol) a dibutylcínoxid (54 mg, 0,22 mmol) se v toluenu (10 ml) 14 hodin zahřívají na 80°C. Reakční směs se poté převede do uzavřené nádoby obložené PTFE, přidá se k ní další trimethylsilylazid (0,069 ml) a v zahřívání na 80°C se pokračuje dalších 5 hodin. Poté se reakční směs ochladí, přefiltruje a filtrát se zředí pentanem. Vysráží se další pevná látka, která se spojí s dříve oddělenou sraženinou a podrobí se mžikové chromatografii na sloupci za použití směsi dichlormethanu, methanolu a amoniaku v poměru 5 : 1 : 0,1 jako elučního činidla. Získá se 144 mg produktu.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 1,00 (t, 3H), 1,10 (d, 6H), 1,80 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 3,10 (t, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,35 (d, 2H), 8,90 (s, 1H), 8,95 (s, 1H).

LRMS (ES): 410,1 (MH⁺).

P ř í k l a d 4 4

5-(2-Butoxy-5-jod-3-pyridyl)-2-[2-(dimethylamino)ethyl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 1 ze sloučeniny z preparativního postupu 17.

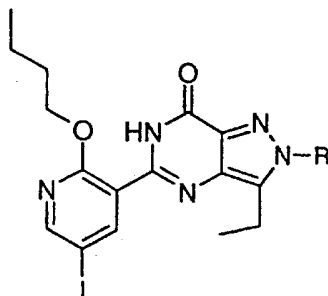
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,95 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,80 (t, 2H), 3,00 (q, 2H), 4,40 (t, 2H), 4,60 (t, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,95 (s,

1H), 10,70 (s, 1H).

LRMS (TSP): 511,3 (MH⁺).

P ř í k l a d y 4 4 a a ž 4 4 c

Sloučeniny obecného vzorce



se vyrobí z vhodných pyrazolokarboxamidů způsobem popsaným v příkladu 44.

Pří- klad	R	LRMS (MH) ⁺	¹ H NMR
44a		553	(400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,00 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,50 (m, 4H), 2,95 (t, 2H), 3,05 (q, 2H), 3,65 (m, 4H), 4,40 (t, 2H), 4,50 (t, 2H), 8,40 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 10,70 (s, 1H).
44b		623	(400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,00 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,55 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 2,40 (br s, 2H), 2,90 (br s, 2H), 3,10 (q, 2H), 4,30 (m, 3H), 4,60 (t, 2H), 8,40 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 10,70 (s, 1H).
44c		612,2	(400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,00 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,55 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 3,00 (q, 2H), 4,40 (t, 2H), 4,50 (t, 2H), 4,65 (br s, 2H), 5,20 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 10,80 (s, 1H).

P ř í k l a d 4 5 (preparativní)

5-(2-Butoxy-5-trimethylsilylethynyl-3-pyridyl)-2-[2-(dimethylamino)ethyl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-7-on

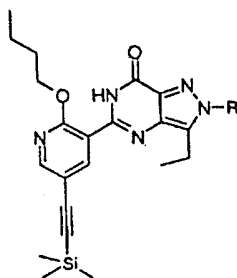
Chlorid bis(trifenylfosfin)palladnatý (11,2 mg, 0,016 mmol) a jodid měďný (3 mg, 0,016 mmol) se přidají k míchané suspenzi 5-(2-butoxy-5-jod-3-pyridyl)-2-[2-(dimethylamino)ethyl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-7-onu (z příkladu 44) (330 mg, 0,647 mmol) v triethylaminu (8 ml) a acetonitrilu (2 ml) při teplotě místnosti pod atmosférou dusíku. Reakční směs se 3 hodiny zahřívá na 60°C, ochladí a extrahuje z chloridu sodného dichlormethanem (2 x 100 ml). Organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují. Žlutý pevný zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití směsi 5 % methanolu/95 % dichlormethanu jako elučního činidla. Získá se produkt ve formě světle hnědého oleje (290 mg, 93 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,30 (s, 9H), 1,00 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,90 (t, 2H), 3,05 (q, 2H), 4,40 (t, 2H), 4,60 (t, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 10,70 (s, 1H).

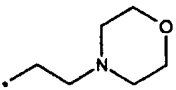
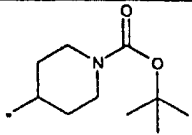
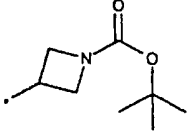
LRMS (TSP): 481,3 (MH^+).

P ř í k l a d y 4 5 a a ž 4 5 c

Sloučeniny obecného vzorce



se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 45 z vhodné sloučeniny obsahující jod.

Příklad	R	LRMS	¹ H NMR
45a		523 MH ⁺	(300 MHz, CDCl ₃): δ = 0,25 (s, 9H), 1,00 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,50 (m, 4H), 2,95 (t, 2H), 3,05 (q, 2H), 3,70 (m, 4H), 4,40 (t, 2H), 4,60 (t, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 10,70 (s, 1H).
45b		615 -MNa ⁺	(400 MHz, CDCl ₃): δ = 0,25 (s, 9H), 1,00 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,55 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 2,40 (br s, 2H), 2,85 (br s, 2H), 3,10 (m, 2H), 4,40 (m, 3H), 4,60 (t, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 10,70 (s, 1H).
45c		582.4 - MH ⁺	(400 MHz, CDCl ₃): δ = 0,25 (s, 9H), 1,00 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,50 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 3,00 (q, 2H), 4,40 (t, 2H), 4,50 (t, 2H), 4,60 (br s, 2H), 5,25 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 10,80 (s, 1H).

P ř í k l a d 4 6

5-(2-Butoxy-5-ethynyl-3-pyridyl)-2-[2-(dimethylamino)ethyl]-
-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

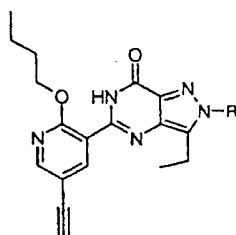
Fluorid draselný (72,5 mg, 1,25 mmol) se při teplo-
tě místnosti přidá k míchanému roztoku 5-(2-butoxy-5-tri-
methylsilylethynyl-3-pyridyl)-2-[2-(dimethylamino)ethyl]-
-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-onu (z
příkladu 45) (300 mg, 0,625 mmol) v N,N-dimethylformamidu (10
ml) a vodě (2 ml). Po 2 hodinách se reakční směs nalije do
vodného chloridu sodného a extrahuje ethylacetátem (2 x 100
ml). Organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým a zkon-
centrují. Získá se produkt (285 mg) ve formě světle hnědého
oleje.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,00 (t, 3H), 1,40 (t, 3H),
1,50 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,90 (t, 2H), 3,00
(q, 2H), 4,40 (t, 2H), 4,60 (t, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,80 (s,
1H), 10,70 (s, 1H).

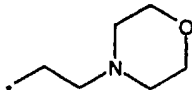
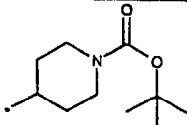
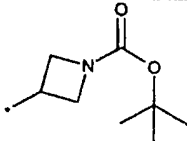
LRMS (ES): 409 (MH^+).

P ř í k l a d y 4 6 a a ž 4 6 c

Sloučeniny obecného vzorce



se vyrobí způsobem popsáním v příkladu 46 z vhodných tri-
methylsilylových sloučenin.

Příklad	R	LRMS (MH) ⁺	¹ H NMR
46a		451	(400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,00 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,50 (m, 4H), 2,95 (t, 2H), 3,05 (q, 2H), 3,20 (s, 1H), 3,70 (m, 4H), 4,40 (t, 2H), 4,60 (t, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 10,75 (s, 1H).
46b		521	(400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,00 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,90 (m, 4H), 2,40 (br s, 2H), 2,90 (br s, 2H), 3,05 (q, 2H), 3,20 (s, 1H), 4,40 (m, 3H), 4,60 (t, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 10,70 (s, 1H).
46c		393,3	(400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,00 (t, 3H), 1,35 (t, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,55 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 3,00 (q, 2H), 3,20 (s, 1H), 4,35 (t, 2H), 4,60 (t, 2H), 4,65 (br s, 2H), 5,20 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 10,80 (s, 1H).

P ř í k l a d 4 7

5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridyl)-2-[2-(dimethylamino)ethyl]-
-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

1M kyselina sírová (1 ml) se při teplotě místnosti přidá k míchanému roztoku 5-(2-butoxy-5-ethynyl-3-pyridyl)-
-2-[2-(dimethylamino)ethyl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazo-
lo[4,3-d]pyrimidin-7-onu (z příkladu 46) (280 mg, 0,69 mmol)
v acetonu (8 ml). Ke vzniklé směsi se přidá síran měďnatý

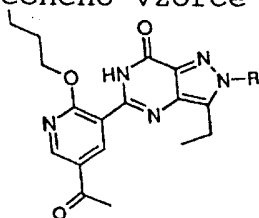
(40 mg, 0,14 mmol). Reakční směs se 5 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí a zředí methanolem (10 ml). Methanolická směs se přefiltruje a filtrát se promyje dalším methanolem. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát (100 ml) a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného (100 ml). Vodná vrstva se promyje dalšími 100 ml ethylacetátu. Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití 95% dichlor-methanu v methanolu jako elučního činidla. Získá se produkt ve formě krémově zbarvené pevné látky (140 mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,00 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,90 (t, 2H), 3,05 (q, 2H), 4,40 (t, 2H), 4,70 (t, 2H), 8,80 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 10,60 (s, 1H).

LRMS (TSP): 427,5 (MH^+).

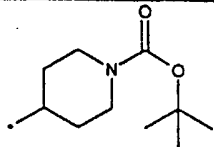
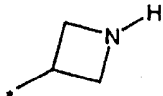
Příklady 47a až 47c

Sloučeniny obecného vzorce



se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 47 z vhodných acetylenových sloučenin.

Příklad	R	LRMS (MH^+)	^1H NMR
48		469	(400 MHz, CDCl_3): δ = 1,00 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,50 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,95 (t, 2H), 3,10 (q, 2H), 3,65 (m, 4H), 4,40 (t, 2H), 4,65 (t, 2H), 8,80 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 10,60 (s, 1H).
49*		440	(400 MHz, CDCl_3): δ = 1,00 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,50 (m, 4H), 1,90 (m, 4H), 2,35 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,80 (t, 2H), 3,10 (q, 2H), 3,30 (d, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,45

			(t, 2H), 8,80 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 10,60 (br s, 1H).
50*		539,5	(300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,00 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,50 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 2,40 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,90 (m, 2H), 3,10 (q, 2H), 4,30 (br s, 3H), 4,65 (m, 2H), 8,80 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 10,60 (s, 1H).
50a**		411,6	(300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,00 (t, 3H), 1,35 (t, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 3,00 (q, 2H), 3,90 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,70 (t, 2H), 5,40 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 10,65 (br s, 1H).

* Hydrolýza za kyselých podmínek, kterou se acetylen hydrolyzuje na acetyl (jako v příkladu 47) vede ke vzniku jak titulní sloučeniny z příkladu 49, tak sloučeniny z příkladu 50, prostřednictvím hydrolýzy terc-butyلكarbamátové funkční skupiny za reakčních podmínek.

** Hydrolýza za kyselých podmínek, kterou se acetylen hydrolyzuje na acetyl (jako v příkladu 47) se nechá probíhat po delší dobu, aby se usnadnila úplná hydrolýza terc-butyلكarbamátové funkční skupiny za reakčních podmínek.

P ř í k l a d 5 1

5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridyl)-3-ethyl-2-(1-methyl-4-piperidinyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridyl)-3-ethyl-2-(4-piperidinyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (z

příkladu 49) (100 mg, 0,23 mmol) se rozpustí v dichlormethanu (10 ml). Ke vzniklému roztoku se přidá formaldehyd (27 mg, 0,01 ml, 37 až 41% roztok). Vzniklá směs se 30 minut míchá a přidá se k ní triacetoxyborhydrid sodný (108 mg, 0,51 mmol). V míchání se pokračuje dalších 14 hodin, ke směsi se přidá další formaldehyd (0,01 ml 37 až 40% roztoku) a triacetoxyborhydrid sodný (108 mg, 0,51 mmol). Směs stále obsahuje výchozí látku, takže se k ní přidá další formaldehyd (0,01 ml 37 až 41% roztoku) a triacetoxyborhydrid sodný (108 mg, 0,51 mmol). V míchání se pokračuje dalších 18 hodin. Reakční směs se zředí dichlormethanem, promyje roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití směsi dichlormethanu, methanolu a 0,88 amoniaku v poměru 94 : 6 : 0,6 jako elučního činidla. Získá se produkt (41 mg) ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,00 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 2,15 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,55 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 3,00 (m, 4H), 4,20 (m, 1H), 4,65 (tm 2H), 8,80 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 10,50 (s, 1H).

LRMS (TSP): 453,4 (MH^+).

P ř í k l a d 5 1 a

5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridyl)-3-ethyl-2-(1-methyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 51 za použití sloučeniny z příkladu 50a jako výchozí látky.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,00 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 3,00 (q, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,90 (t, 2H), 4,65 (t, 2H), 5,10 (m,

1H), 8,80 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 10,65 (s, 1H).

LRMS (TSP): 425,6 (MH⁺).

P ř í k l a d 5 2

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

Směs titulní sloučeniny z preparativních postupů 29 (3,85 g, 27,5 mmol) a 26 (8,26 g, 30,6 mmol) v 3-methyl-3-pentanolu (80 ml) se 2,5 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, ochladí a rozdělí mezi dichlormethan a 2M kyselinu chlorovodíkovou. Vzniklá sraženina se odfiltruje, promyje vodou a diethyletherem a vysuší. Filtrát se rozdělí a organická vrstva se promyje 2M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se trituruje s diethyletherem. Pevná látka se odfiltruje a vysuší. Izolované pevné látky se spojí. Získá se titulní sloučenina (6,9 g, 79 %).

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 1,35 (t, 3H), 4,10 (s, 3H), 4,54 (q, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 9,19 (d, 1H), 11,92 (s, 1H).

LRMS 317 (MH)⁺.

Nalezeno: C 49,36, H 3,82, N 26,57. C₁₃H₁₂N₆O₄ vypočteno C 49,18, H 3,77, N 26,53 %.

P ř í k l a d 5 3

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

Směs titulní sloučeniny z příkladu 52 (6,9 g, 21,8 mmol), bromu (1,35 ml, 26,2 mmol) a octanu sodného (2,7 g, 32,7 mmol) v kyselině octové (100 ml) se 7 hodin zahřívá ke

zpětnému toku, nechá zchladnout a přidá se k ní další brom (0,35 ml, 6,8 mmol). Reakční směs se dalších 18 hodin míchá při teplotě místnosti a poté zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se azeotropicky predestiluje s toluenem. Zbytek se rozdělí mezi dichlormethan a vodu. Vzniklá sraženina se odfiltruje, promyje dichlormethanem, vodou a diethyletherem a vysuší. Filtrát se rozdělí a organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku na žlutý pevný zbytek. Izolované pevné látky se spojí, suspendují v ethylacetátu. Ethylacetátová suspenze se 30 minut míchá, načež se z ní odfiltruje pevná látka, která se vysuší. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (7,66 g, 89 %).

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 1,35 (t, 3H), 4,10 (s, 3H), 4,54 (q, 2H), 8,70 (d, 1H), 9,20 (d, 1H), 12,16 (s, 1H).

LRMS 394,6 (MH)⁺.

Nalezeno: C 39,51, H 2,80, N 21,27. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrN}_6\text{O}_4$ vypočteno C 39,63, H 2,73, N 21,36 %.

P ř í k l a d 5 4

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

Chlorid titaničitý (20,93 g, 140 ml 15% roztoku v kyselině chlorovodíkové) se přidá k roztoku 3-brom-5-(2-ethoxy-5-nitropyridin-3-yl)-2-methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-onu (z příkladu 53) (7,66 g, 19,4 mmol) v kyselině octové (100 ml). Po 2 hodinách se kyselina octová odpaří a zbytek se azeotropicky predestiluje s toluenem. Zbytek se rozdělí mezi roztok hydrogenuhličitanu sodného a dichlormethan. Titaničitá sůl se odfiltruje, aby se usnadnilo rozdělení na vodnou a organickou fázi. Vodná vrstva se nasytí chloridem sodným a extrahuje dichlormetha-

nem. Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje na pevný zbytek, který se trituruje s ethylacetátem. Získají se 3 g čistého produktu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,40 (t, 3H), 3,80 (br s, 2H), 4,00 (s, 3H), 4,40 (q, 2H), 7,65 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 11,15 (s, 1H).

LRMS (TSP): 363,8, 366,8 (MH^+).

P ř í k l a d 5 5

3-Brom-5-(2-ethoxy-5-jod-3-pyridyl)-2-methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Butylnitrit (282 mg, 2,74 mmol) se při teplotě místnosti přikape k míchané suspenzi titulní sloučeniny z příkladu 54 (200 mg, 0,55 mmol) v diiodmethanu (2 ml). Po 1 hodině se reakční směs 2 hodiny zahřívá na 40 až 50°C, poté ochladí a přímo přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití elučního gradientu dichlormethan až 98% dichlormethan/5% methanol. Získá se produkt ve formě hnědé pevné látky (60 mg, 23 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,50 (t, 3H), 4,15 (s, 3H), 4,60 (q, 2H), 8,40 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 10,90 (s, 1H).

LRMS (TSP): 475,6 (MH^+).

P ř í k l a d 5 6 (preparativní)

3-Brom-5-(2-ethoxy-5-trimethylsilylethynyl-3-pyridyl)-2-methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyridimin-7-on

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsáním v příkladu 14 za použití sloučeniny z příkladu 55.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,25 (s, 9H), 1,55 (t, 3H), 4,20 (s, 3H), 4,65 (q, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 10,95 (s, 1H).

LRMS (TSP): 446,3 a 448,5 (MH^+).

P ř í k l a d 5 7

3-Brom-5-(2-ethoxy-5-ethynyl-3-pyridyl)-2-methyl-2,6-dihydro-
-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem
popsaným v příkladu 15 za použití sloučeniny z příkladu 56.
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,50 (t, 3H), 3,20 (s, 1H),
4,10 (s, 3H), 4,65 (q, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,80 (s, 1H),
10,90 (s, 1H).

LRMS (ES): 373 (MH^+).

P ř í k l a d 5 8

5-(5-Acetyl-2-ethoxy-3-pyridyl)-3-brom-2-methyl-2,6-dihydro-
-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Směs 3-brom-5-(2-ethoxy-5-ethynyl-3-pyridyl)-2-methyl-
-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-onu (z příkladu
57) (750 mg, 2 mmol), 1M kyseliny sírové (2 ml) a síranu
rtuťnatého (50 mg, 0,17 mmol) v acetonu (25 ml) se 10 hodin
míchá při teplotě zpětného toku a poté 14 hodin při teplotě
místnosti, načež se k ní přidá další kyselina sírová (5 ml,
1M). V refluxování se 4 hodiny pokračuje. Směs se poté
ochladí a odpaří se z ní rozpouštědlo. Zbytek se rozdělí
mezi dichlormethan a vodu. Po zalkalizování pevným hydrogen-
uhličitanem sodným se vysráží bílá pevná látka, která se
odfiltruje, a poté se oddělí fáze. Organická vrstva se
vysuší síranem hořečnatým, zkoncentruje a spojí s dříve
odfiltrovanou pevnou látkou. Získá se titulní sloučenina ve
formě špatně rozpustné pevné látky.

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 1,30 (t, 3H), 2,60 (s, 3H),
4,10 (s, 3H), 4,40 (q, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,90 (s, 1H),

12,00 (br s, 1H).

LRMS (TSP): 393,7 (MH⁺).

P ř í k l a d 5 9

5-(5-Acetyl-2-ethoxy-3-pyridyl)-3-[6-(dimethylamino)-3-pyridyl]-2-methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Uhličitan cesný (35 mg, 0,25 mmol), dihydrochlorid 6-(dimethylamino)pyridin-3-ylboronové kyseliny (42 mg, 0,25 mmol) a 5-(5-acetyl-2-ethoxy-3-pyridyl)-3-brom-2-methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (z příkladu 58) (50 mg, 0,13 mmol) se suspendují ve směsi dioxanu a vody (2 ml, 4 : 1). Reakční směs se na 5 minut ponoří do olejové lázně předehřáté na 120°C, poté ochladí a přidá se k ní tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (14 mg, 0,012 mmol). Výsledná směs se 2 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, přidá se k ní další tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (15 mg, 0,012 mmol) a dihydrochlorid 6-(dimethylamino)pyridin-3-ylboronové kyseliny (32 mg, 0,25 mmol). Reakční směs se dalších 14 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí a zkoncentruje. Zbytek se rozdělí mezi dichlormethan a vodu a přefiltruje přes vrstvu celitu. Organická vrstva se promyje nasyceným hydrogenuhličitanem sodným a vodným chloridem sodným, vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se odpaří. Žlutý pevný zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití elučního gradientu dichlormethan/0,2% amoniak až 99% dichlormethan/methal/0,5% amoniak. Získá se 30 mg sloučeniny uvedené v nadpisu. Po přečištění triturací s etherem a překrystalování z isopropylalkoholu se získá 18 mg čistého produktu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,60 (t, 3H), 2,60 (s, 3H), 3,20 (s, 6H), 4,20 (s, 3H), 4,80 (q, 2H), 6,70 (d, 1H), 7,80

(d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 10,75 (s, 1H).

LRMS (TSP): 434,5 (MH^+).

P ř í k l a d 6 0

5-(5-Amino-2-ethoxy-3-pyridyl)-2-methyl-3-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

terc-Butoxid draselný (15,5 g, 0,14 mol) se přidá k míchanému roztoku titulní sloučeniny z preparativního postupu 23 (12 g, 35 mmol) v terc-butanolu (300 ml). Vzniklá směs se 39 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí (reakce ještě není dokončena) a za sníženého tlaku se z ní odstraní rozpouštědlo. Hustý zbytek se rozpustí ve vodě. Vodný roztok se 2M kyselinou chlorovodíkovou okyselí na pH 5 a extrahuje dichlormethanem (3x). Organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Získá se 1,5 g požadovaného produktu a regenerovaná výchozí látka.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,00 (t, 3H), 1,50 (t, 3H), 1,80 (m, 2H), 3,00 (t, 2H), 3,60 (br s, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,60 (q, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 11,15 (s, 1H).

P ř í k l a d 6 1

N-[6-Ethoxy-5-(2-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-3-pyridyl]methansulfonamid

Methansulfonylchlorid (0,056 ml, 7,24 mmol) se přidá k míchanému roztoku 5-(5-amino-2-ethoxy-3-pyridyl)-2-methyl-3-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-onu (z příkladu 60) (158 mg, 0,48 mmol) v pyridinu (3 ml) 16 hodin při teplotě místnosti. Výsledná směs se rozdělí

mezi 3% roztok hydrogenuhlčitanu sodného a ethylacetát. Organická vrstva se promyje 0,5M kyselinou chlorovodíkovou a vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Získá se 0,1 g žluté pevné látky (50 mg).

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 0,95 (t, 3H), 1,30 (t, 3H), 1,70 (m, 2H), 2,90 (t, 2H), 3,00 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,40 (q, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 9,65 (br s, 1H), 11,60 (s, 1H).

LRMS (TSP): 407,3 (MH^+).

P ř í k l a d 6 2

N-[6-Ethoxy-5-(2-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-3-pyridyl]nikotinamid

Nikotinová kyselina (68 mg, 0,55 mmol) v dichlormethanu (2 ml) se pod atmosférou dusíku smísí s oxalylchloridem (0,24 ml, 2,75 mmol). Ke vzniklé směsi se přidá 1 kapka N,N-dimethylformamidu. Ze směsi se po 2 hodinách azeotropickou destilací s toluenem (2x) odstraní rozpouštědlo. K pevnému zbytku se přidá 5-(5-amino-2-ethoxy-3-pyridyl)-2-methyl-3-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (z příkladu 60) (150 mg, 0,46 mmol), dichlormethan (5 ml) a triethylamin (0,16 ml, 1,15 mmol). Reakční směs se 2 hodiny míchá a poté nalije do nasyceného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného. Výsledná směs se extrahuje ethylacetátem (2x). Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují. Běžový polotuhý zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití elučního gradientu 5% methanol : dichlormethan až 10% methanol : dichlormethan. Získá se 35 mg produktu ve formě běžové pevné látky.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,95 (t, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,80 (m, 2H), 2,90 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 4,60 (q, 2H), 7,40

(m, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,65 (m, 2H), 9,00 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 10,90 (s, 1H).

TLC (10 % methanol : dichlormethan) - $R_f = 0,42$

P ř í k l a d 6 3

5-(2-Propoxy-5-jod-3-pyridyl)-3-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-
-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]nikotinát

Roztok titulní sloučeniny z preparativního postupu 32 (1,0 g, 2,3 mmol) v n-propanolu (10 ml) a ethylacetátu (0,5 ml) se smísí s terc-butoxidem draselným (253 mg, 2,3 mmol). Výsledná směs se 24 hodin zahřívá ke zpětnému toku a poté odpaří do sucha. Zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodu, přičemž dojde k vysrážení pevné látky, která se odfiltruje. Organická fáze se oddělí, vysuší síranem sodným, zkoncentruje a zbytek se spojí s dříve získanou pevnou látkou. Spojené pevné látky se promyjí ethylacetátem a překrystalují z horké směsi methanolu a dichlormethanu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (553 mg, 1,3 mmol).

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 0,9$ (t, 3H), 1,3 (t, 3H), 1,6-1,8 (m, 2H), 2,8-2,95 (2H, br m), 4,25 (t, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,5 (s, 1H).

LRMS (TSP): 426 (MH^+), 443 (MNH_4^+).

Analýza: Nalezeno C 42,40, H 3,69, N 16,39. Vypočteno pro $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{IN}_5\text{O}_2$ C 42,37, H 3,796, N 16,47 %.

P ř í k l a d y 6 4 a 6 5

terc. Butyl-[3-ethyl-5-(5-jod-2-propoxy-3-pyridyl)-7-oxo-
-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-1-yl]acetát
a terc. butyl-[3-ethyl-5-(5-jod-2-propoxy-3-pyridyl)-7-oxo-
-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl]acetát

Roztok titulní sloučeniny z příkladu 63 (450 mg, 1,1 mmol) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se smísí s uhličitánem cesným (345 mg, 1,1 mmol) a terc-butylbromacetátem (156 μ l, 1,1 mmol). Vzniklá směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti a přidá se k ní další terc-butylbromacetát (50 μ l, 0,3 mmol). Reakční směs se 0,5 hodiny míchá a poté zředí vodou (75 ml). Vodná směs se extrahuje ethylacetátem (4 x 25 ml). Spojené organické extrakty se promyjí vodným chloridem sodným (25 ml), vysuší síranem sodným a zkoncentrují. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití směsi dichlormethanu, methanolu a 0,88 amoniaku v poměru 95 : 5 : 0,5 jako elučního činidla. Prvním isomerem eluovaným ze sloupce je terc.butyl-[3-ethyl-5-(5-jod-2-propoxy-3-pyridyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-1-yl]acetát (příklad 64), který se překrystaluje z diisopropyletheru (83 mg, 0,15 mmol).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,1 (t, 3H), 1,4 (t, 3H), 1,5 (s, 9H), 1,9-2,05 (m, 2H), 3,05 (q, 2H), 4,5 (t, 2H), 5,25 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 11,0 (br s, 1H).

LRMS (TSP): 541 (MH^+).

Analýza: Nalezeno: C 46,76, H 4,83, N 12,85. Vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{IN}_5\text{O}_4$ C 46,75, H 4,86, N 12,98 %.

Druhý isomer, terc.butyl-[3-ethyl-5-(5-jod-2-propoxy-3-pyridyl)-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl]acetát (příklad 65) se také překrystaluje z diisopropyletheru (147 mg, 0,27 mmol).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,05 (t, 3H), 1,4-1,6 (m, 12H), 1,95-2,05 (m, 2H), 3,0 (q, 2H), 4,6 (t, 2H), 5,0 (s, 2H), 8,4 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 10,75 (br s, 1H).

LRMS (TSP): 541 (MH^+), 558 (MNH_4^+).

Analýza: Nalezeno: C 46,71, H 4,83, N 12,86. Vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_4\text{I}$: C 46,75, H 4,86, N 12,98 %.

Isomery se rozliší zkouškami nOe.

P ř í k l a d 6 6

[3-Ethyl-5-(5-jod-2-propoxy-3-pyridyl)-7-oxo-6,7-dihydro-
-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-1-yl]octová kyselina

Titulní sloučenina z příkladu 64 (50 mg, 0,1 mmol) se rozpustí v trifluorooctové kyselině (0,5 ml). Výsledný roztok se přes noc nechá stát při teplotě místnosti, načež se z něj odpaří trifluorooctová kyselina. Pryskyřičný zbytek se vyjme do ethylacetátu (2 ml). Vykřystaluje bílá pevná látka, která se promyje dalším ethylacetátem. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (výtěžek 63 %).

^1H NMR (400 MHz, $\text{F}_3\text{CCO}_2\text{D}$): δ = 0,95 (t, 3H), 1,3 (t, 3H), 1,8-1,95 (m, 2H), 3,0 (q, 2H), 4,55 (t, 2H), 5,6 (s, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,9 (s, 1H).

LRMS (ES - pozitivní ion) 484 (MH^+), 506 (MNa^+). (ES - negativní ion) 438 ($\text{M-CO}_2\text{H}$), 482 (M-H).

P ř í k l a d 6 7

[3-Ethyl-5-(5-jod-2-propoxy-3-pyridyl)-7-oxo-6,7-dihydro-
-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl]octová kyselina

Způsobem popsaným v příkladu 66 se z terc.butyl-[3-ethyl-5-(5-jod-2-propoxy-3-pyridyl)-7-oxo-6,7-dihydro-
-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl]acetátu (sloučeniny z příkladu 65) vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (výtěžek 65 %).

^1H NMR (400 MHz, $\text{F}_3\text{CCO}_2\text{D}$): δ = 0,95 (t, 3H), 1,3 (t, 3H), 1,8-1,95 (m, 2H), 3,05 (q, 2H), 4,5 (t, 2H), 5,4 (s, 2H), 8,5 (s, 1H), 8,85 (s, 1H).

LRMS (ES - pozitivní ion) 484 (MH^+), 506 (MNa^+). (ES - negativní ion) 438 ($\text{M-CO}_2\text{H}$), 482 (M-H).

P ř í k l a d 6 8

[5-(5-Acetyl-2-propoxy-3-pyridyl)-3-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-
-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-1-yl]octová kyselina

Produkt z příkladu 64 (100 mg, 0,19 mmol) se při 30°C rozpustí v acetonitrilu (3 ml) a ke vzniklému roztoku se přidá tri-*o*-tolylfosfin (10 mg, 0,03 mmol) octan palladnatý (3,5 mg), triethylamin (44 μ l, 0,32 mmol) a butylvinylether (51 μ l, 0,39 mmol). Vzniklá směs se 10 hodin zahřívá ke zpětnému toku, nechá zchladnout na teplotu místnosti a přidá se k ní kyselina chlorovodíková (6M, 1,5 ml). Výsledná směs se 6 hodin míchá při teplotě místnosti a poté se k ní přidá voda (5 ml). Vodná směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 5 ml). Spojené organické extrakty se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a zkoncentrují. Žlutý pryskyřičný zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií za použití směsi dichlormethanu, methanolu a kyseliny octové v poměru 90 : 10 : 1 jako elučního činidla. Produkt se překrystaluje z ethylacetátu a dále přečistí sloupcovou chromatografií za použití směsi dichlormethanu, methanolu a kyseliny octové v poměru 90 : 10 : 1 jako elučního činidla a překrystaluje z ethylacetátu. Získá se bílá pevná látka (18 mg, 0,04 mmol).

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 0,95 (t, 3H), 1,3 (t, 3H), 1,7-1,85 (m, 2H), 2,6 (s, 3H), 2,85 (q, 2H), 4,4 (t, 2H), 5,25 (s, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 12,3 (br s, 1H).

LRMS (ES - negativní ion) 354 (M-CO₂H), 398 (M-H).

P ř í k l a d 6 9

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

Titulní sloučenina z preparativního postupu 33 (1,0 g, 2,1 mmol) se rozpustí v propanolu (25 ml). Ke vzniklému roztoku se přidá terc-butoxid draselný (200 mg, 1,8 mmol). Výsledná směs se 3,5 hodiny zahřívá ke zpětnému toku a za sníženého tlaku se z ní odstraní propanol. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 99 : 1 jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (0,83 g, 86 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,05 (t, 3H), 1,8-2,05 (m, 4H), 2,95 (t, 2H), 4,25 (s, 3H), 4,55 (t, 2H), 8,45 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 10,9 (s, 1H).

LRMS (ES- negativní ion) 452 (M-H), (ES - pozitivní ion) 454 (MH^+).

Analýza: Nalezeno: C 44,92, H 4,36, N 15,33. Vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_2$: C 45,05, H 4,45, N 15,45 %.

P ř í k l a d 7 0

5-(1-Methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-5-propoxynikotinonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 35 ze sloučeniny z příkladu 69.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,05 (t, 3H), 1,2 (t, 3H), 1,8-2,1 (m, 4H), 2,95 (t, 2H), 4,25 (s, 3H), 4,65 (t, 2H), 8,55 (s, 1H), 9,1 (s, 1H), 10,8 (s, 1H).

LRMS (TSP): 353 (MH^+).

P ř í k l a d 7 1

1-Methyl-5-[2-propoxy-5-(1H-tetrazol-5-yl)-3-pyridyl]-3-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 43 ze sloučeniny z příkladu 70.

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 0,9-1,05 (m, 6H), 1,65-1,85 (m, 4H), 2,8 (t, 2H), 4,15 (s, 3H), 4,4 (t, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 12,2 (s, 1H).

LRMS (TSP): 396 (MH^+).

P ř í k l a d 7 2

Ethyl-3-[5-(1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo-[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-6-propoxy-3-pyridyl]-2-propynoát

Roztok ethylpropiolátu (0,2 ml, 1,9 mmol) v tetrahydrofuranu (5 ml) se ochladí na -65°C a přidá se k němu sek-butyllithium (1,3M v cyklohexanu, 1,5 ml, 1,9 mmol); teplota se během přidavku udržuje pod -65°C . Po 1 hodině se ke vzniklé směsi přidá roztok chloridu zinečnatého v tetrahydrofuranu (0,5M, 12 ml, 5,7 mmol). Výsledná směs se nechá zahřát na teplotu místnosti, 0,5 hodiny míchá, ochladí v ledové lázni a přidá se k ní produkt z příkladu 69 (430 mg, 0,95 mmol) v tetrahydrofuranu (5 ml) spolu s chloridem bis(trifenylfosfin)palladnatým (35 mg) v tetrahydrofuranu (2 ml). Reakční směs se 2 hodiny zahřívá na 50°C , přidá se k ní další chlorid bis(trifenylfosfin)palladnatý (35 mg) a v zahřívání se pokračuje další 3 hodiny. Směs se poté ochladí a přidá se k ní voda (5 ml) a diethylether (5 ml). Získaná směs se přefiltruje přes celit a vodná fáze se extrahuje diethyletherem (3 x 15 ml). Spojené organické fáze se promyjí vodným roztokem chloridu sodného (15 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií za použití směsi ethylacetátu a pentanu v poměru 1 : 4 jako elučního činidla. Po krystalizaci z diisopropyletheru se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě světle žluté pevné látky (128 mg, 0,3 mmol).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,05 (t, 3H), 1,15 (t, 3H), 1,4

(t, 3H), 1,8-2,1 (m, 4H), 2,9 (t, 2H), 4,25 (s, 3H), 4,35 (t, 2H), 4,6 (t, 2H), 8,5 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 10,9 (s, 1H).

LRMS (TSP): 424 (MH⁺).

Analýza: Nalezeno: C 61,84, H 5,89, N 16,33. Vypočteno pro C₂₂H₂₅N₅O₄·0,25 H₂O: C 61,74, H 6,01, N 16,36 %.

P ř í k l a d 7 3

5-[5-(3-Hydroxy-5-isoxazolyl)-2-propoxy-3-pyridyl]-1-methyl-3-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Suspenze titulní sloučeniny z příkladu 72 (110 mg, 0,3 mmol) v ethanolu (10 ml) se přidá k hydrochloridu hydroxylaminu (54 mg, 0,8 mmol) ve vodném hydroxidu sodném (0,26M, 1 ml). Vzniklý roztok se 16 hodin zahřívá na 30°C, načež se z něj za sníženého tlaku odstraní ethanol. Ke zbytku se přidá voda a vodný roztok se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou okyselí na pH 2 a extrahuje ethylacetátem (3 x 20 ml). Spojené organické extrakty se promyjí vodným chloridem sodným (20 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií za použití elučního gradientu ethylacetát : pentan 90 : 10. Produkt se vykrystaluje z methanolu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (35 mg, 0,1 mmol) o teplotě tání 239 až 241°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,05 (t, 3H), 1,15 (t, 3H), 1,85-2,1 (m, 4H), 2,95 (t, 2H), 4,25 (s, 3H), 4,6 (t, 2H), 6,35 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 11,05 (s, 1H).

LRMS (TSP): 411 (MH⁺).

Analýza: Nalezeno: C 58,41, H 5,41, N 20, 31. Vypočteno pro C₂₂H₂₂N₆O₄: C 58,53, H 5,40, N 20,48 %.

P ř í k l a d 7 4

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

P ř í k l a d 7 4 a

Benzyl-5-(1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo-[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-6-propoxy-3-pyridylkarbamát

Titulní sloučenina z příkladu 36 (3,0 g, 6,1 mmol) a hexamethyldisilazid draselný (1,97 g, 12,2 mmol) v terc-butanolu (200 ml) se 2 hodiny zahřívají ke na 80°C. Vzniklá směs se nechá zchladnout a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu (150 ml) a ethylacetátový roztok se promyje vodou (75 ml) a vodným chloridem sodným (50 ml), vysuší síranem hořečnatým a přečistí sloupcovou chromatografií za použití elučního gradientu ethylacetát : pentan 20 : 80 až 50 : 50. Izolují se dvě složky. Lipofilnější složkou ($R_f = 0,75$ ve směsi ethylacetátu a pentanu v poměru 1 : 1) je benzyl-5-(1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo-[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-6-propoxy-3-pyridylkarbamát (777 mg, 1,6 mmol) a polárnější složkou ($R_f = 0,5$ ve směsi ethylacetátu a pentanu v poměru 1 : 1) je titulní sloučenina (0,49 g, 1,4 mmol).

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 1,05$ (t, 3H), 1,1 (t, 3H), 1,85-2,0 (m, 4H), 2,9 (t, 2H), 3,6 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 4,45 (t, 2H), 7,75 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 11,3 (br s, 1H). LRMS (TSP): 343 (MH^+).

P ř í k l a d 7 5

{[5-(1-Methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-5-yl)-6-propoxy-3-pyridyl]amino}octová kyselina

Roztok bromacetátu sodného (48 mg, 0,33 mmol) ve vodě (1 ml) se přidá k titulní sloučenině z příkladu 74 (100 mg, 0,3 mmol). Vzniklá směs se 5 dní zahřívá ke zpětnému toku, přidá se k ní další alikvot bromacetátu sodného (48 mg, 0,33 mmol) a v zahřívání se pokračuje další den. Směs se poté ochladí a extrahuje ethylacetátem (3 x 2,5 ml). Spojené extrakty se vysuší síranem hořečnatým a přečistí sloupcovou chromatografií za použití směsi dichlormethanu, methanolu a kyseliny octové v poměru 390 : 10 : 1 jako elučního činidla. Po tritraci s diisopropyletherem se získá žlutá pevná látka (16 mg, 0,04 mmol).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,0 (t, 3H), 1,1 (t, 3H), 1,8-2,0 (m, 4H), 2,9 (t, 2H), 4,05 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 4,45 (t, 2H), 7,65 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 11,25 (br s, 1H).

LRMS (ES - negativní ion) 399 (M-H).

Analýza: Nalezeno: C 56,61, H 5,98, N 20,43. Vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_4 + 0,2 \text{ H}_2\text{O}$: C 56,48, H 6,09, N 20,80 %.

P ř í k l a d 7 6

N-[5-(1-Methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-5-yl)-6-propoxy-3-pyridyl]-N-(methylsulfonyl)-methansulfonamid

Methansulfonylchlorid (0,02 ml, 0,3 mmol) se přidá k roztoku titulní sloučeniny z příkladu 74 (100 mg, 0,3 mmol) a triethylaminu (0,08 ml, 0,6 mmol) v dichlormethanu (5 ml). Reakční směs se 6 hodin míchá při teplotě místnosti a poté zředí dichlormethanem (5 ml). Dichlormethanová směs se promyje vodou (5 ml) a vodným chloridem sodným (5 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií za použití elučního gradientu ethylacetát : pentan 30 : 70 až 50 : 50. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (97 mg, 0,2 mmol).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,0 (t, 3H), 1,1 (t, 3H), 1,8-1,95 (m, 2H), 2,0-2,2 (m, 2H), 2,9 (t, 2H), 3,5 (s, 6H), 4,25 (s, 3H), 4,6 (t, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 10,9 (br s, 1H).

LRMS (TSP): 499 (MH^+).

Analýza: Nalezeno: C 45,58, H 5,16, N 16,67. Vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_3$: C 45,77, H 5,26, N 16,86 %.

P ř í k l a d 7 7

N-[5-(1-Methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-5-yl)-6-propoxy-3-pyridyl]methansulfonamid

Titulní sloučenina z příkladu 76 (56 mg, 0,1 mmol) se rozpustí v propanolu (1,4 ml) a vodném roztoku hydroxidu draselného (1M, 0,14 ml). Vzniklá směs se 2,5 hodiny zahřívá na 45°C a poté zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se zředí vodou (2 ml). Vodná směs se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou okyslí na pH 2 až 3, přičemž vznikne sraženina, která se odfiltruje, promyje vodou a diethyletherem a vysuší. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě špinavě bílé pevné látky (26 mg, 0,06 mmol).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,95 (t, 3H), 1,1 (t, 3H), 1,8-1,95 (m, 2H), 1,9-2,0 (m, 2H), 2,9 (t, 2H), 3,05 (s, 3H), 4,25 (s, 3H), 4,č5 (t, 2H), 6,25 (br s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,65 (d,d 1H), 11 (br s, 1H).

LRMS (ES - negativní ion) 419 (M-H).

P ř í k l a d 7 8

Methyl-3-([5-(1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-6-propoxy-3-pyridyl]amino)-3-oxopropanoát

Methylmalonylchlorid (31 μ l, 0,3 mmol) se přikape k míchanému roztoku titulní sloučeniny z příkladu 74 (100 mg, 0,3 mmol) a triethylaminu (0,08 ml, 0,6 mmol) v dichlormethanu (5 ml). Reakční směs se 24 hodin míchá při teplotě místnosti, zředí dichlormethanem (5 ml), promyje vodou (2 x 2,5 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Oranžovo-hnědý pevný zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (96 mg, 0,22 mmol)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,05 (t, 3H), 1,15 (t, 3H), 1,85-2,1 (m, 4H), 2,95 (t, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,3 (s, 3H), 4,55 (t, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,3 (br s, 1H), 11,15 (br s, 1H).

LRMS (ES - pozitivní ion) 443 (MH^+).

Analýza: Nalezeno: C 56,88, H 5,87, N 18,74. Vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_5$: C 57,00, H 5,92, N 18,70 %.

P ř í k l a d 7 9

N-[5-(1-Methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-5-yl)-6-propoxy-3-pyridyl]-3-oxo- β -alanin

Hydroxid sodný (2M vodný roztok, 1 ml) se přidá k roztoku titulní sloučeniny z příkladu 78 (79 mg, 0,18 mmol) v methanolu (10 ml). Výsledná směs se 19 hodin míchá při teplotě místnosti a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí ve vodě (20 ml). Vodný roztok se promyje dichlormethanem (20 ml). Vodná fáze se 2M kyselinou chlorovodíkovou okyselí na pH 2 až 3 a vzniklá sraženina se odfiltruje a vysuší. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (58 mg, 0,14 mmol) o teplotě tání 261 až 262°C.

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 0,9-1,0 (m, 6H), 1,65-1,8 (m, 4H), 2,7-2,85 (m, 2H), 3,35 (s, 2H), 4,15 (s, 3H), 4,25-4,35 (m, 2H), 8,3 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 10,35 (br s, 1H).

LRMS (ES - negativní ion) 427 (M-H).

Analýza: Nalezeno: C 54,32, H 5,47, N 18,86. Vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_5 \cdot 0,75 \text{ H}_2\text{O}$: C 54,35, H 5,82, N 19,02 %.

P ř í k l a d 8 0

(([5-(1-Methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-5-yl)-6-propoxy-3-pyridyl]amino)sulfonyl)octová kyselina

Chlorsulfonylchlorid (878 mg, 4,6 mmol) v acetonitrilu (10 ml) se smísí s vodou (0,08 ml, 4,6 mmol). Vodná směs se 10 minut míchá při teplotě místnosti a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v dichlormethanu (10 ml). 1,17 ml tohoto roztoku se přikape k míchanému roztoku titulu sloučeniny z příkladu 74 (200 mg, 0,6 mmol) a triethylaminu (0,16 ml, 1,2 mmol) v dichlormethanu (10 ml). Po 14 hodinách se reakční směs extrahuje vodným hydroxidem sodným (2M, 2 x 10 ml). Spojené vodné extrakty se koncentrovávají kyselinou chlorovodíkovou okyselí na pH 3 a extrahují dichlormethanem (3 x 10 ml). Spojené organické extrakty se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií za použití elučního gradientu dichlormethan : methanol 95 : 5 až 80 : 20. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě krémově zbarvené pevné látky (132 mg, 0,4 mmol).

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 0,9-1,0 (m, 6H), 1,65-1,8 (m, 4H), 2,85 (t, 2H), 3,5 (s, 2H), 4,15 (s, 3H), 4,3 (t, 2H), 8,3 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 10,5 (br s, 1H), 12,0 (br s, 1H).

LRMS (ES- negativní ion) 463 (M-H).

P ř í k l a d 8 1

1-Methyl-5-(5-{4-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-1-piperazinyl}-2-propoxy-3-pyridyl)-3-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-7-on

N,N-Bis(2-chlorethyl)-4-methylbenzensulfonamid (86 mg, 0,3 mmol) se přidá k míchané suspenzi titulní sloučeniny z příkladu 74 (100 mg, 0,3 mmol) v N,N-diisopropylethylaminu (0,5 ml). Vzniklá směs se zahřívá ke zpětnému toku a po 3 až 6 hodinách se k ní přidají další dvě dávky N,N-bis(2-chlorethyl)-4-methylbenzensulfonamidu (vždy 86 mg, 0,3 mmol). Po celkem 21 hodinách se reakční směs nechá zchladnout na teplotu místnosti a zředí ethylacetátem (2,5 ml). Ethylacetátová směs se přečistí sloupcovou chromatografií (předem naadsorbovaná) za použití elučního gradientu ethylacetát : pentan 20 : 80 až 30 : 70. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě žluté pevné látky (119 mg, 0,21 mmol).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,05 (t, 3H), 1,1 (t, 3H), 1,85-2,0 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,9 (t, 2H), 3,25 (br s, 8H), 4,3 (s, 3H), 4,5 (t, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,7 (d, 2H), 7,9 (d, 1H), 8,4 (d, 1H), 11,3 (br s, 1H).

LRMS (ES - negativní ion) 564 (M-H).

P ř í k l a d 8 2

Methyl-([5-(1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-6-propoxy-3-pyridyl]amino)acetát

Titulní sloučenina z příkladu 74 (200 mg, 0,6 mmol) a methylbromacetát (50 μl , 0,58 mmol) se rozpustí v N,N-diisopropylaminu (2 ml). Výsledná směs se 20 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí, předem naadsorbuje na silikagel a přečistí sloupcovou chromatografií za použití směsi ethyl-

acetátu a pentanu v poměru 50 : 50 jako elučního činidla.

Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě špinavě bílé látky (139 mg, 0,34 mmol) o teplotě tání 175°C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,0 (t, 3H), 1,15 (t, 3H), 1,8-1,95 (m, 4H), 2,9 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,95 (d, 2H), 4,25 (s, 3H), 4,45 (t, 2H), 7,65 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 11,25 (br s, 1H).

LRMS (ES - negativní ion) 413 (M-H).

Analýza: Nalezeno C 57,86, H 6,32, N 20,21. Vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_4$: C 57,96, H 6,32, N 20,28 %.

P ř í k l a d 8 3

Methyl-2-([5-(1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo-[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-6-propoxy-3-pyridyl]amino)propanoát

Titulní sloučenina z příkladu 79 (300 mg, 0,9 mmol) a methyl-2-brompropionát (98 μl , 0,9 mmol) se rozpustí v N,N-diisopropylethylaminu (3 ml). Vzniklá směs se 14 hodin míchá při teplotě místnosti, přidá se k ní další methyl-2-brompropionát (24 μl , 0,2 mmol) a v refluxování se pokračuje ještě 6 hodin. Ochlazená reakční směs se zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií (předem naadsorbovaný) za použití směsi ethylacetátu a pentanu v poměru 3 : 10 jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (258 mg, 0,6 mmol) o teplotě tání 185 až 187°C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,05 (t, 3H), 1,15 (t, 3H), 1,55 (d, 3H), 1,85-2,0 (m, 4H), 2,9 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,1 (t, 1H), 4,3 (s, 3H), 4,45 (t, 2H), 7,7 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 11,4 (br s, 1H).

LRMS (ES - negativní ion) 427 (M-H).

Analýza: Nalezeno C 58,77, H 6,62, N 19,13. Vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4 \cdot 0,1 \text{ EtOAc}$: C 58,78, H 6,64, N 19,22 %.

P ř í k l a d 8 4

N-[5-(1-Methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-5-yl)-6-propoxy-3-pyridyl]alanin

Titulní sloučenina z příkladu 83 v methanolu (5 ml) se smísí s roztokem hydroxidu sodného (64 mg, 1,6 mmol) ve vodě (2 ml). Reakční směs se 14 hodin míchá při teplotě místnosti a poté zkoncentruje za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá voda (5 ml) a vodný roztok se okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou (5 ml). Vznikne bílá sraženina, která se odfiltruje a vysuší za vakua. Získá se titulní sloučenina ve formě špinavě bílé pevné látky (180 mg, 0,43 mmol).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,05 (t, 3H), 1,1 (t, 3H), 1,6 (d, 3H), 1,8-2,0 (m, 4H), 2,9 (t, 2H), 4,2 (t, 1H), 4,25 (s, 3H), 4,45 (t, 2H), 7,7 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 11,3 (br s, 1H).

LRMS (ES- negativní ion) 413 (M-H), 827 (M_2 -H).

Analýza: Nalezeno C 57,12, H 6,23, N 19,92. Vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_4$; 0,3 H_2O : C 57,21, H 6,39, N 20,02 %.

P ř í k l a d 8 5

2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-(2-ethoxy-5-jod-3-pyridyl)-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Titulní sloučenina z preparativního postupu 39 (2,1 g, 4,1 mmol) se rozpustí v terc-butanolu (40 ml). Vzniklý roztok se odplyní a smísí s hexamethyldisilazidem draselným (2,66 g, 16,4 mmol). Výsledná směs se 24 hodin zahřívá na 60°C a zkoncentruje. Zbytek se vyjme do vody (200 ml) a extrahuje dichlormethanem (3 x 100 ml). Spojené organické extrakty se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují. Zbytek se nechá vykrystalovat z ethylacetátu. Získá se sloučenina

uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (1,15 g, 2,4 mmol).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,4 (t, 3H), 1,5 (t, 3H), 2,3 (t, 6H), 2,9 (t, 2H), 3,0 (q, 2H), 4,4 (t, 2H), 4,6 (q, 2H), 8,4 (s, 1H), 9,0 (s, 1H).

LRMS (TSP) 483 (MH^+).

P ř í k l a d 8 6

5-{2-[2-(dimethylamino)ethyl]-3-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl}-6-ethoxynikotinová kyselina

Titulní sloučenina z příkladu 85 (1,27 g, 2,6 mmol) v methanolu (100 ml) se smísí s dimethylsulfoxidem (5 ml), triethylaminem (2,6 ml, 18,4 mmol), 1,3-bis(difenylfosfino)-propanem (434 mg, 1 mmol) a octanem palladnatým (414 mg, 1,8 mmol). Výsledná směs se 14 hodin pod atmosférou oxidu uhelnatého (482,6 kPa) zahřívá na 75°C, poté přefiltruje přes Arbocel a rozdělí mezi dichlormethan (150 ml) a vodu (150 ml). Organická fáze se oddělí, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Oranžový olejovitý zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií za použití elučního gradientu dichlormethan : methanol 100 : 0 až 90 : 10. Získá se methyl-5-{2-[2-(dimethylamino)ethyl]-3-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl}-6-ethoxynikotinát ve formě mírně znečištěné světle oranžové pevné látky (1,18 g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,4 (t, 3H), 1,45 (t, 3H), 2,3 (s, 6H), 2,9 (t, 2H), 3,05 (q, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,4 (t, 2H), 4,7 (q, 2H), 8,9 (s, 1H), 0,25 (s, 1H). LRMS (TSP) 415 (MH^+).

Surový methylester (1,18 g) se vyjme do dioxanu (20 ml) a dioxanový roztok se smísí s hydroxidem sodným (2M, 3,4 ml). Vzniklý roztok se 14 hodin míchá při teplotě místnosti, načež se z něj za sníženého tlaku odstraní dioxan. Výsledný

vodný roztok se promyje toluenem (150 ml), okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH 2 a zkoncentruje. Po tritraci s horkým ethanolem (70 ml) se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (710 mg, 1,8 mmol).

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 1,3 (t, 3H), 1,35 (t, 3H), 2,8 (s, 6H), 3,1 (q, 2H), 3,6-3,7 (m, 2H), 4,4 (q, 2H), 4,75 (t, 2H), 8,4 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 10,5 (br s, 1H), 11,9 (s, 1H).

LRMS (TSP) 401 (MH^+).

P ř í k l a d 8 7

5-{2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-3-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl}-6-ethoxy-N-methoxy-N-methylnikotinamid

Titulní sloučenina z příkladu 86 (710 mg, 1,8 mmol) se rozpustí v dichlormethanu (150 ml). Ke vzniklému roztoku se přidá hydrát 1-hydroxybenzotriazolu (263 mg, 1,95 mmol), N,N-diisopropylethylamin (1,26 ml, 7 mmol) a hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (374 mg, 1,95 mmol) a poté hydrochlorid N,O-dimethylhydroxylaminu (173 mg, 1,8 mmol). Vzniklá směs se 14 hodin míchá při teplotě místnosti, přidá se k ní nasycený vodný roztok hydroxidu uhlíčitého (80 ml) a dichlormethan (50 ml). Organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje dichlormethanem (2 x 50 ml). Spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují. Zbytek přečistí sloupcovou chromatografií za použití elučního gradientu dichlormethan až 10% methanol v dichlormethanu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě žlutého oleje (590 mg, 1,3 mmol).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,4 (t, 3H), 1,55 (t, 2H), 2,3 (s, 6H), 2,85-2,95 (m, 2H), 3,0 (q, 2H), 3,4 (s, 3H), 3,6 (s, 3H), 4,35-4,45 (m, 2H), 4,7 (q, 2H), 8,7 (s, 1H), 9,2

(s, 1H).

LRMS (TSP) 444 (MH^+).

P ř í k l a d 8 8

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

Titulní sloučenina z preparativního postupu 45 (1,0 g, 2,66 mmol) a hexamethyldisilazid draselný (1,72 g, 10,63 mmol) se suspendují v cyklobutanolu (5 ml) a ethylacetátu (0,5 ml). Vzniklá suspenze se 14 hodin zahřívá ke zpětnému toku. Reakční směs se ochladí a za sníženého tlaku se z ní odstraní rozpouštědlo. Zbytek se vyjme do vody (20 ml) a vodná směs se extrahuje methylenchloridem (3 x 50 ml). Spojené organické extrakty se promyjí vodným chloridem sodným (50 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Žlutý pevný zbytek (asi 800 mg) přečistí sloupcovou chromatografií za použití směsi ethylacetátu a pentanu v poměru 3 : 7 jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v napsu (295 mg, 0,76 mmol) o teplotě tání 212 až 214°C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,05 (t, 3H), 1,75-2,1 (m, 4H), 2,3-2,4 (m, 2H), 2,5-2,7 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 4,3 (s, 3H), 5,5-5,6 (m, 1H), 9,1 (s, 1H), 9,5 (s, 1H), 10,8 (br s, 1H).

LRMS (TSP) 385 (MH^+).

Analýza: Nalezeno C 56,03, H 5,28, N 21,63. Vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_4$: C 56,24, H 5,24, N 21,86 %.

P ř í k l a d 8 9

N-[6-(Cyklobutyloxy)-5-(1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-
-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-3-pyridyl]acetamid

a

P ř í k l a d 9 0

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

Titulní sloučenina z příkladu 88 (266 mg, 0,69 mmol) se rozpustí v ledové kyselině octové (10 ml) a do nádoby se naváží 5% palladium na uhlíku (20 mg). Reakční směs se 14 hodin míchá pod atmosférou vodíku (412,2 kPa), načež se z ní filtrací přes Arbocel odstraní katalyzátor. Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se vyjme do vody (5 ml). Vodná směs se 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného zalkalizuje na pH 8 a extrahuje methylenchloridem (3 x 20 ml). Spojené organické extrakty se promyjí vodným chloridem sodným (20 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Zbytek přečistí sloupcovou chromatografií za použití nejprve směsi methylenchloridu a methanolu v poměru 98 : 2 a poté směsi ethylacetátu, pentanu a 0,88 amoniaku jako elučního činidla. Získá se 5-[5-amino-2-(cyklobutyloxy)-3-pyridyl]-1-methyl-3-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (70 mg, 0,19 mmol) spolu s N-[6-(cyklobutyloxy)-5-(1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-3-pyridyl]acetamidem (34 mg, 0,09 mmol).

5-[5-amino-2-(cyklobutyloxy)-3-pyridyl]-1-methyl-3-propyl-
-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on:

Teplota tání 185 až 185,5°C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,05 (t, 3H), 1,65-2,0 (m, 4H), 2,2-2,35 (m, 2H), 2,5-2,6 (m, 2H), 2,9 (t, 2H), 3,6 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 5,3-5,4 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,2 (1H, s), 11,3 (br s, 1H).

LRMS (TSP) 355 (MH⁺).

Analýza: Nalezeno C 60,73, H 6,37, N 22,89. Vypočteno pro C₁₈H₂₂N₆O₂·0,1 H₂O: C 60,85, H 6,33, N 23,14 %.

N-[6-(cyklobutoxy)-5-(1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-3-pyridyl]acetamid:

Teplota tání 279 až 281°C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,0 (t, 3H), 1,65-1,9 (m, 4H), 2,2 (s, 3H), 2,25-2,3 (m, 2H), 2,5-2,6 (m, 2H), 2,85 (t, 2H), 4,2 (s, 3H), 5,35-5,4 (m, 1H), 7,2 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 11,0 (br s, 1H).

LRMS (TSP) 397 (MH⁺).

P ř í k l a d 9 1

N-[6-(Propoxy)-5-(1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-3-pyridyl]-N,N-dimethyl-močovina

Dimethylkarbamoylchlorid (0,03 ml, 0,32 mmol) se přidá k roztoku titulní sloučeniny z příkladu 74 (100 mg, 0,29 mmol), 4-dimethylaminopyridinu (2 mg) a triethylaminu (0,08 ml, 0,58 mmol) v methylenchloridu (5 ml). Vzniklá směs se 10 dní míchá při teplotě místnosti a poté zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek přečistí sloupcovou chromatografií za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (105 mg, 0,25 mmol) o teplotě tání 219 až 220°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,02 (t, 3H), 1,13 (t, 3H), 1,8-1,9 (m, 2H), 1,9-2,0 (m, 2H), 2,90 (t, 2H), 3,06 (s, 6H), 4,26 (s, 3H), 4,52 (t, 2H), 6,26 (br s, 1H), 8,48 (d, 1H), 11,2 (br s, 1H).

LRMS (TSP) 414 (MH⁺).

Analýza: Nalezeno C 57,96, H 6,58, N 23,65. Vypočteno pro C₂₀H₂₇N₇O₃: C 58,10, H 6,58, N 23,71 %.

P ř í k l a d 9 2

N-[6-(Propoxy)-5-(1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-3-pyridyl]acetamid

Acetanhydrid (30 ml, 0,35 mmol) se přidá k roztoku titulní sloučeniny z příkladu 74 (100 mg, 0,29 mmol) v tetrahydrofuranu (1 ml). Výsledný roztok se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, načež se k němu přidá nasycený uhlíčitán sodný (10 ml) a ethylacetát (10 ml). Vodná fáze se oddělí a extrahuje ethylacetátem (2 x 10 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí vodou (20 ml) a vodným chloridem sodným (20 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (101 mg, 0,26 mmol) o teplotě tání 252 až 253°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,02 (t, 3H), 1,13 (t, 3H), 1,80-2,0 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,90 (t, 2H), 4,26 (s, 3H), 4,52 (t, 2H), 7,13 (br s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 11,15 (br s, 1H).

LRMS (TSP) 385 (MH⁺).

Analýza: Nalezeno C 59,08. H 6,26, N 21,45. Vypočteno pro C₁₉H₂₄N₆O₃·0,1 H₂O: C 59,09, H 6,32, N 21,76 %.

P ř í k l a d 9 3

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

Titulní sloučenina z příkladu 74 (100 mg, 0,29 mmol) se přidá ke 37% vodnému roztoku formamidu (0,13 ml, 1,74 mmol) a kyseliny mravenčí (0,21 ml, 5,6 mmol). Vzniklá směs se 24 hodin zahřívá na 90°C, nechá zchladnout a zředí vodou (20 ml). Vodná směs se zneutralizuje hydroxidem sodným (2M) a extrahuje ethylacetátem (2 x 20 ml). Spojené extrakty se promyjí vodou (20 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkon-

centruje za sníženého tlaku. Zbytek přečistí sloupcovou chromatografií za použití směsi ethylacetátu a pentanu v poměru 1 : 4 jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě žluté pevné látky (24 mg, 0,06 mmol) o teplotě tání 162 až 162,5°C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,03 (t, 3H), 1,13 (t, 3H), 1,8-2,0 (m, 4H), 2,90 (t, 2H), 2,97 (s, 6H), 4,26 (s, 3H), 4,45 (t, 2H), 5,29 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,29 (s, 1H).

LRMS (TSP) 371 (MH^+).

Analýza: Nalezeno C 61,46, H 7,08, N 22,62. Vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2$: C 61,60, H 7,08, N 22,59 %.

P ř í k l a d 9 4

Propyl-5-(1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo-[4,3-d]-pyrimidin-5-yl)-6-propoxy-3-pyridylkarbamát

Titulní sloučenina z preparativního postupu 36 (114 mg, 0,23 mmol) v propanolu (15 ml) se smísí s bis(trimethylsilylamidem) draselným (148 mg, 0,92 mmol). Vzniklá směs se 4,5 hodiny zahřívá na 80°C, nechá zchladnout a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozdělí mezi vodu (20 ml) a ethylacetát (20 ml). Vodná fáze se oddělí a extrahuje ethylacetátem (2 x 20 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí vodou (20 ml), vodným chloridem sodným (20 ml) a vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují. Špinavě bílý zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií za použití směsi ethylacetátu a pentanu v poměru 3 : 10 jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (60 mg, 0,14 mmol) o teplotě tání 210 až 211°C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,00 (t, 3H), 1,03 (t, 3H), 1,13 (t, 3H), 1,65-2,0 (m, 6H), 2,90 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 4,26 (s, 3H), 4,52 (t, 2H), 6,5 (br s, 1H), 7,26 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 11,2 (br s, 1H).

LRMS (TSP) 429 (MH^+).

Analýza: Nalezeno C 58,88, H 6,63, N 19,61. Vypočteno pro $C_{21}H_{28}N_6O_4$: C 58,86, H 6,59, N 19,61 %.

P ř í k l a d 9 5

3-Ethyl-5-(5-jod-2-propoxy-3-pyridyl)-1-[2-(4-morfolinyl)-ethyl]-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Titulní sloučenina z preparativního postupu 48 (15,78 g, 28,4 mmol) se rozpustí v n-propanolu (200 ml). Ke vzniklému roztoku se přidá ethylacetát (6 ml) a terc-butoxid draselný (3,2 g, 28,4 mmol). Vzniklá směs se 6 hodin zahřívá ke zpětnému toku a přidá se k ní další terc-butoxid draselný (1,6 g, 14,2 mmol). Směs se zahřívá další 2 hodiny a poté se z ní za sníženého tlaku odstraní rozpouštědlo. Zbytek se rozdělí mezi vodu (50 ml) a methylenchlorid (100 ml). Organická fáze se oddělí. Vodná fáze se extrahuje dichlormethanem (2 x 100 ml). Spojené organické extrakty se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují. Žlutý pevný zbytek (asi 17 g) se přečistí sloupcovou chromatografií za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (13,3 g, 24,1 mmol) a regenerovaná výchozí látka (2,31 g, 4,2 mmol).

Teplota tání 175 až 177°C

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,1 (t, 3H), 1,4 (t, 3H), 1,9-2,05 (m, 2H), 2,45-2,55 (m, 4H), 2,85 (t, 2H), 3,0 (q, 2H), 3,6-3,65 (m, 4H), 4,5 (t, 2H), 4,7 (t, 2H), 8,4 (s, 1H), 9,0 (s, 1H), 10,95 (br s, 1H).

LRMS (TSP) 540 (MH^+).

Analýza: Nalezeno C 46,79, H 5,01, N 15,44. Vypočteno pro $C_{21}H_{27}N_6O_3I$: C 46,85, H 5,05, N 15,61 %.

P ř í k l a d 9 6

5-(2-Butoxy-5-jod-3-pyridyl)-3-ethyl-1-[2-(4-morfolinyl)-ethyl]-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Titulní sloučenina z preparativního postupu 49 (1,25 g, 2,3 mmol) v odplyněném n-butanolu (12 ml) se smísí s hexamethyldisilazidem draselným (2,18 g, 10,9 mmol). Reakční směs se 60 hodin zahřívá ke zpětnému toku, načež se z ní za sníženého tlaku odstraní rozpouštědlo. Zbytek se rozdělí mezi vodu a methylenchlorid. Hodnota pH směsi se 2M kyselinou chlorovodíkovou upraví na 7. Vodná vrstva se oddělí a extrahuje methylenchloridem. Spojené organické extrakty se promyjí vodným chloridem sodným, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují. Zbytek se trituruje s pentanem. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (0,84 g, 1,5 mmol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,02 (t, 3H), 1,4 (t, 3H), 1,5-1,6 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,5-2,6 (m, 4H), 2,85 (t, 2H), 2,97 (q, 2H), 3,6-3,65 (m, 4H), 4,55 (t, 2H), 4,75 (t, 2H), 8,45 (d, 1H), 9,05 (d, 1H), 10,95 (br s, 1H).

P ř í k l a d 9 7

4-([5-(2-Ethoxy-5-jod-3-pyridyl)-3-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl)methyl)benzonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsáním v příkladu 95 za použití sloučeniny z preparativního postupu 50 v ethanolu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,25 (t, 3H), 1,5 (t, 3H), 2,95 (q, 2H), 4,6 (q, 2H), 5,6 (s, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 8,40 (d, 1H), 8,95 (d, 1H), 10,8 (br s, 1H). LRMS 527 (MH^+), 549 (MNa^+).

P ř í k l a d 9 8

5-(2-Propoxy-5-jod-3-pyridyl)-3-ethyl-2-(2-pyridylmethyl)-
-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem
popsaným v příkladu 95 ze sloučeniny z příkladu 51.

Teplota tání 228,9 až 233,8°C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,05 (t, 3H), 1,25 (t, 3H), 1,90
(m, 2H), 3,00 (q, 2H), 4,50 (t, 2H), 5,65 (s, 2H), 7,05 (d,
1H), 7,20 (m, 1H), 7,60 (t, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,55 (d, 1H),
8,95 (s, 1H), 10,70 (s, 1H).

LRMS (ES - pozitivní ion) 517 (MH⁺).

Analýza: Nalezeno C 48,73, H 3,89, N 16,14. Vypočteno pro
C₂₁H₂₁O₂N₆I: C 48,85, H 4,10, N 16,28.

P ř í k l a d 9 9

terc. Butyl-3-[3-ethyl-5-(5-jod-2-propoxy-3-pyridyl)-7-oxo-
-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl]-1-azetidin-
karboxylát

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem
popsaným v příkladu 95 za použití sloučeniny z preparativ-
ního postupu 52.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,05 (t, 3H), 1,30 (t, 3H), 1,43
(s, 9H), 1,87-1,96 (m, 2H), 3,00 (q, 2H), 4,34 (t, 2H), 4,49
(t, 2H), 4,60 (br s, 2H), 5,20 (t, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,94
(s, 1H), 10,75 (br s, 1H).

LRMS (TSP - pozitivní ion) 598,1 (MNH₄⁺).

Analýza: Nalezeno C 47,54, H 5,02, N 14,09. Vypočteno pro
C₂₃H₂₉O₄N₆I: C 47,60, H 5,04, N 14,48.

P ř í k l a d 1 0 0

terc-Butyl-4-[3-(ethyl-5-(5-jod-2-propoxy-3-pyridyl)-7-oxo-
-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl)-1-piperidin-
karboxylát

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem
popsaným v příkladu 95 za použití sloučeniny z preparativ-
ního postupu 53.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,10 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,45
(s, 9H), 1,92 (m, 4H), 2,40 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 3,08 (q,
2H), 4,38 (m, 3H), 4,50 (t, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,98 (s, 1H),
10,69 (s, 1H).

LRMS (TSP - pozitivní ion) 609,7 (MH⁺), 509,0 (MH⁺-BOC).

P ř í k l a d 1 0 1

3-Ethyl-1-[2-(4-morfolinyl)ethyl]-5-{2-propoxy-5-[(trimethyl-
silyl)ethynyl]-3-pyridyl}-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-
pyrimidin-7-on

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem
popsaným v příkladu 14 za titulní sloučeniny z příkladu 95.
Teplota tání 132 až 134°C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,25 (s, 9H), 1,1 (t, 3H), 1,4
(t, 3H), 1,95-2,05 (m, 2H), 2,45-2,5 (m, 4H), 2,85 (t, 2H),
3,0 (q, 2H), 3,55-3,65 (m, 4H), 4,55 (t, 2H), 4,7 (t, 2H),
8,35 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 11 (br s, 1H).

LRMS (ES - negativní ion) 507 (M-H)⁻. (ES - pozitivní ion)
509 (MH⁺).

Analýza: Nalezeno C 61,18, H 7,12, N 16,53. Vypočteno pro
C₂₆H₃₆N₆O₃Si: C 61,39, H 7,13, N 16,52 %.

P ř í k l a d 1 0 2

5-{2-Butoxy-5-[(trimethylsilyl)ethynyl]-3-pyridyl}-3-ethyl-
-1-[2-(4-morfolinyl)ethyl]-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-
pyrimidin-7-on

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem
popsaným v příkladu 14 ze sloučeniny z příkladu 96 ve
výtěžku 69 % (550 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,38 (s, 9H), 1,02 (t, 3H), 1,42
(t, 3H), 1,5-1,6 (m, 2H), 1,85-1,98 (m, 2H), 2,45-2,56 (m,
4H), 2,85 (t, 2H), 3,0 (q, 2H), 3,55-3,65 (m, 4H), 4,6 (t,
2H), 4,7 (t, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 10,98 (s, 1H).
LRMS (TSP) 524 (MH⁺).

P ř í k l a d 1 0 3

4-[(5-{Ethoxy-5-[(trimethylsilyl)ethynyl]-3-pyridyl}-3-
ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl)-
methyl]benzonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem
popsaným v příkladu 14 ze sloučeniny z příkladu 97.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,27 (s, 9H), 1,30 (t, 3H), 1,54
(t, 3H), 2,95 (q, 2H), 4,68 (q, 2H), 5,61 (s, 2H), 7,30 (d,
2H), 7,65 (d, 2H), 8,38 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 10,83 (s,
1H).

P ř í k l a d 1 0 4

3-Ethyl-5-{2-propoxy-5-[(trimethylsilyl)ethynyl]-3-pyridyl}-
-2-(2-pyridylmethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimi-
din-7-on

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 14 ze sloučeniny z příkladu 98.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,20 (s, 9H), 1,00 (t, 3H), 1,25 (t, 3H), 1,90 (m, 2H), 3,00 (q, 2H), 4,50 (t, 2H), 5,60 (s, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,60 (dd, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), 10,70 (s, 1H).

LRMS (TSP - pozitivní ion) 487,5 (MH^+).

P ř í k l a d 1 0 5

terc-Butyl-3-(3-ethyl-7-oxo-5-{2-propoxy-5-[(trimethylsilyl)-ethynyl]-3-pyridyl}-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl)-1-azetidinkarboxylát

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 14 ze sloučeniny z příkladu 99.

^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 0,25 (s, 9H), 1,05 (t, 3H), 1,31 (t, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,87-1,96 (m, 2H), 3,00 (q, 2H), 4,33 (t, 2H), 4,52 (t, 2H), 4,54-4,80 (m, 2H), 5,18-5,25 (m, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,74 (d, 1H).

LRMS (TSP - pozitivní ion) 569 (MNH_4^+), 452,0 (MH^+).

Analýza: Nalezeno C 60,82, H 6,90, N 15,15. Vypočteno pro $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{N}_6\text{Si}$: C 61,07, H 6,95, N 15,26.

P ř í k l a d 1 0 6

terc-Butyl-4-(3-ethyl-7-oxo-5-{2-propoxy-5-[(trimethylsilyl)-ethynyl]-3-pyridyl}-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl)-1-piperidinkarboxylát

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 14 ze sloučeniny z příkladu 100.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,28 (s, 9H), 1,05 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,92 (m, 4H), 2,40 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 3,05 (q, 2H), 4,38 (m, 3H), 4,55 (t, 2H), 8,35 (s, 1H),

8,75 (s, 1H), 10,70 (s, 1H).

LRMS (TSP - pozitivní ion) 580 (MH^+), 479 (MH^+-BOC).

Analýza: Nalezeno C 61,86, H 7,24, N 14,30. Vypočteno pro $C_{30}H_{42}O_4N_6Si \cdot 0,2 H_2O$: C 61,87, H 7,34, N 14,43.

P ř í k l a d 1 0 7

3-Ethyl-5-(5-ethynyl-2-propoxy-3-pyridyl)-1-[2-(4-morfoli-
nyl)ethyl]-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem
popsaným v příkladu 15 ze sloučeniny z příkladu 101.

Teplota tání 137 až 139°C

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,15 (t, 3H), 1,4 (t, 3H),
1,95-2,05 (m, 2H), 2,45-2,5 (m, 4H), 2,9 (t, 2H), 3,0 (q,
2H), 3,1 (s, 1H), 3,45-3,65 (m, 4H), 4,55 (t, 2H), 4,7 (t,
2H), 8,4 (s, 1H), 8,9 (s, 1H) 11 (br s, 1H).

LRMS (ES - negativní ion) 435 ($M-H$)⁻. (ES - pozitivní ion)
437 (MH^+).

Analýza: Nalezeno C 62,75, H 6,47, N 18,79. Vypočteno pro
 $C_{23}H_{28}N_6O_4 \cdot 0,2 H_2O$: C 63,79, H 6,47, N 19,25 %.

P ř í k l a d 1 0 8

5-(2-Butoxy-5-ethynyl-3-pyridyl)-3-ethyl-1-[2-(4-morfoli-
nyl)ethyl]-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem
popsaným v příkladu 15 ze sloučeniny z příkladu 15 v 88%
výtěžku (543 mg).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,0 (t, 3H), 1,4 (t, 3H),
1,5-1,6 (m, 2H), 1,9 (tt, 2H), 2,5-2,55 (m, 4H), 2,85 (t,
2H), 2,95-3,05 (m, 2H), 3,5-3,65 (4H, m), 4,6 (t, 2H), 4,7
(t, 2H), 8,0 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 10,95
(br s, 1H).

LRMS (TSP) 451 (MH^+).

P ř í k l a d 1 0 9

4-([5-(2-Ethoxy-5-ethynyl-3-pyridyl)-3-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl)methyl}benzonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 15 ze sloučeniny z příkladu 103 v 79% výtěžku (147 mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,28 (t, 3H), 1,55 (t, 3H), 2,93 (q, 2H), 3,18 (s, 1H), 4,68 (q, 2H), 5,61 (s, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 8,40 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 10,83 (s, 1H).

P ř í k l a d 1 1 0

3-Ethyl-5-(5-ethynyl-2-propoxy-3-pyridyl)-2-(2-pyridylmethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 15 ze sloučeniny z příkladu 104.
Teplota tání 189°C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,05 (t, 3H), 1,25 (t, 3H), 1,95 (q, 2H), 3,05 (q, 2H), 3,20 (s, 1H), 4,60 (t, 2H), 5,65 (s, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 10,80 (s, 1H).

LRMS (TSP - pozitivní ion) 415 (MH^+).

Analýza: Nalezeno C 65,05, H 5,46, N 19,16. Vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_6 \cdot 0,7 \text{H}_2\text{O}$: C 64,68, H 5,52, N 19,68.

P ř í k l a d 1 1 1

terc-Butyl-3-[3-ethyl-5-(5-ethynyl-2-propoxy-3-pyridyl)-
-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl]-1-aze-
tidinkarboxylát

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem
popsaným v příkladu 15 ze sloučeniny z příkladu 105.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,05 (t, 3H), 1,30 (t, 3H), 1,43
(s, 9H), 1,88-2,00 (m, 2H), 3,00 (q, 2H), 3,19 (s, 1H), 4,35
(app t, 2H), 4,52 (app t, 2H), 4,60-4,80 (br s, 2H), 5,22
(t, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 10,75 (br s, 1H).

LRMS (TSP - pozitivní ion) 496 (MNH₄⁺).

P ř í k l a d 1 1 2

terc-Butyl-4-[3-ethyl-5-(5-ethynyl-2-propoxy-3-pyridyl)-7-
-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl]-1-piperi-
dinykarboxylát

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem
popsaným v příkladu 15 ze sloučeniny z příkladu 106.

Teplota tání 221°C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,03 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,45
(s, 9H), 1,92 (m, 4H), 2,40 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 3,05 (q,
2H), 3,19 (s, 1H), 4,38 (m, 3H), 4,57 (t, 2H), 8,39 (s, 1H),
8,82 (s, 1H), 10,70 (s, 1H).

LRMS (TSP - pozitivní ion) 507 (MH⁺), 524 (MNH₄⁺).

P ř í k l a d 1 1 3

5-(5-Acetyl-2-propoxy-3-pyridyl)-3-ethyl-1-[2-(4-morfoli-
nyl)ethyl]-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 16 ze sloučenin z příkladu 107.

Teplota tání 140 až 143°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,15 (t, 3H), 1,4 (t, 3H), 1,95-2,05 (m, 2H), 2,5-2,55 (m, 4H), 2,7 (s, 3H), 2,85-2,95 (m, 2H), 3,0 (q, 2H), 3,6-3,65 (m, 4H), 4,65 (t, 2H), 4,75 (t, 2H), 8,85 (s, 1H), 9,3 (s, 1H), 10,9 (br s, 1H).

LRMS (ES - negativní ion) 453 (M-H)⁻. (ES - pozitivní ion) 455 (MH⁺).

Analýza: Nalezeno C 60,43, H 6,66, N 18,22. Vypočteno pro C₂₃H₃₀N₆O₄·0,15 H₂O: C 60,43, H 6,68, N 18,38 %.

P ř í k l a d 1 1 4

5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridyl)-3-ethyl-1-[2-(4-morfoli-nyl)ethyl]-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 16 ze sloučeniny z příkladu 108 v 73% výtěžku (0,32 mmol).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,02 (t, 3H), 1,42 (t, 3H), 1,5-1,63 (m, 2H), 1,9- 2,0 (m, 2H), 2,45-2,58 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,87 (t, 2H), 3,0 (q, 2H), 3,55-3,68 (m, 4H), 4,62-4,75 (m, 4H), 8,85 (s, 1H), 9,3 (s, 1H), 10,88 (br s, 1H).

LRMS (ES - pozitivní ion) 469 (MH⁺).

P ř í k l a d 1 1 5

4-{[5-(5-Acetyl-2-ethoxy-3-pyridyl)-3-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl)methyl}benzonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 16 ze sloučeniny z příkladu 109 v 65% výtěžku (110 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,25 (t, 3H), 1,55 (t, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,95 (q, 2H), 4,75 (q, 2H), 5,6 (s, 2H), 7,3 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 8,85 (d, 1H), 9,25 (d, 1H), 10,7 (br s, 1H).

LRMS (TSP) 443 (MH⁺), 465 (MNa⁺).

P ř í k l a d 1 1 6

5-(5-Acetyl-2-propoxy-3-pyridyl)-3-ethyl-2-(2-pyridyl-methyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 16 ze sloučeniny z příkladu 110.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,10 (t, 3H), 1,30 (t, 3H), 1,95 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 3,00 (q, 2H), 4,60 (t, 2H), 5,70 (s, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 10,70 (s, 1H).

LRMS (TSP - pozitivní ion) 433,4 (MH⁺).

Analýza: Nalezeno C 58,21, H 5,52, N 17,18. Vypočteno pro C₂₃H₂₄O₃N₆·0,5 H₂O·0,5 DCM: C 58,32, H 5,42, N 17,37.

P ř í k l a d 1 1 7

5-(5-Acetyl-2-propoxy-3-pyridyl)-2-(3-azetidiny)-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Titulní sloučenina z příkladu 111 (1,44 g, 3,0 mmol) v acetonu (50 ml) a kyselina sírová (1M, 3 ml) se smísí se síranem rtuťnatým (268 mg, 9,0 mmol). Výsledná směs se 6 hodin zahřívá ke zpětnému toku, za sníženého tlaku zkoncentruje na objem asi 20 ml a nalije do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (20 ml). Vzniklá směs se extrahuje methylenchloridem (6 x 10 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí vodným chloridem sodným (20 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují. Hnědý olejovitý

zbytek se vyjme do 40% trifluoroctové kyseliny v methylenchloridu (50 ml) a vodě (1 ml). Získaná směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a poté odpaří za sníženého tlaku. Zbytek přečistí sloupcovou chromatografií za použití směsi methylenchloridu, methanolu a 0,88 amoniaku v poměru 95 : 5 : 1 jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé hygroskopické pěny (1,65 g). Teplota tání 128,5 až 130,0°C

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 1,00 (t, 3H), 1,30 (t, 3H), 1,79-1,90 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 3,00-3,10 (q, 2H), 4,50 (t, 2H), 4,60-4,70 (m, 4H), 5,65-5,78 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,90 (s, 1H).

LRMS (TSP - pozitivní ion) 397 (MH⁺).

P ř í k l a d 1 1 8

5-(5-Acetyl-2-propoxy-3-pyridyl)-3-ethyl-2-(4-piperidinyl)-
-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 117 za použití sloučeniny z příkladu 112.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,10 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,90-1,99 (m, 4H), 2,30-2,40 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,80 (t, 2H), 3,08 (q, 2H), 3,32 (app d, 2H), 4,35-4,40 (m, 1H), 4,62 (app t, 2H), 8,85 (s, 1H), 9,25 (s, 1H).

LRMS (TSP - pozitivní ion) 425 (MH⁺).

Analýza: Nalezeno C 51,36, H 5,91, N 15,18. Vypočteno pro C₂₂H₂₈O₃N₆. 1,45 DCM: C 51,43, H 5,69, N 15,35.

P ř í k l a d 1 1 9

5-(5-Acetyl-2-propoxy-3-pyridyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Kyanoborhydrid sodný (92 mg, 1,47 mmol) se pod atmosférou dusíku při teplotě místnosti přidá k míchanému roztoku titulní sloučeniny z příkladu 117 (500 mg, 0,98 mmol) a octanu sodného (161 mg, 1,96 mmol) v methanolu (10 ml). Po 1 hodině se roztok nalije do nasyceného vodného hydrogenuhličitanu sodného (20 ml) a extrahuje dichlor-methanem (3 x 15 ml). Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Surový produkt přečistí sloupcovou chromatografií za použití elučního gradientu ethylacetát : methanol : 0,88 amoniak 95 : 5 : 0,5 až 80 : 20 : 1. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (140 mg, 0,33 mmol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,97 (t, 3H), 1,03 (t, 3H), 1,30 (t, 3H), 2,82-2,97 (m, 2H), 2,58-2,65 (m, 5H), 2,98 (q, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,85 (dd, 2H), 4,58 (dd, 2H), 5,05-5,17 (m, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,62 (br s, 1H). LRMS (TSP - pozitivní ion) 426 (MH^+).

P ř í k l a d 1 2 0

5-(5-Acetyl-2-propoxy-3-pyridyl)-3-ethyl-2-(1-methyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsáným v příkladu 51 za použití sloučeniny z příkladu 117. Teplota tání 175,9 až 177,0°C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,11 (t, 3H), 1,36 (t, 3H), 1,97 (app. q, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 3,02 (q, 2H), 3,79 (t, 2H), 3,92 (dd, 2H), 4,64 (dd, 2H), 5,09-5,19 (m, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,23 (d, 1H), 10,65 (br s, 1H).

LRMS (TSP - pozitivní ion) 411,6 (MH^+).

Analýza: Nalezeno C 59,70, H 6,46, N 19,81. Vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_6 \cdot 0,7 \text{H}_2\text{O}$: C 59,62, H 6,53, N 19,86.

P ř í k l a d 1 2 1

2-(1-Acetyl-3-azetidiny1)-5-(5-acetyl-2-propoxy-3-pyridyl)-
-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Titulní sloučenina z příkladu 117 (100 mg, 0,25 mmol) se rozpustí v methylenchloridu (15 ml). Ke vzniklému roztoku se přidá pyridin (20 ml, 0,25 mmol) a acetanhydrid (24 ml, 0,25 mmol). Výsledná směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a poté nalije do vody. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje methylenchloridem (2 x 20 ml). Spojené organické extrakty se promyjí kyselinou chlorovodíkovou (1M, 10 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Zbytek přečistí sloupcovou chromatografií za použití směsi methylenchloridu, methanolu a amoniaku v poměru 90 : 10 : 1 jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (48 mg, 0,11 mmol).

Teplota tání 229,3 až 230,1°C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,1 (t, 3H), 1,38 (t, 3H), 1,90-2,08 (m, 5H), 2,62 (s, 3H), 3,02 (q, 2H), 4,46 (d, 2H), 4,56 (dd, 1H), 4,60 (dd, 2H), 5,00-5,10 (m, 1H), 5,26-5,40 (m, 1H), 8,82 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 10,70 (br s, 1H).

LRMS (TSP - pozitivní ion) 439 (MH⁺), 456 (MNH₄⁺).

Analýza: Nalezeno C 56,56, H 5,82, N 17,46. Vypočteno pro C₂₂H₂₆O₄N₆.0,45 CH₂Cl₂: C 56,56, H 5,69, N 17,63.

P ř í k l a d 1 2 2

2-(1-Acetyl-4-piperidiny1)-5-(5-acetyl-2-propoxy-3-pyridyl)-
-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 121 ze sloučeniny z příkladu 118.

Teplota tání 213 až 214°C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,19 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,90-2,02 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 2,25-2,38 (m, 1H), 2,50-2,60 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,70-2,80 (m, 1H), 3,08 (q, 2H), 3,21-3,30 (m, 1H), 4,01-4,10 (m, 1H), 4,45-4,52 (m, 1H), 4,60 (t, 2H), 4,78-4,85 (m, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 10,64 (s, 1H).

LRMS (TSP - pozitivní ion) 467 (MH⁺), 484 (MNH₄⁺), 489 (MNa⁺).

Analýza: Nalezeno C 59,67, H 6,37, N 17,15. Vypočteno pro C₂₄H₃₀O₄N₆.0,4 H₂O.0,15 CH₂Cl₂: C 59,62, H 6,44, N 17,27.

P ř í k l a d 1 2 3

5-(5-Acetyl-2-propoxy-3-pyridyl)-2-(1-sec-butyl-3-azetidiny)-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 51 za použití sloučeniny z příkladu 117 a but-2-onu.

Teplota tání 176,5 až 177,7°C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,85 (t, 3H), 0,93 (d, 3H), 1,06 (t, 3H), 1,11-1,18 (m, 1H), 1,32 (t, 3H), 1,45-1,55 (m, 1H), 1,89-1,98 (m, 2H), 2,36-2,41 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,99 (q, 2H), 3,67-3,74 (m, 2H), 3,85 (t, 2H), 4,59 (t, 2H), 5,06-5,13 (m, 1H), 8,81 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 10,60 (br s, 1H).

LRMS (TSP - pozitivní ion) 453 (MH⁺).

Analýza: Nalezeno C 60,03, H 6,93, N 17,14. Vypočteno pro C₂₄H₃₂O₃N₆.0,4 H₂O.0,3 CH₂Cl₂: C 60,15, H 6,94, N 17,32.

P ř í k l a d 1 2 4

5-(5-Acetyl-2-propoxy-3-pyridyl)-3-ethyl-2-(1-isopropyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 51 za použití sloučeniny z příkladu 117 a acetonu.

Teplota tání 162,8 až 163,6°C

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 1,00 (asi d, 9H), 1,30 (t, 3H), 1,84 (app. q, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,62-2,72 (m, 1H), 3,00-3,10 (q, 2H), 3,75 (t, 2H), 3,90 (t, 3H), 4,50 (t, 2H), 5,25 (t, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,90 (s, 1H).

LRMS (TSP - pozitivní ion) 439 (MH⁺).

Analýza: Nalezeno C 61,92, H 6,84, N 18,70. Vypočteno pro C₂₃H₃₀O₃N₆.0,1 CH₂Cl₂: C 62,07, H 6,81, N 18,80.

P ř í k l a d 1 2 5

5-(5-Acetyl-2-propoxy-3-pyridyl)-3-ethyl-2-(1-methyl-4-piperidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 51 ze sloučeniny z příkladu 118.

Teplota tání 219,0 až 220,0°C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,05 (t, 3H), 1,38 (t, 3H), 2,85-2,95 (m, 4H), 2,05-2,15 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,50 (q, 2H), 2,62 (s, 3H), 3,00-3,05 (m, 4H), 4,15-4,25 (m, 1H), 4,59 (t, 2H), 8,80 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 10,55 (s, 1H).

LRMS (TSP - pozitivní ion) 439 (MH⁺).

Analýza: Nalezeno C 61,68, H 6,72, N 18,61. Vypočteno pro C₂₃H₃₀O₃N₆.0,2 H₂O.0,1 DCM: C 61,57, H 6,84, N 18,65.

P ř í k l a d 1 2 6

5-(5-Acetyl-2-propoxy-3-pyridyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-4-piperidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 51 za použití sloučeniny z příkladu 118

a acetaldehydu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,05-1,15 (m, 6H), 1,39 (t, 3H), 1,90-2,00 (m, 5H), 2,07-2,22 (m, 1H), 2,42-2,58 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 3,00-3,10 (m, 3H), 3,10-3,20 (m, 1H), 4,20-4,32 (m, 1H), 4,60-4,65 (m, 2H), 8,84 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 10,58 (s, 1H).

LRMS (TSP - pozitivní ion) 453 (MH^+).

Analýza: Nalezeno C 62,13, H 7,05, N 17,65. Vypočteno pro $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{N}_6 \cdot 0,2 \text{H}_2\text{O} \cdot 0,1 \text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 0,1 \text{CH}_3\text{OH}$: C 62,13, H 7,11, N 17,96.

P ř í k l a d 1 2 7

2-[5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridyl)-2-(cyklopropylmethyl)-
-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Titulní sloučenina z preparativního postupu 56 (240 mg, 0,60 mmol) a uhličitán cesný (587 mg, 1,80 mmol) se rozpustí v n-butanolu (12 ml). Vzniklá směs se pod atmosférou dusíku 5 hodin zahřívá ke zpětnému toku, načež se z ní za sníženého tlaku odstraní n-butanol. Zbytek se rozdělí mezi dichlormethan (30 ml) a vodu (30 ml). Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem (2 x 30 ml). Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Surový produkt přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití směsi methylenchloridu a methanolu v poměru 99 : 1 jako elučního činidla a poté překrystaluje ze směsi dichlormethanu a diisopropyletheru. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě krémově zbarvené pevné látky (48 mg, 0,12 mmol).

Teplota tání 184 až 185°C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,45 (d, 2H), 0,60 (d, 2H), 0,98 (t, 3H), 1,38 (m, 1H), 1,40 (t, 3H), 1,52 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 3,03 (q, 2H), 4,18 (d, 2H), 4,64 (t, 2H), 8,81 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 10,58 (br s, 1H).

LRMS (TSP - pozitivní) 410 (MH^+).

Analýza: Nalezeno C 64,28, H 6,66, N 17,03. Vypočteno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}_5$: C 64,53, H 6,65, N 17,10.

P ř í k l a d 1 2 8

2-[5-(5-Acetyl-2-ethoxy-3-pyridyl)-2-((cyklopropyl)methyl)-
-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Titulní sloučenina z preparativního postupu 56 (250 mg, 0,63 mmol) a uhličitan cesný (612 mg, 1,88 mmol) se rozpustí v ethanolu (15 ml) za přítomnosti práškového molekulárního síta. Výsledná směs se 16 hodin pod atmosférou dusíku zahřívá ke zpětnému toku, přidá se k ní další uhličitan cesný (103 mg, 0,32 mmol) a práškové molekulární síto. Směs se převede do bomby, kde se 6 hodin zahřívá na 100°C , poté se zředí ethylacetátem (50 ml) a přefiltruje, čímž se z ní odstraní molekulární síto. Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozdělí mezi dichlormethan (50 ml) a vodu (50 ml). Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem (2 x 30 ml). Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Surový produkt se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití směsi methylenchloridu a methanolu v poměru 99 : 1 a poté směsi ethylacetátu a pentanu v poměru 1 : 1 jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě krémově zbarvené pevné látky (45 mg, 0,12 mmol) o teplotě tání 200 až 201°C .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,45 (d, 2H), 0,60 (m, 2H), 1,39 (m, 1H), 1,42 (t, 3H), 1,52 (t, 3H), 2,61 (s, 3H), 3,03 (q, 2H), 4,18 (d, 2H), 4,71 (q, 2H), 8,81 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 10,59 (br s, 1H).

LRMS (ES pozitivní) 382 (MH^+).

Analýza: Nalezeno C 59,89, H 5,80, N 17,01. Vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}_5 \cdot 0,3 \text{CH}_2\text{Cl}_2$: C 59,92, H 5,85, N 17,21.

P ř í k l a d 1 2 9

terc-Butyl-4-[5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridyl)-3-ethyl-7-oxo-
-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl]-1-piperidin-
karboxylát

Titulní sloučenina z preparativního postupu 62 (3,70 g, 7,00 mmol) a uhličitan cesný (6,84 g, 21,0 mmol) se rozpustí v n-butanolu (60 ml) za přítomnosti práškového molekulárního síta. Výsledná směs se 2 hodiny pod atmosférou dusíku zahřívá ke zpětnému toku a poté se z ní za sníženého tlaku odstraní rozpouštědlo. Zbytek se rozdělí mezi ethylacetát (100 ml) a vodu (50 ml). Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (2 x 50 ml). Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Surový produkt se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití směsi methylenchloridu a methanolu v poměru 99 : 1 jako elučního činidla. Po přidavku diethyletheru se získá titulní sloučenina ve formě bílého prášku (1,55 g, 2,88 mmol). Teplota tání 194 až 195°

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,00 (t, 3H), 1,42 (t, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,52 (m, 2H), 1,92 (m, 4H), 2,40 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,90 (m, 2H), 3,07 (q, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,66 (t, 2H), 8,84 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 10,60 (br s, 1H).

LRMS (TSP - pozitivní) 539 (MH⁺), 439 (MH⁺-BOC).

Analýza: Nalezeno C 62,15, H 7,17, N 15,53. Vypočteno pro C₂₈H₃₈O₅N₆: C 62,44, H 7,11, N 15,60.

P ř í k l a d 1 3 0

5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridyl)-3-ethyl-2-(4-piperidiny)-
-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Trifluoroctová kyselina (7 ml, 40% obj.) se přidá k roztoku titulní sloučeniny z příkladu 129 v suchém methylenchloridu (10 ml). Výsledná směs se pod atmosférou dusíku 45 minut míchá při teplotě místnosti a poté zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozdělí mezi nasycený vodný hydrogenuhličitan sodný (50 ml) a methylenchlorid (100 ml). Organická vrstva se oddělí (emulze) a promyje vodou (50 ml). Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje methylenchloridem (2 x 50 ml). Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Surový produkt přečistí sloupcovou chromatografií za použití směsi methylenchloridu, methanolu a 0,88 amoniaku v poměru 95 : 5 : 0,5 jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (obsahující stopové množství nečistoty; pro další stupeň se jí použije v surovém stavu).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,98 (t, 3H), 1,39 (t, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,81 (m, 2H), 3,03 (q, 2H), 3,32 (m, 2H), 4,39 (m, 1H), 4,62 (t, 2H), 8,80 (s, 1H), 9,19 (s, 1H).
LRMS (TSP - pozitivní) 439 (MH⁺).

P ř í k l a d 1 3 1

5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridyl)-2-(1-acetyl-4-piperidinyl)-
-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 121 z titulní sloučeniny z příkladu 130. Teplota tání 156 až 157°C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,98 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,98 (t, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,29 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,73 (t, 1H), 3,06 (q, 2H), 3,23 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,62 (t, 2H), 4,79 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 10,57 (br s, 1H).
LRMS (TSP - pozitivní) 481 (MH⁺).

Analýza: Nalezeno C 60,21, H 6,58, N 16,68. Vypočteno pro $C_{25}H_{32}O_4N_6 \cdot 0,3 H_2O \cdot 0,2 CH_2Cl_2$: C 60,18, H 6,61, N 16,71.

P ř í k l a d 1 3 2

5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidinyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Titulní sloučenina z příkladu 119 (120 mg, 0,28 mmol) a uhličitan cesný (274 mg, 0,84 mmol) se rozpustí v n-butanolu (4 ml). Vzniklý roztok se 96 hodin pod atmosférou dusíku zahřívá na 90°C. Reakční směs se poté rozdělí mezi vodu (10 ml) a dichlormethan (10 ml). Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje dalším dichlormethanem (3 x 15 ml). Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Surový produkt se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití elučního gradientu ethylacetát : methanol : 0,88 amoniak 95 : 5 : 0,5 až 90 : 10 : 1. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvého skla (77 mg, 0,18 mmol).

Teplota tání 91,6 až 93,7°C

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,00-1,05 (m, 6H), 1,38 (t, 3H), 1,50-1,62 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,63-2,70 (m, 2H), 3,02 (q, 2H), 3,75 (t, 2H), 3,90 (t, 2H), 4,68 (t, 2H), 5,10-5,20 (m, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 10,63 (br s, 1H).

LRMS (TSP - pozitivní ion) 430 (MH^+).

Analýza: Nalezeno C 60,73, H 7,06, N 18,03. Vypočteno pro $C_{23}H_{30}O_3N_6 \cdot 0,2 MeOH \cdot 0,1 DIPE$: C 60,88, H 7,26, N 17,90.

P ř í k l a d 1 3 3

5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridyl)-3-ethyl-2-(2-pyridylmethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 32 ze sloučeniny z příkladu 116.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,00 (t, 3H), 1,35 (t, 3H), 1,50-1,60 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 3,05 (q, 2H), 4,60 (t, 2H), 5,65 (s, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,60 (dd, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 11,65 (s, 1H).

LRMS (TSP pozitivní ion) 447 (MH⁺).

Analýza: Nalezeno C 63,73, H 5,91, N 18,02. Vypočteno pro C₂₄H₂₆O₃N₆·0,25 H₂O·0,1 EtOAc: C 63,74, H 5,98, N 18,28.

P ř í k l a d 1 3 4

5-(5-Acetyl-2-isobutoxy-3-pyridyl)-3-ethyl-2-(2-pyridyl-methyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 132 ze sloučeniny z příkladu 116.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,10 (d, 6H), 1,30 (t, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 3,00 (q, 2H), 4,45 (d, 2H), 5,65 (s, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,60 (dd, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 10,70 (s, 1H).

LRMS (TSP - pozitivní ion) 447 (MH⁺).

Analýza: Nalezeno C 62,47, H 5,87, N 16,70. Vypočteno pro C₂₄H₂₆O₃N₆·0,5 H₂O·0,5 EtOAc: C 62,51, H 6,25, N 16,82.

P ř í k l a d 1 3 5

5-(5-Acetyl-2-isobutoxy-3-pyridyl)-3-ethyl-2-(1-methyl-4-piperidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 132 ze sloučeniny z příkladu 125.

Teplota tání 195,0 až 196,0°C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,08 (d, 6H), 1,38 (t, 3H),

1,88 (d, 2H), 2,10 (t, 2H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,50 (q, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,88-3,05 (m, 4H), 4,17-4,23 (m, 1H), 4,41 (d, 2H), 8,80 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 10,52 (s, 1H).

LRMS (TSP - pozitivní ion) 453 (MH^+).

Analýza: Nalezeno C 63,15, H 7,24, N 17,90. Vypočteno pro $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{N}_6 \cdot 0,3 \text{H}_2\text{O} \cdot 0,1 \text{DIPE}$: C 63,11, H 7,32, N 17,95.

P ř í k l a d 1 3 6

5-(5-Acetyl-2-isobutoxy-3-pyridyl)-3-ethyl-2-(1-methyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v 132 ze sloučeniny z příkladu 120.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,10 (d, 6H), 1,39 (t, 3H), 2,22-2,37 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 3,05 (q, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,45 (d, 2H), 5,14 (m, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 10,62 (br s, 1H).

LRMS (TSP - pozitivní ion) 425,5 (MH^+).

P ř í k l a d 1 3 7

2-(1-Acetyl-4-piperidiny-5-[2-butoxy-5-(1-hydroxyethyl)-3-pyridyl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Tetrahydroboritan sodný (6 mg, 0,15 mmol) se pod atmosférou dusíku při 0°C přidá k suspenzi titulní sloučeniny z příkladu 131 (140 mg, 0,3 mmol) v suchém methanolu (3 ml). Po 30 minutách se ze vzniklé směsi odstraní rozpouštědlo a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát (20 ml) a vodu (20 ml). Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje dalším ethylacetátem (2 x 20 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí vodným chloridem sodným (20 ml),

vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Surový produkt se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci za použití elučního gradientu methylenchlorid : methanol 98 : 2 až 95 : 5. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pěny (120 mg, 0,25 mmol).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,00 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,54 (m, 2H), 1,60 (d, 3H), 1,91 (m, 2H), 2,01 (t, 2H), 2,13 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,78 (t, 1H), 3,08 (q, 2H), 3,28 (t, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,58 (t, 2H), 4,83 (m, 1H), 5,03 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 10,84 (br s, 1H).

LRMS (TSP - pozitivní) 483,8 (MH⁺).

P ř í k l a d 1 3 8

5-(5-Acetyl-2-ethoxy-3-pyridyl)-3-ethyl-1-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methyl]-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 128 ze sloučeniny z příkladu 63.

Teplota tání 217,9 až 218,7°C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,18 (t, 3H), 1,58 (t, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,95 (q, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,70 (q, 2H), 5,83 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 9,225 (s, 1H), 10,88 (br s, 1H).

LRMS (TSP - pozitivní) 422 (MH⁺).

Analýza: Nalezeno C 59,50, H 5,46, N 23,11. Vypočteno pro C₂₁H₂₃O₃N₇: C 59,85, H 5,50, N 23,26.

P ř í k l a d 1 3 9

5-(2-Butoxy-5-tetrahydro-2-furyl-3-pyridyl)-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

K roztoku titulní sloučeniny z příkladu 12 (50 mg, 0,11 mmol) v ethanolu (10 ml) se přidá 10% palladium na uhlíku (15 mg). Výsledná směs se 6 hodin míchá při teplotě místnosti za tlaku vodíku 412,2 kPa, načež se z ní odfiltruje rozpouštědlo. Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií za použití elučního gradientu methylenchlorid až methylenchlorid 98 : 2. Po vysrážení z diethyletheru se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (15 mg, 0,03 mmol).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,0 (t, 3H), 1,4 (t, 3H), 1,45-1,6 (m, 2H), 1,8-1,95 (m, 3H), 2,0-2,1 (m, 2H), 2,3-2,4 (m, 1H), 3,15 (q, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,9 (t, 2H), 3,9-4,0 (m, 1H), 4,1-4,2 (m, 1H), 4,45 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,95 (app t, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 10,8 (br s, 1H).
LRMS (TSP) 442 (MH⁺), 464 (MNa⁺).

P ř í k l a d 1 4 0

5-[5-Acetyl-2-(2-methoxyethoxy)-3-pyridyl]-3-[6-(dimethylamino)-3-pyridyl]-2-methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-7-on

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v 132 ze sloučeniny z příkladu 59 za použití 2-methoxyethanolu ve výtěžku 28 % (25 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,6 (s, 3H), 3,2 (s, 6H), 3,58 (s, 3H), 3,87 (t, 2H), 4,18 (s, 3H), 4,8 (t, 2H), 6,7 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 10,9 (br s, 1H).
LRMS (TSP) 464 (MH⁺).

P ř í k l a d 1 4 1

5-(5-Jod-2-isobutoxy-3-pyridyl)-2-methyl-3-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí ze sloučeniny z preparativního postupu 64 způsobem popsáním v 1 za použití isobutanolu jako rozpouštědla.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,0 (3H, t), 1,1 (6H, d), 1,75-1,9 (2H, m), 2,2-2,35 (1H, m), 3,0 (2H, t), 4,1 (3H, s), 4,35 (2H, d), 8,4 (1H, s), 8,95 (1H, s).

Analýza: Nalezeno C 46,1, H 4,70, N 14,85. Vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2\text{I}$: C 46,26, H 4,75, 14,99 %.

P ř í k l a d 1 4 2

5-[2-Isobutoxy-5-(methylsulfinyl)-3-pyridyl]-2-methyl-3-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Titulní sloučenina z příkladu 141 (500 mg, 1,07 mmol) a thiomocovina (90 mg, 1,18 mmol) se suspendují v N,N-dimethylformamidu (3 ml) odplyněném při 70°C. Výsledná suspenze se smísí s chloridem bis(trifenylfosfin)nikelnatým (20 mg, 0,05 mmol). Ke vzniklé směsi se přidá kyanoborhydrid sodný (80 μl 1M roztoku v tetrahydrofuranu, 0,08 mmol). Černá reakční směs se 0,75 hodiny zahřívá, přidá se k ní další chlorid bis(trifenylfosfin)nikelnatý (60 mg, 0,16 mmol) a kyanoborhydrid sodný (160 μl 1M roztoku v tetrahydrofuranu, 0,16 mmol). Reakční směs se zahřívá dalších 6 hodin. Získaná zelená směs se nechá zchladnout na teplotu místnosti a přidá se k ní oxid vápenatý (90 mg, 1,6 mmol) a po 1 hodině methyljodid (150, 2,4 mmol). Vzniklá směs se 1 hodinu míchá a poté zředí ethylacetátem (20 ml) a kyselinou citronovou (10% vodnou, 20 ml). Organická fáze se oddělí a prmyje další kyselinou citronovou (2 x 20 ml) a vodným

chloridem sodným (20 ml) a vysuší síranem hořečnatým. získá se surový 5-[2-isobutoxy-5-(methylsulfanyl)-3-pyridyl]-2-methyl-3-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on.

Surový sulfid (284 mg, odhadem 0,73 mmol) se rozpustí v ledově chladném methylenchloridu (4 ml) a isopropylalkoholu (1 ml). Výsledná směs se smísí s 3-chlorperbenzoovou kyselinou (230 mg 55% aktivní, 0,73 mmol). Směs se 1 hodinu míchá při 0°C, načež se z ní za sníženého tlaku odstraní rozpouštědlo. Zbytek se vyjme do ethylacetátu (20 ml) a ethylacetátový roztok se promyje uhličitánem sodným (10% vodným, 2 x 5 ml) a vodným chloridem sodným (5 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje na pevnou látku. Tento zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií za použití směsi ethylacetátu a pentanu v poměru 1 : 1 a poté ethylacetátu a methanolu v poměru 99 : 1 jako elučního činidla. Získá se analytický vzorek titulní sloučeniny (50 mg, 0,13 mmol) spolu se sulfoxidovou nečistotou (66 mg, 0,16 mmol).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,0 (3H, t), 1,1 (6H, d), 1,75-1,85 (2H, m), 2,25-2,35 (1H, m), 2,8 (3H, s), 3,0 (2H, t), 4,1 (3H, s), 4,4 (2H, d), 8,5 (1H, s), 9,0 (1H, s), 10,7 (1H, br s).

LRMS (TSP) 404 (MH⁺), 426 (MNa⁺).

P ř í k l a d 1 4 3

5-[2-Isobutoxy-5-(methylsulfonyl)-3-pyridyl]-2-methyl-3-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Titulní sloučenina z příkladu 142 (36 mg, 0,09 mmol) v ledově chladném methylenchloridu (3 ml) se smísí s 3-chlorperoxobenzoovou kyselinou (36 mg, o 50% čistotě, 0,09 mmol). Výsledná směs se 2 hodiny míchá za chlazení ledem,

poté zředí methylenchloridem (20 ml) a promyje uhličitanem sodným (10% vodným, 2 x 20 ml) a vodným chloridem sodným, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (37 mg, 0,09 mmol).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,0 (3H, t, (1,1 (6H, d), 1,75-1,9 (2H, m), 2,25-2,4 (1H, m), 3,0 (2H, t), 3,2 (3H, s), 4,1 (3H, s), 4,5 (2H, d), 8,8 (1H, d), 9,2 (1H, d), 10,6 (1H, br s).

LRMS (TSP) 420 (MH⁺).

Biologická aktivita

Zjistilo se, že sloučeniny podle vynálezu vykazují in vitro aktivitu jako inhibitory cGMP PDE5 s hodnotami IC₅₀ méně než asi 100nM.

V následující tabulce je ilustrována in vitro aktivita různých sloučenin podle vynálezu jako inhibitorů cGMP PDE5.

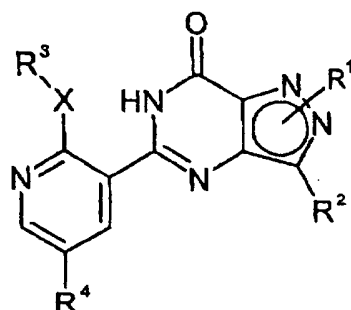
Příklad	IC ₅₀ (nM)
5	8,5
16	6,55
34	30,7
48	2,45
49	18
59	1,41
64	7
65	4
71	1
72	0,3
73	5
75	5

17.12.02

Příklad	IC ₅₀ (nM)
76	3
77	0,9
78	0,3
79	1,6
80	0,9
81	2
82	4
83	2
84	7,5

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučeniny obecného vzorce I



(I)

kde

X představuje kyslík nebo skupinu NR^5 ;

R^1 představuje vodík, nižší alkylskupinu, Het, alkyl-Het, arylskupinu nebo alkylarylskupinu, přičemž každá z pěti posledně uvedených skupin je popřípadě substituována a/nebo zakončena jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny, nižší alkylskupiny, halogen(nižší alkyl)skupiny, OR^6 , OC(O)R^7 , C(O)R^8 , C(O)OR^9 , $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ a $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$;

R^2 představuje vodík, halogen, kyanoskupinu, nitroskupinu, OR^6 , OC(O)R^7 , C(O)R^8 , C(O)OR^9 , $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, nižší alkylskupinu, Het, alkylHet, arylskupinu nebo alkylarylskupinu, přičemž každá z pěti posledně uvedených skupin je popřípadě substituována a/nebo zakončena jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny, nižší alkylskupiny, halogen(nižší alkyl)skupiny, OR^6 , OC(O)R^7 , C(O)R^8 , C(O)OR^9 , $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ a $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$;

- R^3 představuje vodík, nižší alkylskupinu, alkylHet nebo alkylarylskupinu, přičemž každá ze tří posledně uvedených skupin je popřípadě substituována a/nebo zakončena jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny, nižší alkylskupiny, halogen(nižší alkyl)skupiny, OR^6 , $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$ a $SO_2NR^{14}R^{15}$;
- R^4 představuje vodík, halogen, kyanoskupinu, nitroskupinu, halogen(nižší alkyl), OR^6 , $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{16}Y(O)R^{17}$, $N[Y(O)R^{17}]_2$, SOR^{18} , SO_2R^{19} , $C(O)AZ$, nižší alkylskupinu, nižší alkenylskupinu, nižší alkynylskupinu, Het, alkylHet, arylskupinu nebo alkylarylskupinu, přičemž každá ze sedmi posledně uvedených skupin je popřípadě substituována a/nebo zakončena jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny, nižší alkylskupiny, halogen(nižší alkyl)skupiny, OR^6 , $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$ a $SO_2NR^{14}R^{15}$;
- Y představuje uhlík nebo skupinu $S(O)$;
- A představuje nižší alkylenskupinu;
- Z představuje skupinu OR^6 , halogen, Het nebo arylskupinu, přičemž každá ze dvou posledně uvedených skupin je popřípadě substituována jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny, nižší alkylskupiny, halogen(nižší alkyl)skupiny, OR^6 , $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$ a $SO_2NR^{14}R^{15}$;

R^{10} a R^{11} představuje nezávisle vodík nebo nižší alkylskupinu, přičemž posledně uvedená skupina je popřípadě substituována a/nebo zakončena jedním nebo více substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny, nižší alkylskupiny, halogen(nižší alkyl)skupiny, OR^6 , $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10a}R^{11a}$, $NR^{12}R^{13}$, $SO_2NR^{14}R^{15}$ a $NR^{20}S(O)R^{21}$ nebo Het nebo arylskupiny popřípadě substituované jednou nebo více skupinami zvolenými ze třinácti posledně uvedených skupin, nebo jeden z R^{10} a R^{11} může představovat nižší alkokyskupinu, aminoskupinu nebo Het, přičemž každá ze dvou posledně uvedených skupin je popřípadě substituována nižší alkylskupinou;

R^{10a} a R^{11a} představuje nezávisle R^{10} a R^{11} , které jsou definovány výše, s tou výjimkou, že nepředstavují skupiny, které zahrnují nižší alkylskupinu, Het nebo arylskupinu, pokud jsou tyto tři skupiny substituovány a/nebo zakončeny, podle toho, co je vhodné, jedním nebo více substituenty, které zahrnují jednu nebo více ze skupin $C(O)NR^{10a}R^{11a}$ a/nebo $NR^{12}R^{13}$;

R^{12} a R^{13} představuje nezávisle vodík nebo nižší alkylskupinu, přičemž posledně uvedená skupina je popřípadě substituována a/nebo zakončena jedním nebo více substituenty zvolenými z OR^6 , $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{22}R^{23}$ a $NR^{24}R^{25}$, jeden z R^{12} a R^{13} může představovat skupinu $C(O)$ -nižší alkyl nebo $C(O)Het$, přičemž Het je popřípadě substituován nižší alkylskupinou, nebo R^{12} a R^{13} dohromady představují alkylenskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, přičemž tato alkylenskupina je popřípadě nenasycená, popřípadě substituovaná jednou nebo více nižšími alkylsku-

pinami a/nebo popřípadě přerušená kyslíkem nebo skupinou NR^{26} ;

R^{14} a R^{15} nezávisle představuje vodík nebo nižší alkylskupinu, nebo R^{14} a R^{15} dohromady s atomem dusíku, k němuž jsou vázány, tvoří heterocyklický kruh;

R^{16} a R^{17} nezávisle představuje vodík nebo nižší alkylskupinu, přičemž posledně uvedená skupina je popřípadě substituována a/nebo zakončena jedním nebo více substituenty zvolenými z OR^6 , C(O)OR^9 , $\text{C(O)NR}^{22}\text{R}^{23}$ a $\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, nebo jeden z R^{16} a R^{17} může představovat Het nebo arylskupinu, přičemž každá z těchto dvou posledně uvedených skupin je popřípadě substituována nižší alkylskupinou;

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{22} , R^{23} , R^{24} a R^{25} představuje nezávisle vodík nebo nižší alkylskupinu;

R^{18} a R^{19} nezávisle představuje nižší alkylskupinu;

R^{21} představuje nižší alkylskupinu nebo arylskupinu;

R^{26} představuje vodík, nižší alkylskupinu, arylskupinu nebo skupinu C(O)R^{27} nebo $\text{S(O)}_2\text{R}^{28}$;

R^{27} představuje vodík, nižší alkylskupinu nebo arylskupinu;

R^{28} představuje nižší alkylskupinu nebo arylskupinu;

Het představuje popřípadě substituovanou čtyř- až dvacítičlennou heterocyklickou skupinu, která obsahuje jeden nebo více heteroatomů zvolených z dusíku, kyslíku a/nebo síry;

a jejich farmaceuticky nebo veterinárně vhodné soli a solváty těchto sloučenin;

s tou podmínkou, že

(i) R^4 nepředstavuje NH_2 když: R^1 představuje alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku popřípadě substituovanou fenylskupinou, Het nebo N-vázanou heterocyklickou skupinou zvolenou z piperidinylskupiny a morfolinylskupinu, přičemž uvedená fenylskupina je popřípadě substituována jedním nebo více substituenty zvolenými z alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; halogenu; CN ; CF_3 , OCF_3 nebo alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž tato alkylskupina s 1 až 4 atomy uhlíku je popřípadě substituována halogenalkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, z nichž každá je substituována jedním nebo více atomy halogenu; a R^2 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

(ii) R^4 nepředstavuje skupinu NH_2 nebo NO_2 , když: X představuje kyslík; a R^2 představuje vodík, halogen, popřípadě substituovanou nižší alkylskupinu, OR^6 , $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^9$, $NR^{12}R^{13}$, $NHC(O)$ -nižší alkyl, kyanoskupinu, arylskupinu, alkylarylskupinu, Het nebo alkylHet, přičemž každá z posledních skupin je popřípadě substituovaná; a

(iii) R^4 nepředstavuje vodík, když: X představuje kyslík; a R^2 představuje vodík, popřípadě substituovanou nižší alkylskupinu, OR^6 , $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)OR^9$, $NR^{12}R^{13}$, $NHC(O)$ -nižší alkyl, kyanoskupinu, arylskupinu, alkylarylskupinu, Het nebo alkylHet, přičemž každá z posledních skupin je popřípadě substituovaná;

a kde

aryl představuje šesti- až desetičlennou karbocyklickou aromatickou skupinu, která je popřípadě substituovaná jedním nebo více substituenty zvolenými z arylskupiny, která však už nemůže být substituovaná dalšími arylskupinami, nižší alkylskupiny, Het, halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny, OR^6 , $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10a}R^{11a}$, $NR^{12a}R^{13a}$, kde R^{12a} a R^{13a} představuje nezávisle R^{12} a R^{13} , přičemž však: (i) nepředstavuje skupinu $C(O)Het$, kde Het je substituován jedním nebo více substituenty, které zahrnují jednu nebo více skupin $C(O)NR^{10a}R^{11a}$ a/nebo $NR^{12a}R^{13a}$; nebo (ii) dohromady nepředstavují alkylen se 3 až 7 atomy uhlíku přerušný zbytkem NR^{26} ; a $SO_2NR^{14}R^{15}$;

a kde

každá z výše definovaných skupin Het je popřípadě substituovaná jedním nebo více substituenty zvolenými z halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny, oxoskupiny, nižší alkylskupiny, přičemž nižší alkylskupina může být sama popřípadě substituována nebo zakončena způsobem definovaným dále, OR^6 , $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10a}R^{11a}$, $NR^{12a}R^{13a}$ a $SO_2NR^{14}R^{15}$, přičemž skupina Het může být substituována na kruhovém atomu uhlíku, nebo - v případě, že je to vhodné - na jednom či více heteroatomech, a může být ve formě N-oxidu;

a kde

nižší alkyl, do jehož rozsahu také spadají alkylové části skupin alkylHet a alkylarylskupin, představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která, v případě, že obsahuje dostatečný počet atomů uhlíku, může být lineární nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, cyklická, acyklická nebo zčásti cyklická/acyklická a/nebo může být substituována jedním nebo více atomy halogenu;

a kde

nižší alkenyl a nižší alkynyl zahrnuje skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, které obsahují jednu nebo více dvojných nebo trojných vazeb uhlík-uhlík;

a kde

nižší alkylen zahrnuje skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, které se mohou vázat prostřednictvím dvou vazebných míst a jinak je definován stejným způsobem jako nižší alkyl;

a kde

acyl zahrnuje skupiny vzorce C(O)-nižší alkyl;

a kde

alkylHet a alkylaryl zahrnují skupiny alkylHet s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a alkylarylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž pokud tyto alkylové části, například alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, skupin alkylHet a alkylarylskupin obsahují dostatečný počet atomů uhlíku, mohou být lineární nebo rozvětvené, nasycené nebo nenasycené a/nebo mohou být přerušeny kyslíkem.

2. Sloučeniny podle nároku 1, kde R^1 představuje popřípadě substituovanou nižší alkylskupinu.

3. Sloučeniny podle nároku 2, kde R^1 představuje nižší alkylskupinu, nižší alkylskupinu zakončenou nižší alkoxykupinou, nižší alkylskupinu zakončenou skupinou $NR^{12}R^{13}$ nebo nižší alkylskupinu zakončenou morfolinoskupinou.

4. Sloučeniny podle nároku 1, kde R^1 představuje 4-piperidylskupinu, která je na atomu dusíku piperidylové skupiny substituována nižší alkylskupinou nebo skupinou $C(O)OR^9$.

5. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, kde R^2 představuje skupinu $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$, nižší alkylskupinu popřípadě přerušenou jedním nebo více atomy kyslíku, síry nebo dusíku, popřípadě substituovanou na dusíku nižší alkylskupinou nebo acylskupinou, nebo popřípadě substituovanou arylskupinou nebo Het.

6. Sloučeniny podle nároku 5, kde R^2 představuje skupinu $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě přerušenou kyslíkem nebo dusíkem, popřípadě substituovanou na dusíku nižší alkylskupinou, popřípadě substituovanou fenylskupinu nebo popřípadě substituovanou pyridin-2-yl-, pyridin-3-yl-, pyrimidin-5-yl-, pyrazin-2-yl-, pyrazol-4-yl-, oxadiazol-2-yl-, furan-2-yl-, furan-3-yl-, tetrahydrofuran-2-yl- a imidazo-[1,2-a]pyridin-6-ylskupinu.

7. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6, kde R^3 představuje nižší alkylskupinu.

8. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7, kde X představuje kyslík.

9. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8, kde R^4 představuje halogen, popřípadě substituovanou skupinu Het, popřípadě substituovanou arylskupinu, skupinu $C(O)R^8$, $C(O)AZ$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$ nebo $NR^{16}Y(O)R^{17}$.

10. Sloučeniny podle nároku 9, kde R^4 představuje skupinu COCH_3 nebo NHB , kde B představuje vodík, SO_2CH_3 nebo C(O)Het .

11. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8, kde R^4 představuje jod, nižší alkylskupinu, nižší alkynylskupinu, přičemž každá ze dvou posledně uvedených skupin je substituována a/nebo zakončena skupinou C(O)OR^9 , kde R^9 představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; N(H)Y(O)R^{17} , $\text{N[Y(O)R}^{17}]_2$, popřípadě substituovanou skupinu Het nebo $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, kde R^{12} a R^{13} dohromady představují alkylen se 3 až 5 atomy uhlíku přerušný kyslíkem nebo N-S(O)_2 - (popřípadě substituovaný aryl).

12. Sloučeniny podle nároku 11, kde R^4 představuje skupinu N(H)Y(O)R^{17} , kde R^{17} představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována a/nebo zakončena skupinou C(O)OH nebo skupinou C(O)O-nižší alkyl nebo nižší alkynylskupinu zakončenou skupinou C(O)O-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části.

13. Sloučeniny podle nároku 1, kterými jsou

5-(2-butoxy-5-jod-3-pyridyl)-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

5-(2-butoxy-5-jod-3-pyridyl)-3-ethyl-1-(2-methoxyethyl)-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

5-(5-jod-2-isobutoxy-3-pyridyl)-2-methyl-3-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

5-(2-butoxy-5-jod-3-pyridyl)-2-[2-(4-morfolinyl)ethyl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

terc-butyl-4-[5-(2-butoxy-5-jod-3-pyridyl)-3-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl]-1-piperidinkarboxylát;

terc-butyl-3-[5-(2-butoxy-5-jod-3-pyridyl)-3-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl]-1-azetidinkarboxylát;

5-(2-propoxy-5-jod-3-pyridyl)-3-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]nikotinát;

terc-butyl-[3-ethyl-5-(5-jod-2-propoxy-3-pyridyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-1-yl]acetát;

terc-butyl-[3-ethyl-5-(5-jod-2-propoxy-3-pyridyl)-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl]acetát;

[3-ethyl-5-(5-jod-2-propoxy-3-pyridyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-1-yl]octová kyselina;

[3-ethyl-5-(5-jod-2-propoxy-3-pyridyl)-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl]octová kyselina;

5-(2-propoxy-5-jod-3-pyridyl)-1-methyl-3-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

2-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-(2-ethoxy-5-jod-3-pyridyl)-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

6-butoxy-5-[3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-N-methoxy-N-methylnikotinamid;

5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridyl)-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

5-[5-acetyl-2-(2-methoxy-1-methylethoxy)-3-pyridyl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridyl)-3-ethyl-1-(2-methoxyethyl)-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

6-isobutoxy-N,N-dimethyl-5-(2-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)nikotinamid;

5-(5-glykoloyl-2-isobutoxy-3-pyridyl)-2-methyl-3-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridyl)-2-[2-(dimethylamino)-ethyl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridyl)-2-[2-(4-morfolinyl)ethyl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridyl)-2-[2-(4-piperidyl)ethyl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

terc-butyl-4-[2-(5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridyl)-3-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl)ethyl]-1-piperidinkarboxylát;

5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridyl)-3-ethyl-2-(1-methyl-4-piperidyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

[5-(5-acetyl-2-propoxy-3-pyridyl)-3-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-1-yl]octová kyselina;

5-(1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-5-yl)-6-propoxynikotinonitril;

1-methyl-5-[2-propoxy-5-(1H-tetrazol-5-yl)-3-pyridyl]-3-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

5-[5-(3-hydroxy-5-isoxazolyl)-2-propoxy-3-pyridyl]-1-methyl-3-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

5-(5-amino-2-propoxy-3-pyridyl)-1-methyl-3-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

{[5-(1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-5-yl)-6-propoxy-3-pyridyl]amino}octová kyselina;

N-[5-(1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-5-yl)-6-propoxy-3-pyridyl]methansulfonamid;

N-[5-(1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-5-yl)-6-propoxy-3-pyridyl]-3-oxo- β -alanin;

(([5-(1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-5-yl)-6-propoxy-3-pyridyl]amino)sulfonyl)octová kyselina;

N-[5-(1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-5-yl)-6-propoxy-3-pyridyl]alanin;

5-{2-[2-(dimethylamino)ethyl]-3-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl}-6-ethoxynikotinovou kyselinu;
a

5-{2-[2-(dimethylamino)ethyl]-3-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl}-6-ethoxy-N-methoxy-N-methylnikotinamid.

14. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 13 bez omezujících podmínek pro použití jako léčiva.

15. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 13 bez omezujících podmínek pro použití jako veterinární léčiva.

16. Formulace, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje sloučeninu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 13 bez omezujících podmínek ve směsi s farmaceuticky nebo veterinárně vhodným adjuvans, ředidlem nebo nosičem.

17. Formulace podle nároku 16, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že je farmaceutická.

18. Formulace podle nároku 16, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že je veterinární.

19. Použití sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 13 bez omezujících podmínek při výrobě léčiva pro kurativní nebo profylaktické léčení zdravotního stavu, při němž je žádoucí inhibovat cGMP PDE5.

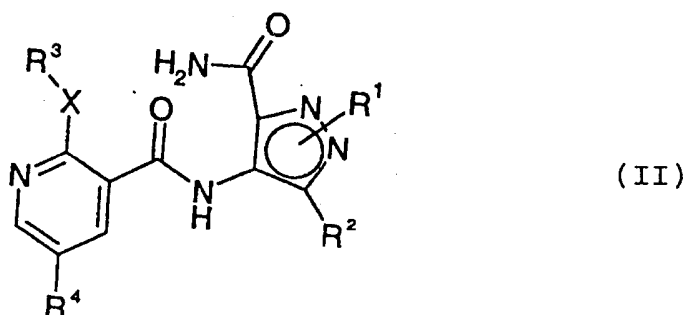
20. Způsob léčení nebo prevence zdravotního stavu, při němž je žádoucí inhibovat cGMP PDE5, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že se pacientu, který takové léčení potřebuje, podává terapeuticky účinné množství sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 13 bez omezujících podmínek.

21. Použití podle nároku 19 nebo způsob podle nároku 20, v y z n a č u j í c í s e t í m , že stavem je samčí erektilní dysfunkce, MED; impotence; sexuální dysfunkce u samic, FSD; klitoriální dysfunkce; hypoaktivní porucha sexuální touhy u samic; porucha sexuální

vzrušivosti u samic; bolestivá sexuální porucha u samic nebo dysfunkce orgasmu u samic, FSOD.

22. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se

(a) cyklizuje odpovídající sloučenina obecného vzorce II



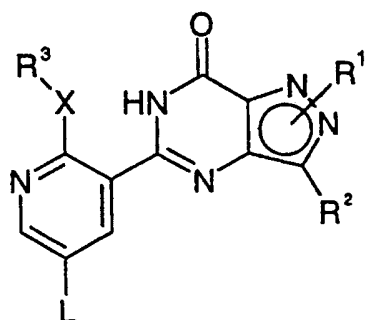
kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a X mají význam uvedený v nároku 1;

(b) za účelem výroby sloučenin obecného vzorce I, kde R^1 představuje nižší alkylskupinu, Het, arylskupinu, alkylHet nebo alkylarylskupinu, přičemž každá z pěti posledně uvedených skupin je popřípadě substituována způsobem uvedeným v definici R^1 , alkyluje odpovídající sloučenina obecného vzorce I, kde R^1 představuje vodík;

(c) převede, odstraní nebo zavede substituent arylové nebo heteroarylové skupiny v nebo na fenylové/pyridylové nebo pyrazolové části sloučeniny obecného vzorce I;

(d) jedna skupina R^3 převede na jinou skupinu R^3 alkoxidovou výměnou nebo výměnou aminoskupiny za skupinu alkoxidu;

(e) odpovídající sloučenina obecného vzorce VIII



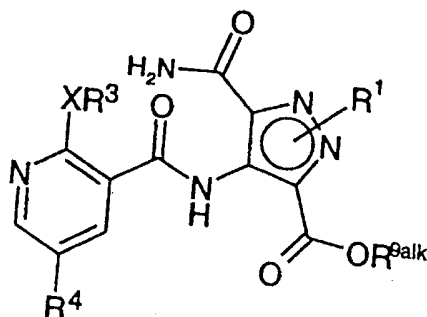
(VIII)

kde L představuje odstupující skupinu a R^1 , R^2 , R^3 a X mají význam uvedený výše v definici sloučenin obecného vzorce I, nechá reagovat se sloučeninou obsahující skupinu R^{4a} , která je schopna výměny za L;

(f) chráněný derivát sloučeniny obecného vzorce I podrobí deprotekcii;

(g) za účelem výroby sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 představuje skupinu $C(O)NR^{10}R^{11}$, kde R^{10} a R^{11} mají význam uvedený v definici obecného vzorce I, sloučenina obecného vzorce I, kde R^2 představuje skupinu $C(O)OH$ nebo její derivát na skupině karboxylové kyseliny, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce $HNR^{10}R^{11}$, kde R^{10} a R^{11} mají význam uvedený v definici obecného vzorce I;

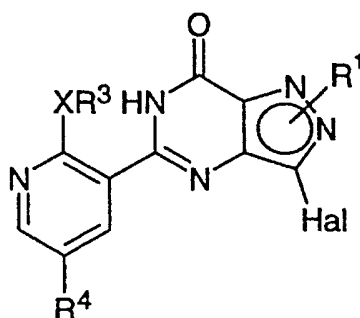
(h) za účelem výroby sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 představuje skupinu $C(O)OR^9$, cyklizuje odpovídající sloučenina obecného vzorce VI



(VI)

kde R^1 , R^3 , R^4 a X mají význam uvedený v definici obecného vzorce I a R^{9alk} představuje popřípadě substituovanou nižší alkylskupinu definovanou výše, a následně se odstraní alkylskupina R^{9alk} , pokud je to potřebné, hydrolýzou a/nebo, pokud je to potřebné, se vymění za další popřípadě substituovanou alkylskupinu;

(i) za účelem výroby sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 představuje popřípadě substituovanou nižší alkylskupinu, která je rozvětvená a nenasycená na uhlíkovém atomu, kterým je připojena ke zbytku molekuly, $NR^{12}R^{13}$, kyanoskupinu, arylskupinu nebo Het, přičemž skupina Het je aromatická nebo nenasycená na uhlíkovém atomu, kterým je připojena ke zbytku molekuly, se sloučenina obecného vzorce XXIV



(XXIV)

kde Hal představuje chlor, brom nebo jod, a R^1 , R^3 , R^4 a X mají význam uvedený v nároku 1, podrobí křížové kopulaci za použití sloučeniny obecného vzorce



kde R^{2a} představuje popřípadě substituovanou nižší alkylskupinu, která je rozvětvená a nenasycená na uhlíku, kterým je připojena k M , $NR^{12}R^{13}$, kyanoskupinu, arylskupinu nebo Het, přičemž skupina Het je aromatická nebo nenasycená na uhlíkovém atomu, kterým je připojena k M , R^{12} a R^{13} mají význam uvedený v nároku 1 a M představuje popřípadě sub-

stituovanou skupinu kovu nebo boru, přičemž tato skupina je vhodná pro křížovou kopulační reakci;

(j) za účelem výroby sloučenin obecného vzorce IA nebo IB, kde R^2 představuje nižší acylskupinu, nižší alkoxykarbonylskupinu nebo nižší alkynylskupinu, provede křížová kopulační reakce odpovídající sloučeniny obecného vzorce XXIV s činidlem nebo činidly schopnými dodat nižší acylskupinu, nižší alkoxykarbonylskupinu nebo nižší alkynylskupinu nebo ekvivalent takové skupiny.

23. Sloučeniny obecného vzorce IIA nebo IIB definované v nároku 22.

24. Použití podle nároku 19 nebo způsob podle nároku 20, v y z n a č u j í c í s e t í m , že stavem je samčí erekttilní dysfunkce, MED; impotence; sexuální dysfunkce u samic, FSD; klitoriální dysfunkce; hypoaktivní porucha sexuální touhy u samic; porucha sexuální vzrušivosti u samic; bolestivá sexuální porucha u samic nebo dysfunkce orgasmu u samic, FSOD.

25. Použití podle nároku 19 nebo způsob podle nároku 20, v y z n a č u j í c í s e t í m , že stavem je samčí erekttilní dysfunkce, MED.