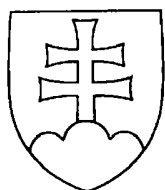


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: **4. 10. 2000**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **9924041.8**
0018660.1
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **11. 10. 1999**
28. 7. 2000
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **GB, GB**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **1. 4. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **4/2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/IB00/01430**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO01/27112**

(11), (21) Číslo dokumentu:

456-2002

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷:

**C07D487/04,
A61K 31/505,
A61P 15/00**

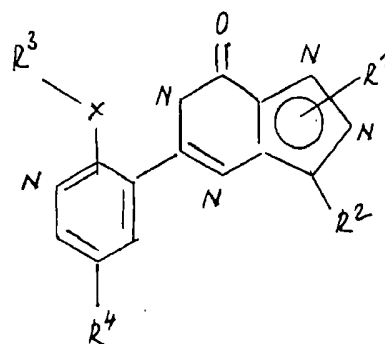
(71) Prihlasovateľ: **PFIZER INC., New York, NY, US;**

(72) Pôvodca: **Allerton Charlotte Moira Norfor, Sandwich, Kent, GB;
Barber Christopher Gordon, Sandwich, Kent, GB;
Maw Graham Nigel, Sandwich, Kent, GB;
Rawson David James, Sandwich, Kent, GB;**

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **5-(2-substituovaný-5-heterocyklylsulfonyl-pyrid-3-yl)-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-ony ako inhibitory fosfodiesterázy**

(57) Anotácia:
Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ktoré sú účinné pri liečení a prevencii zdravotných stavov, kedy je žiaduce inhibovať cyklický guanosín 3', 5'-monofosfát fosfodiesterázy, ako je cGMP PDE5, spôsob ich výroby a ich použitie.



(I)

01-544-02-Ma

5-(2-substituovaný 5-heterocyklylsulfonylpyrid-3-yl)dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-7-óny ako inhibítory fosfodiesterázy

Oblasť techniky

Vynález sa týka farmaceuticky užitočných zlúčenín, konkrétne zlúčenín, ktoré sú užitočné pri inhibícii cyklický guanozín 3',5'-monofosfát fosfodiesterázy (cGMP PDE), ako cyklický guanozín 3', 5'-monofosfát fosfodiesterázy typu 5 (cGMP PDE5). Tieto zlúčeniny sa môžu používať v rôznych terapeutických oblastiach, ako je liečenie samčej erektilnej dysfunkcie (MED).

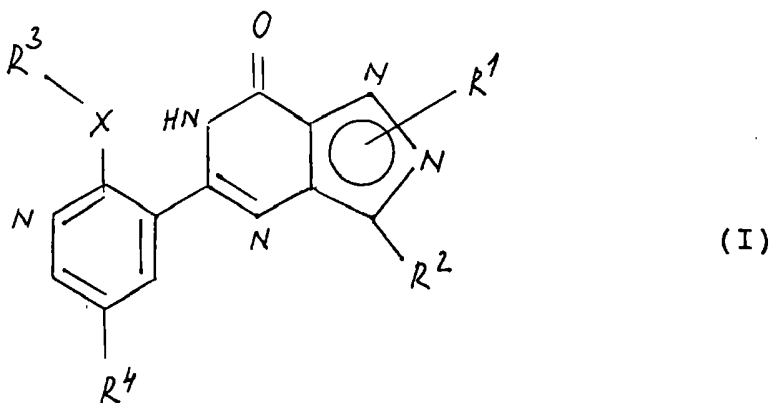
Doterajší stav techniky

AP-A-0636626 sa týka triedy pyrazolo[3,4-d]pyrimidinových zlúčenín a ich použitia ako inhibítorov cGMP špecifickej PDE. Rad 6-fenylpyrazolo[3,4-d]pyrimidinónov, ich syntéza a ich inhibičná aktivita voči cGMP fosfodiesterázy je popísaná v J.Med. Chem., 1996, 39, 1635 až 1644. V medzinárodnej patentovej prihláške WO 96/16657 je popísané použitie určitých pyrazolo[3,4-d]pyrimidinónov (okrem iného) pri liečení MED.

V EP-A-0526004 sú popísané určité pyrazolo[4,3-d]pyrimidinónové zlúčeniny ako antianginózne činidlá. V medzinárodnej patentovej prihláške WO 94/28902 je popísané použitie určitých pyrazolo[3,4-d]pyrimidinónových zlúčenín (okrem iného) pri liečení MED.

Podstata vynálezu

Predmetom vynálezu teda sú zlúčeniny všeobecného vzorca I



kde

X predstavuje kyslík alebo skupinu NR^5 ;

R^1 predstavuje vodík, nižšiu alkylskupinu, Het, alkylHet, arylskupinu alebo alkylarylskupinu, pričom každá z piatich posledných uvedených skupín je poprípade substituovaná a/lebo zakončená jedným alebo viacej substituentami zvolenými zo súboru pozostávajúceho z halogénu, kyanoskupiny, nitroskupiny, nižšej alkylskupiny, halogén(nižšej 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 predstavuje vodík, halogén, kyanoskupinu, nitroskupinu, OR^6 , OC(O)R^7 , C(O)R^8 , C(O)OR^9 , $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, nižšiu alkylskupinu, Het, alkylHet, arylskupinu alebo alkylarylskupinu, pričom každá z piatich posledných uvedených skupín je poprípade substituovaná a/lebo zakončená jedným alebo viacej substituentami zvolenými zo súboru pozostávajúceho z halogénu, kyanoskupiny, nitroskupiny, nižšej alkylskupiny, halogén(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 predstavuje vodík, nižšiu alkylskupinu, alkylHet alebo alkylarylskupinu, pričom každá z troch posledných uvedených skupín je poprípade substituovaná a/lebo zakončená jedným alebo viacej substituentami zvolenými zo súboru pozostávajúceho z halogénu, kyanoskupiny, nitroskupiny, nižšej alkylskupiny, halogén(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 predstavuje vodík, halogén, kyanoskupinu, nitroskupinu, halogén(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} , $C(O)AZ$, nižšiu alkylskupinu, nižšiu alkenylskupinu, nižšiu alkynylskupinu, Het, alkylHet, arylskupinu alebo alkylarylskupinu, pričom každá zo siedmich posledných uvedených skupín je poprípade substituovaná a/lebo zakončená jedným alebo viacej substituentami zvolenými zo súboru pozostávajúceho z halogénu, kyanoskupiny, nitroskupiny, nižšej alkylskupiny, halogén(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 predstavuje uhlík alebo skupinu $S(O)$;

A predstavuje nižšiu alkylenskupinu;

Z predstavuje skupinu OR^6 , halogén, Het alebo arylskupinu, pričom každá z dvoch posledných uvedených skupín je poprípade substituovaná jedným alebo viacej substituentami zvolenými zo súboru pozostávajúceho z halogénu, kyanoskupiny, nitroskupiny, nižšej alkylskupiny, halogén(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} predstavuje nezávisle vodík alebo nižšiu alkylskupinu, pričom posledná uvedená skupina je poprípade substituovaná a/lebo zakončená jedným alebo viacej substituentami zvolenými zo súboru pozostávajúceho z halogénu, kyanoskupiny, nitroskupiny, nižšej alkylskupiny, halogén(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 $NR^{20}S(O)R^{21}$ alebo Het alebo arylskupiny poprípade substituované jednou alebo viacej skupinami zvolenými z trinástich posledných uvedených skupín, alebo jeden z R^{10} a R^{11} môže predstavovať nižšiu alkoxy skupinu, aminoskupinu alebo Het, pričom každá z dvoch posledných uvedených skupín je poprípade substituovaná nižšou alkylskupinou;

R^{10a} a R^{11a} predstavuje R^{10} a R^{11} , ktoré sú definované vyššie, s tou výnimkou, že nepredstavujú skupiny, ktoré zahŕňujú nižšiu alkylskupinu, Het alebo arylskupinu, pokiaľ sú tieto tri skupiny substituované a/lebo zakončené, podľa toho, čo je vhodné, jedným alebo viacej substituentami, ktoré zahŕňujú jednu alebo viacej zo skupín $C(O)NR^{10a}R^{11a}$ a/lebo $NR^{12}R^{13}$;

R^{12} a R^{13} predstavuje nezávisle vodík alebo nižšiu alkylskupinu, pričom posledná uvedená skupina je poprípade substituovaná a/lebo zakončená jedným alebo viacej substituentami zvolenými z OR^6 , $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{22}R^{23}$ a $NR^{24}R^{25}$, alebo jeden z R^{12} a R^{13} môže predstavovať skupinu $C(O)$ -nižší alkyl alebo $C(O)Het$, pričom Het je poprípade substituovaný nižšou alkylskupinou, alebo R^{12} a R^{13} spolu predstavujú alkylenskupinu s 3 až 7 atómami uhlíku, pričom táto alkylenskupina je poprípadne nenasýtená, poprípadne substituovaná jednou alebo viacej nižšími alkylskupinami a/lebo poprípadne prerušená kyslíkom alebo skupinou NR^{26} ;

R^{14} a R^{15} nezávisle predstavuje vodík alebo nižšiu alkylskupinu, alebo R^{14} a R^{15} spolu s atómom dusíku, ku ktorému sú viazané, tvoria heterocyklický kruh;

R^{16} a R^{17} nezávisle predstavuje vodík alebo nižšiu alkylskupinu, pričom posledná uvedená skupina je poprípade substituovaná a/lebo zakončená jedným alebo viacej substituentami zvolenými z OR^6 , $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{22}R^{23}$ a $NR^{24}R^{25}$, alebo jeden z R^{16} a R^{17} môže predstavovať Het alebo arylskupinu, pričom každá z týchto dvoch posledných uvedených skupín je poprípade substituovaná nižšou 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} predstavuje nezávisle vodík alebo nižšiu alkylskupinu;

R^{18} a R^{19} nezávisle predstavuje nižšiu alkylskupinu;

R^{21} predstavuje nižšiu alkylskupinu alebo arylskupinu;

R^{26} predstavuje vodík, nižšiu alkylskupinu, arylskupinu alebo skupinu $C(O)R^{27}$ alebo $S(O)_2R^{28}$;

R^{27} predstavuje vodík, nižšiu alkylskupinu alebo arylskupinu;

R^{28} predstavuje nižšiu alkylskupinu alebo arylskupinu;

Het predstavuje poprípade substituovanú štvor- až dvanáctičlennú heterocyklickú skupinu, ktorá obsahuje jeden alebo viacej heteroatómov zvolených z dusíku, kyslíku a síry a ich kombinácií;

a ich farmaceuticky a veterinárne vhodné soli a solváty týchto zlúčenín. Tieto zlúčeniny sú ďalej súhrnne označované ako "zlúčeniny podľa vynálezu".

Pod pojmom "aryl" sa v tomto texte chápe šesť- až desaťčlenné karbocyklické aromatické skupiny, ako je fenylskupina a naftylskupina, substituované jedným alebo viacej substituentami zvolenými z arylskupiny (ktorá však už nemôže byť substituovaná ďalšími arylskupinami), nižšej alkylskupiny, Het, halogénu, 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} predstavuje nezávisle R^{12} a R^{13} , pričom však :

- (i) nepredstavuje skupinu $C(O)Het$, kde Het je substituovaný jedným alebo viacej substituentami, ktoré zahŕňujú jednu alebo viacej skupín $C(O)NR^{10a}R^{11a}$ a/lebo $NR^{12a}R^{13a}$; alebo
- (ii) spolu nepredstavujú alkylén s 3 až 7 atómami uhlíku prerušený zvyškom NR^{26} a $SO_2NR^{14}R^{15}$.

Pod pojmom "Het" sa v tomto texte chápe štvor- až dvanásťčlenné, prednostne štvor- až desaťčlenné, kruhové systémy, ktorých kruhy obsahujú jeden alebo viacej heteroatómov zvolených z dusíku, kyslíku, síry a ich kombinácií a ktorých kruhy môžu obsahovať jednu alebo viacej dvojných väzieb alebo môžu mať nearomatický, sčasti aromatický alebo celkom aromatický charakter. Kruhový systém môže byť monocyklický, bicyklický alebo anelovaný. Každá zo skupín Het uvedených v tomto texte je poprípade substituovaná jedným alebo viacej substituentami zvolenými z halogénu, kyanoskupiny, nitroskupiny, oxoskupiny, nižšej alkylskupiny (pričom nižšia alkylskupina môže byť sama poprípade substituovaná alebo zakončená spôsobom definovaným ďalej), 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 teda spadajú skupiny, ako je poprípade substituovaná azetidiny-, pyrrolidiny-, imidazolyl-, indolyl-, furyl-, oxazolyl-, izoxazolyl-, oxadiazolyl-, tiazolyl-, tiadiazolyl-,

triazolyl-, tetrazolyl-, oxatriazolyl-, tiatriazolyl-, pyridazinyln-, morfolinyln-, pyrimidinyln-, pyrazinyln-, pyridyln-, chinolyl-, izochinolyl-, piperidyln-, pyrazolyl-, imidazopyridinyln- a piperazinylnskupina. Skupina Het môže byť substituovaná na kruhovom atómu uhlíku, alebo - v prípade, že je to vhodné - na jednom či viacej heteroatómoch.

Skupiny "Het" tiež môžu byť vo forme N-oxidu.

Heterocyklický kruh, ktorý môžu tvoriť zvyšky R^{14} a R^{15} (spolu s atómom dusíku, ku ktorému sú viazané), môže byť akýmkoľvek heterocyklickým kruhom, ktorý obsahuje aspoň jeden atóm dusíku, pričom tento kruh, pripojený ku zvyšku molekuly prostredníctvom "nevyhnutného atómu dusíku" (pod pojmom "nevyhnutný atóm dusíku" sa chápe atóm, ku ktorému sú viazané zvyšky R^{14} a R^{15}), tvoria stabilnú štruktúru. V tomto ohľade heterocyklické kruhy, ktoré môžu byť tvorené zvyškami R^{14} a R^{15} (spolu s atómom dusíku, ku ktorému sú tieto zvyšky pripojené), môžu predstavovať štvor- až dvanásťčlenné, prednostne štvor- až desaťčlenné, kruhové systémy, ktorých kruhy obsahujú aspoň jeden atóm dusíku a poprípade jeden alebo viacej ďalších heteroatómov zvolených z dusíku, kyslíku a/lebo síry, a môžu obsahovať jednu alebo viacej dvojných väzieb alebo môžu mať nearomatický, sčasti aromatický alebo celkom aromatický charakter. Do rozsahu tohoto pojmu spadajú skupiny, ako je azetidinyln-, pyrrolidinyln-, imidazolyl-, indolyl-, izoazoyln-, oxazoyln-, triazolyl-, tetrazolyl-, morfolinyln-, piperidyln-, pyrazolyl- a piperazinylnskupina.

Pod pojmom "nižší alkyl" (do ktorého rozsahu tiež spadajú alkylové časti skupiny alkylHet a alkylarylnskupín) sa v tomto texte chápu alkylskupiny s 1 až 6 atómami uhlíku, ako je metyl-, etyl-, propyl-, butyl-, pentyl- a hexyl- skupina. V prípade, že alkylové skupiny obsahujú dostatočný počet atómov uhlíku, môžu byť lineárne alebo rozvetvené, nasýtené alebo

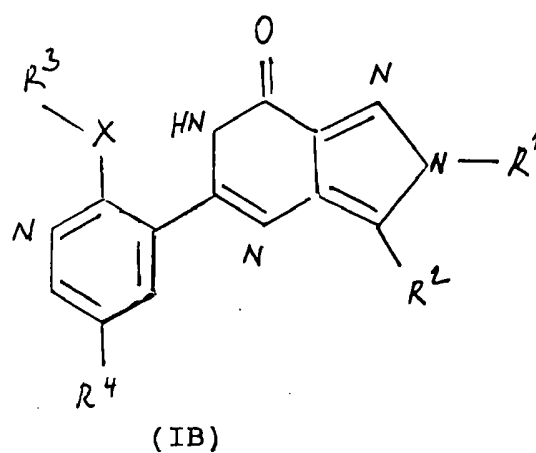
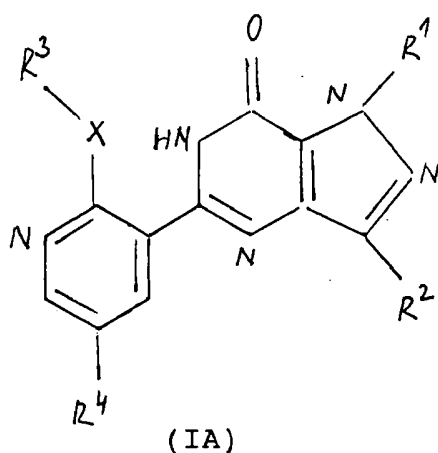
nenasýtené, cyklické, acyklické alebo sčasti cyklické/acyklické a/lebo môžu byť substituované jedným alebo viacej atómami halogénu, pokiaľ nie je uvedené inak. Z hľadiska tohoto vynálezu sa dáva prednosť nižším alkylskupinám, ktoré môžu byť vo význame R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , 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 môžu byť týmito substituované R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{16} , R^{17} , arylskupiny, alkylarylskupinami a skupiny alkylHet a Het, pokiaľ obsahujú dostatočný počet atómov uhlíku, môžu byť lineárne alebo rozvetvené, nasýtené alebo nenasýtené, cyklické, acyklické alebo sčasti cyklické/acyklické, môžu byť prerušené jedným alebo viacej členmi zvolenými z atómov kyslíku a síry a poprípade alkylovaných alebo poprípade acylovaných atómov dusíku a/lebo môžu byť substituované jedným alebo viacej atómami halogénu. Pod pojmom "nižší alkenyl" sa chápe skupina s 2 až 6 atómami uhlíku obsahujúca jednu alebo viacej dvojných väzieb uhlík-uhlík. Pod pojmom "nižší alkynyl" sa chápe skupina s 2 až 6 atómami hliíku obsahujúca jednu alebo viacej trojných väzieb uhlík-uhlík. Pokiaľ nie je uvedené inak, sú pojmy "nižší alkenyl" a "nižší alkynyl" definované rovnakým spôsobom ako pojem "nižší alkyl". Podobne sa pod pojmom "nižší alkylen" chápu skupiny s 2 až 6 atómami uhlíku, ktoré sú pripojené prostredníctvom dvch väzobných miest a inak sú definované rovnakým spôsobom ako "nižší alkyl". Do rozsahu pojmu "acyl" spadajú skupiny vzorca C(O)-nižší alkyl.

Pod pojmom "alkylHet" a "alkylaryl" sa chápu skupiny alkylHet s 1 až 6 atómami uhlíku v alkylovej časti a alkylarylskupiny s 1 až 6 atómami uhlíku v alkylovej časti. Alkylové časti (napríklad alkylskupiny s 1 až 6 atómami uhlíku) skupín alkylHet a alkylarylskupín môžu byť, pokiaľ obsahujú dostatočný počet atómov uhlíku, lineárne alebo rozvetvené, nasýtené alebo nenasýtené a/lebo môžu byť prerušené kyslíkom. Pojmy "Het" a "aryl" majú v tomto kontextu význam uvedený

vyššie. Substituované skupiny alkylHet a alkylaryl skupiny môžu niest substituentov na kruhu a/lebo na alkylovom reťazci.

Ako skupiny halogénu, ktorými môžu byť substituované alebo zakončené vyššie uvedené skupiny, sa môžu uviesť fluór, chlór, bróm a jód.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu znázorniť za pomoci všeobecných vzorcov IA a IB



kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a X majú vyššie uvedený význam.

Farmaceuticky alebo veterinárne vhodné soli zlúčenín podľa vynálezu, ktoré obsahujú centrá bazicity, sú napríklad netoxické adičné soli vznikajúcimi anorganickými kyselinami, ako je kyselina chlorovodíková, bromovodíková, jodovodíková, sírová a fosforečná, s karboxylovými kyselinami alebo s organickými sulfónovými kyselinami. Ako príklady takýchto solí se môžu uviesť hydrochloridové, hydrobromidové, hydrojodidové, sulfátové alebo hydrogénsulfátové, nitrátové, fosfátové alebo hydrogénfosfátové, acetátové, benzoátové, sukcinátové, sacharátové, fumarátové, maleátové, laktátové, citrátové,

tartrátové, glukonátové, gáforsulfonátové, metansulfonátové, etansulfonátové, benzensulfonátové, p-toluensulfonátové a pamoátové soli. Zlúčeniny podľa vynálezu tiež môžu tvoriť farmaceuticky alebo veterinárne vhodné soli s bázami, ako kovy, najmä netoxické soli s alkalickými kovmi a kovmi alkalických zemín. Ako ich príklady sa môžu uviesť soli sodné, draselné, hlinité, vápenaté, horečnaté, zinočnaté a dietanolamínové soli. Prehľad vhodných farmaceuticky vhodných solí sa môže nájsť v publikácii Berge et al., J. Pharm., Sci., 66, 1 až 19, 1977.

Pod pojmom "farmaceuticky vhodné solváty" zlúčenín podľa vynálezu sa chápu tiež ich hydráty.

Do rozsahu zlúčenín podľa vynálezu a ich solí spadajú tiež ich polymorfne formy.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) obsahujú jeden alebo viacej asymetrických atómov uhlíku, a teda sa vyskytujú v dvoch či viacej stereoizomérnych formách. Pokiaľ zlúčeniny všeobecného vzorca I obsahujú alkenylové alebo alkenylenové skupiny, môžu tvoriť tiež cis (E) a trans (Z) izoméry. Do rozsahu vynálezu patria jednotlivé stereoizoméry zlúčenín všeobecného vzorca I a poprí prípade ich tautoméne formy, ako aj ich zmesi. Diastereoizoméry alebo cis a trans izoméry sa môžu oddeľovať za použitia zvyčajných postupov, napríklad frakčnou kryštalizáciou, chromatografiou alebo vysokotlakou kvapalinovou chromatografiou stereoizomérskej zmesi zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej vhodnej soli alebo derivátu. Jednotlivé enantioméry zlúčenín všeobecného vzorca I sa tiež môžu pripravovať tak, že sa pri ich príprave použijú zodpovedajúce opticky čisté medziprodukty alebo sa zodpovedajúci racemát podrobí optickému štiepeniu, napríklad vysokotlakej kvapalinovej chromatografii za použitia vhodného cirkálneho nosiča, alebo frakčnou kryštalizáciou diastereomérnych solí vytvorených reakciou zodpovedajúceho racemátu s vhodnou opticky aktívnou kyselinou alebo bázou.

Do rozsahu tohoto vynálezu spadajú všetky stereoizoméry.

Prednostnú skupinu zlúčenín podľa ďalšieho aspektu tohoto vynálezu tvoria zlúčeniny všeobecných vzorcov I, IA a IB, znázornených vyššie, kde

- R^1 predstavuje vodík, nižšiu alkylskupinu, Het, skupinu alkylHet alebo alkylarylskupinu, pričom každá zo štyroch posledných uvedených skupín je poprípade substituovaná a/lebo zakončená jedným alebo viacej substituentami zvolenými z kyanoskupiny, nižšej alkylskupiny a skupiny OR^6 , $C(O)OR^9$ a $NR^{12}R^{13}$;
- R^2 predstavuje vodík, halogén, nižšiu alkylskupinu, Het, alebo arylskupinu, pričom každá z troch posledných uvedených skupín je poprípade substituovaná a/lebo zakončená jedným alebo viacej substituentami uvedenými vyššie, prednostne $NR^{12}R^{13}$ alebo $SO_2NR^{14}R^{15}$;
- R^3 predstavuje alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíku alebo cykloalkylskupinu s 3 až 4 atómami uhlíku, ktoré sú poprípade substituované a/lebo zakončené jedným alebo viacej substituentami zvolenými z halogénu, kyanoskupiny, nitroskupiny, nižšej alkylskupiny, halogén(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 predstavuje halogén, 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} , $C(O)AZ$, nižšiu alkylskupinu, nižšiu alkynylskupinu, Het alebo arylskupinu, pričom každá z troch posledných uvedených skupín je poprípade substituovaná a/lebo zakončená jedným alebo viacej substituentami uvedenými vyššie; 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 majú vyššie uvedený význam.

Ďalej sa dáva prednosť zlúčeninám, kde R^1 predstavuje poprípade substituovanú nižšiu alkylskupinu, výhodnejšie nižšiu alkylskupinu, nižšiu alkylskupinu zakončenú nižšou alkoxyskupinou, nižšiu alkylskupinu zakončenú skupinou $NR^{12}R^{13}$ alebo nižšiu alkylskupinu zakončenú N-morfolino-skupinou. R^1 môžu alternatívne predstavovať 4-piperidyl-skupinu alebo 3-azetidinylskupinu, ktorá je na atóme dusíku piperidylovej skupiny substituovaná nižšou alkylskupinou alebo skupinou $C(O)OR^9$.

Ešte väčšia prednosť sa dáva takým zlúčeninám, kde R^2 predstavuje skupinu $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$, nižšiu alkylskupinu poprípade prerušenú jedným alebo viacej atómami kyslíku, síry alebo dusíku, poprípade substituovanú na dusíku nižšou alkylskupinou alebo acylskupinou, alebo poprípade substituovanú arylskupinu alebo Het. Vo výhodnejšom uskutočnení R^2 predstavuje prerušenú nižšiu alkylskupinu, ktorá je prerušená jedným alebo viacej členmi zvolenými z atómov kyslíku a dusíku alkylovaného nižšou alkylskupinou, a keď R^2 predstavuje arylskupinu, je jej poprípadne substituovaná fenylskupina alebo pyridylskupina.

Osobitná prednosť sa dáva zlúčeninám podľa vynálezu, kde R^2 predstavuje skupinu $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíku, poprípade prerušenú kyslíkom alebo dusíkom, poprípade substituovanú na dusíku nižšou alkylskupinou, poprípade substituovanú fenylskupinu alebo poprípade substituovanú 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-yl-skupinu.

Z prednostných a osobitne prednostných zlúčenín podľa vynálezu sa ďalej dáva prednosť zlúčeninám, kde R^3 môže predstavovať nižšiu alkylskupinu alebo cykloalkylskupinu. X tiež prednostne predstavuje kyslík.

V takýchto prednostných a osobitne prednostných zlúčeninách R^4 prednostne predstavuje halogén, nižšiu alkylskupinu, nižšiu alkynylskupinu, poprípade substituovanú skupinou Het, poprípade substituovanú arylskupinu, skupinu $C(O)R^8$, $C(O)AZ$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$ alebo $NR^{16}Y(O)R^{17}$. R^4 ešte výhodnejšie predstavuje skupinu $C(O)R^8$ (napríklad acetyl), halogén (napríklad jód), skupinu SO_2R^{19} (kde R^{19} predstavuje nižšiu alkylskupinu) a $C(O)NR^{10}R^{11}$ (napríklad kde R^{10} a R^{11} nezávisle predstavuje vodík a nižšiu alkylskupinu a/lebo jeden z R^{10} a R^{11} predstavuje nižšiu alkoxyskupinu) alebo NHB, kde B predstavuje vodík, SO_2CH_3 alebo $C(O)Het$.

Ďalej sa dáva prednosť zlúčeninám podľa vynálezu, kde R^4 predstavuje jód, nižšiu alkylskupinu, nižšiu alkynylskupinu (pričom každá z dvoch posledných uvedených skupín je substituovaná a/lebo zakončená skupinou $C(O)OR^9$, kde R^9 predstavuje vodík alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíku), $N(H)Y(O)R^{17}$, $N[Y(O)R^{17}]_2$, poprípade substituovanú skupinu Het alebo $NR^{12}R^{13}$, kde R^{12} a R^{13} spolu predstavujú alkylén s 3 až 5 atómami uhlíku prerušený kyslíkom alebo $N-S(O)_2-$ (poprípadne substituovaný aryl).

Zo zlúčenín podľa vynálezu sa ešte väčšia prednosť dáva zlúčeninám, kde R^4 predstavuje skupinu $N(H)Y(O)R^{17}$, kde R^{17} predstavuje alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíku, ktorá je poprípade substituovaná a/lebo zakončená skupinou $C(O)OH$ alebo skupinou $C(O)O$ -nižší alkyl.

Ako prednostné zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu uviesť zlúčeniny z príkladov uskutočnení 1 až 87 uvedených ďalej (s výnimkou preparatívnych postupov). Väčšia prednosť sa dáva zlúčeninám z príkladov 1, 20, 22, 24, 32, 34, 44a, 44b, 44c, 63, 64, 65, 66, 67, a 85 a zlúčeninám z príkladov 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.

Ako zlúčeniny, ktorým sa dáva vysoká prednosť, sa môžu uviesť

5-(2-butoxy-5-jód-3-pyridyl)-3-etyl-2-(2-metoxyetyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

5-(2-butoxy-5-jód-3-pyridyl)-3-etyl-1-(2-metoxyetyl)-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

5-(5-jód-2-izobutoxy-3-pyridyl)-2-metyl-3-propyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

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

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

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

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

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

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

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

[3-etyl-5-(5-jód-2-propoxy-3-pyridyl)-7-oxo-6,7-dihydro-
2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl]octovú kyselinu;

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

2-[2-(dimetylamino)etyl]-5-(2-etoxy-5-jód-3-pyridyl)-3-etyl-
2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

6-butoxy-5-[3-etyl-2-(2-metoxetyl)-7-oxo-6,7-dihydro-2H-
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-N-metoxý-N-metyl nikotinamid;

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

5-(5-acetyl-2-(2-metoxi-1-metyletoxy)-3-pyridyl)-3-etyl-2-(2-metoxietyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

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

6-izobutoxy-N,N-dimetyl-5-(2-metyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)nikotinamid;

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

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

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

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

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

5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridyl)-3-etyl-2-(1-metyl-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]octovú kyselinu;

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

1-metyl-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-izoxazolyl)-2-propoxy-3-pyridyl]-1-metyl-3-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

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

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

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

N-[5-(1-metyl-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-metyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-5-yl)-6-propoxy-3-pyridyl]amino)sulfonyl)octovú kyselinu;

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

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

5-{2-[2-(dimetylamino)etyl]-3-etyl-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl}-6-etoxy-N-metoxo-N-metyl-nikotínamid.

Skupinu osobitne prednostných zlúčenín podľa vynálezu tvoria zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde

X predstavuje kyslík alebo skupinu NR^5 ;

R^1 predstavuje nižšiu alkylskupinu alebo skupinu alkylHet, ktoré sú poprípade substituované a/lebo zakončené jedným alebo viacej substituentami zvolenými z nižšej alkylskupiny alebo $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$;

R^2 predstavuje nižšiu alkylskupinu, Het, alebo arylskupinu, ktoré sú poprípade substituované a/lebo zakončené jedným alebo viacej substituentami definovanými vyššie;

R^3 predstavuje alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíku alebo cykloalkylskupinu s 3 až 4 atómami uhlíku, ktoré sú poprípade substituované a/lebo zakončené jedným alebo viacej substituentami zvolenými OR^6 ;

R^4 predstavuje halogén, kyanoskupinu, C(O)R^8 , $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{16}\text{Y(O)R}^{17}$ SO_2R^{19} alebo arylskupinu, pričom arylskupina je poprípade substituovaná a/lebo zakončená jedným alebo viacej substituentami definovanými vyššie; a

Y, A, Z, R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{16} , R^{17} , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{19} a Het majú vyššie uvedený význam.

Zlúčeniny podľa vynálezu môžu vykazovať tautomériu. Do rozsahu vynálezu spadajú všetky tautomérne formy zlúčenín všeobecných vzorcov I, IA a IB, a ich zmesi.

Zlúčeniny podľa vynálezu môžu obsahovať jedno alebo viacej centier chiralít, a môžu sa teda vyskytovať vo forme stereoizomérov, t.j. vo forme enantiomérov alebo diastereomérov a ich zmesí. Do rozsahu vynálezu patria ako jednotlivé stereoizoméry zlúčenín všeobecných vzorcov IA a IB, tak aj všetky ich zmesi. Diastereoméry sa môžu izolovať za použitia zvyčajných postupov, napríklad frakčnou kryštalizáciou, alebo chromatografiou. Rôzne stereoizoméry sa môžu izolovať separáciou racemickej alebo inej zmesi za použitia zvyčajných postupov, napríklad frakčnou kryštalizáciou alebo vysokotlakou kvapalinovou chromatografiou. Požadované optické izoméry sa môžu pripraviť tak, že sa reakcia uskutoční za použitia vhodných opticky aktívnych východných látok a za podmienok, ktoré nevyvolávajú racemizáciu alebo epimerizáciu. Alternatívne sa môžu požadované optické izoméry pripravovať optickým štiepením, napríklad tak, že sa racemát podrobí vysokotlakej kvapalinovej chromatografii na vhodnom chirálnom nosiči, alebo frakčnou kryštalizáciou diastereomérených solí vzniklých reakciou racemátu s vhodnou opticky aktívnou kyselinou alebo bázou. Do rozsahu vynálezu patria všetky stereoizoméry.

Do rozsahu vynálezu tiež patria radioaktívne označené deriváty zlúčenín všeobecných vzorcov I, IA a IB, ktoré sú vhodné pre biologické skúšky.

Ďalej sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecných vzorcov IA a IB, kde

- X predstavuje kyslík alebo skupinu NR^5 ;
- R^1 predstavuje vodík, nižšiu alkylskupinu, Het, alkylHet, arylskupinu alebo alkylarylskupinu,, pričom každá z piatich posledných uvedených skupín je poprípade substituovaná a/lebo zakončená jedným alebo viacej substituentami zvolenými zo súboru pozostávajúceho z halogénu, kyanoskupiny, nitroskupiny, nižšej alkylskupiny, halogén(nižší alkyl)skupiny, uvedenými vyššie, prednostne 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 predstavuje vodík, halogén, 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 $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, nižšiu alkylskupinu, Het, alkylHet, arylskupinu alebo alkylarylskupinu, pričom každá z piatich posledných uvedených skupín je poprípade substituovaná a/lebo zakončená jedným alebo viacej substituentami zvolenými zo súboru pozostávajúceho z halogénu, kyanoskupiny, nitroskupiny, nižšej alkylskupiny, halogén(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 predstavuje vodík, nižšiu alkylskupinu, alkylHet alebo alkylarylskupinu, pričom každá z troch posledných uvedených skupín je poprípade substituovaná a/lebo zakončená jedným alebo viacej substituentami zvolenými zo súboru pozostávajúceho z halogénu, kyanoskupiny, nitroskupiny, nižšej alkylskupiny, halogén(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^4 predstavuje vodík, halogén, kyanoskupinu, nitroskupinu, halogén(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} , $SO_2R^{19}R^{20}$, $C(O)AZ$, nižšiu alkylskupinu, nižšiu alkenylskupinu, nižšiu alkynylskupinu, Het, alkylHet, arylskupinu alebo alkylarylskupinu, pričom každá zo siedmich posledných uvedených skupín je poprípade substituovaná a/lebo zakončená jedným alebo viacej substituentami zvolenými zo súboru pozostávajúceho z halogénu, kyanoskupiny, nitroskupiny, nižšej alkylskupiny, halogén(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 predstavuje uhlík alebo skupinu $S(O)$, pričom keď Y predstavuje skupinu $S(O)$, jeden zo zvyškov R^{16} a R^{17} nie je prítomný;

A predstavuje nižší alkylén;

Z predstavuje skupinu OR^6 , halogén, Het alebo arylskupinu, pričom každá z dvoch posledných uvedených skupín je poprípade substituovaná jedným alebo viacej substituentami zvolenými zo súboru pozostávajúceho z halogénu, kyanoskupiny, nitroskupiny, nižšej alkylskupiny, halogén(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} predstavuje nezávisle alebo nižšiu alkylskupinu;

R^{10} a R^{11} predstavuje nezávisle vodík alebo nižšiu alkylskupinu, pričom posledná uvedená skupina je poprípade substituovaná a/lebo zakončená jedným alebo viacej substituentami zvolenými zo súboru pozostávajúceho z halogénu, kyanoskupiny, nitroskupiny, nižšej alkylskupiny,

halogén(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 $SO_2NR^{14}R^{15}$ alebo Het alebo arylskupiny poprípade substituované jednou alebo viacej skupinami zvolenými z jedenástich posledných uvedených skupín, alebo jeden z R^{10} a R^{11} môže predstavovať nižšiu alkoxy skupinu, aminoskupinu alebo Het, pričom každá z dvoch posledných uvedených skupín je poprípadne substituovaná nižšou alkylskupinou;

R^{12} a R^{13} predstavuje nezávisle vodík alebo nižšiu alkylskupinu, alebo jeden z R^{12} a R^{13} môže predstavovať skupinu $C(O)$ -nižší alkyl alebo $C(O)Het$, pričom Het je poprípadne substituovaný nižšou alkylskupinou;

R^{14} a R^{15} nezávisle predstavuje vodík alebo nižšiu alkylskupinu, alebo R^{14} a R^{15} spolu s atómom dusíku, ku ktorému sú viazané, tvoria heterocyklický kruh;

R^{16} a R^{17} nezávisle predstavuje vodík alebo nižšiu alkylskupinu, alebo jeden z R^{16} a R^{17} môže predstavovať Het alebo arylskupinu, pričom každá z týchto dvoch posledných uvedených skupín je poprípadne substituovaná nižšou alkylskupinou;

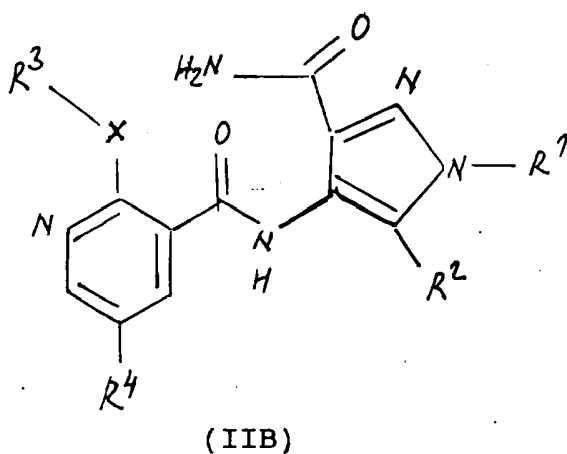
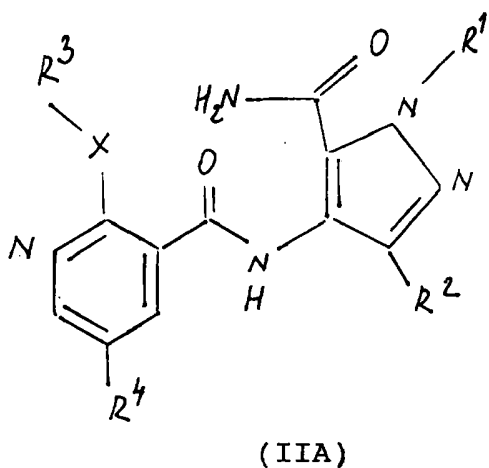
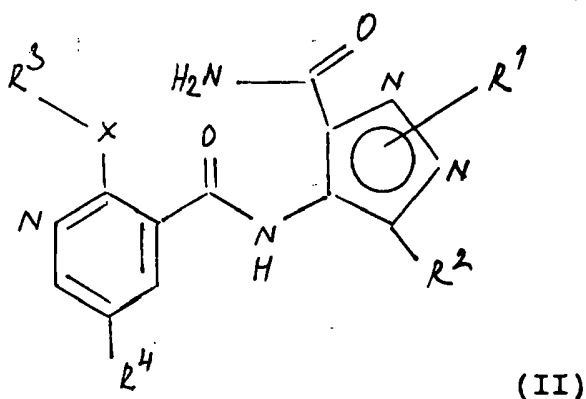
Het predstavuje poprípadne substituovanú štvor- až dvanátičlennú heterocyklickú skupinu, ktorá môže byť aromatická alebo nearomatická, môže obsahovať jednu alebo väčší počet dvojných väzieb, môže byť mono- alebo bicyklická a môže obsahovať jeden alebo viacej heteroatómov zvolených z dusíku, síry a kyslíku

a ich farmaceuticky a veterinárne vhodné soli a solváty týchto zlúčenín.

Ďalší aspekt tohoto vynálezu predstavujú spôsoby výroby zlúčenín podľa vynálezu, ktoré sú popísané ďalej.

Nasledujúce spôsoby ilustrujú všeobecné postupy, ktoré sa môžu prispôbiť na získanie zlúčenín podľa vynálezu :

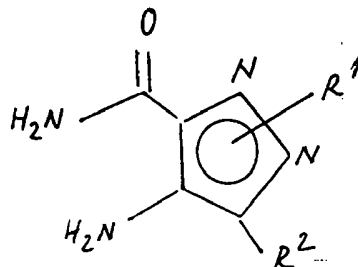
1. Zlúčeniny všeobecných vzorcov I, IA a IB sa môžu pripravovať cyklizáciou zodpovedajúcich zlúčenín všeobecného vzorca II, IIA alebo IIB



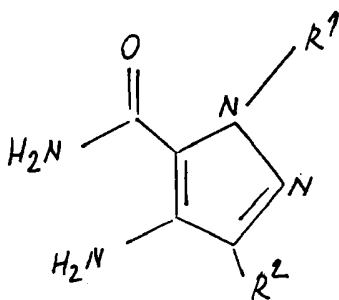
kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a X majú význam uvedený vyššie v definícii všeobecných vzorcov I, IA a IB.

Cyklizačná reakcia sa môže uskutočniť za bazických, neutrálnych alebo kyselých podmienok za použitia známych spôsobov tvorby pyrimidonového kruhu. V prednostnom uskutočnení sa cyklizácia uskutočňuje za bazických podmienok za použitia soli alkalického kovu s alkoholom alebo amínom, ako etoxidu sodného, terc.-butoxidu draselného, uhličitanu cézneho alebo bis(trimetylsilyl)amidu draselného, za prítomnosti vhodného alkoholického rozpúšťadla, ako etanolu, napríklad pri teplote spätného toku (alebo, pokiaľ sa reakcia uskutoční v uzavretej nádobe, pri teplote vyššej ako teplota spätného toku). Odborníkovi v tomto obore bude zrejmé, že ak X predstavuje kyslík a zvoleným rozpúšťadlom je alkohol a pokiaľ sa má zmierniť výmena alkoxidu v polohe 2 pyridin-3-ylskupiny, sa môže použiť vhodný alkohol všeobecného vzorca R^3OH alebo stericky bráneného alkoholu, napríklad 3-metylpentán-3-olu.

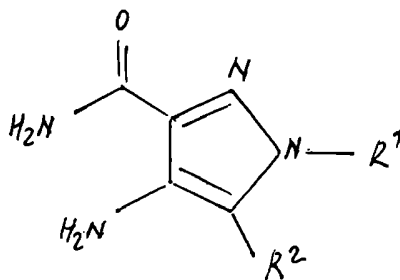
Zlúčeniny všeobecných vzorcov II, IIA a IIB sa môžu pripravovať reakciou zodpovedajúcich zlúčenín všeobecného vzorca III, IIIA alebo IIIB



(III)

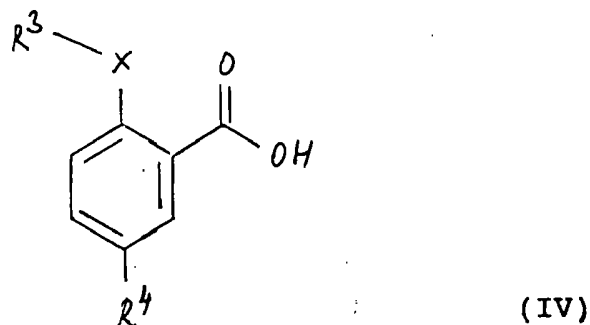


(IIIA)



(IIIB)

kde R a R majú význam uvedený vyššie v definícii všeobecných vzorcov II, IIA a IIB, so zlúčeninou všeobecného vzorca IV jej derivátom na karboxylovej kyseline



kde R³, R⁴ a X majú význam uvedený v definícii všeobecných vzorcov II, IIA a IIB.

Táto kopulačná reakcia sa môže uskutočniť za použitia zvyčajných postupov tvorby amidovej väzby, ktoré sú odborníkom v tomto obore dobre známe. Napríklad acylhalogenidový (napríklad chloridový) derivát zlúčeniny všeobecného vzorca IV sa môžu nechať reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca III, IIIA alebo IIIB za prítomnosti nadbytku terciárneho amínu, ako trietylaminu alebo pyridínu, poprípade za prítomnosti vhodného katalyzátoru, ako 4-dimetylaminopyridínu, vo vhodnom rozpúšťadle, ako dichlórmetánu alebo tetrahydrofuránu, za teploty od asi 0° C do izbovej teploty.

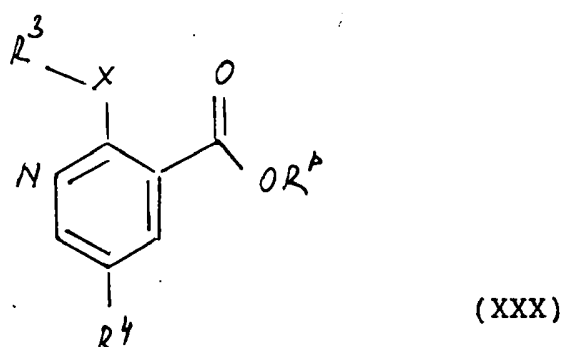
Pri kopulačnej reakcii zlúčeniny všeobecného vzorca III, IIIA alebo IIIB so zlúčeninou všeobecného vzorca IV sa môže postupovať na základe rôznych metodológií pre kopuláciu iných aminokyselín. Kyselinu všeobecného vzorca IV alebo jej vhodnú soľ (napríklad sodnú soľ) je napríklad možné aktivovať za použitia vhodného aktivačného činidla, napríklad karboimidu, ako 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu alebo hydrochloridu 1-(3-di-metylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidu poprípade za prítomnosti hydrátu 1-hydroxybenzotriazolu a/lebo katalyzátoru, ako 4-dimetylaminopyridínu; halogéntrisaminofosfoniové soli, ako

bromtris(pyrolidinyl)fosfonium-hexafluórfosfátu; vhodnej pyridiniovej soli, ako 2-chlor-1-metylpyridiniumchloridu; alebo iného vhodného kopulačného činidla, ako O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N-N-N',N'-tetrametyluroniumhexafluórfosfátu (HATU). Obidva typy kopulačnej reakcie sa môžu uskutočniť vo vhodnom rozpúšťadle, ako dichlórmetánu, tetrahydrofuránu alebo N,N-dimetylformamidu, poprípade za prítomnosti terciárneho amínu, ako N-metyl-morfolínu alebo N-etyldiizopropylamínu (napríklad ak je zlúčenina všeobecného vzorca III, IIIA alebo IIIB, alebo aktivačné činidlo vo forme adičnej soli s kyselinou), za teploty od asi 0° C do izbovej teploty. Prednostne sa môžu použiť asi 1 až 2 molárne ekvivalenty aktivačného činidla a 1 až 3 molárne ekvivalenty všetkých prítomných terciárnych amínov.

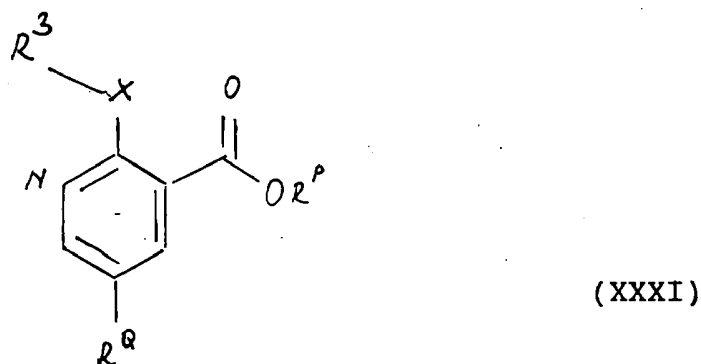
Alternatívne sa funkčná skupina karboxylovej kyseliny zlúčeniny všeobecného vzorca IV môže aktivovať za použitia nadbytku reakčného činidla, ako N,N'-karbonyldiimidazolu vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad etylacetátu, dichlórmetánu alebo butan-2-onu, za teploty od asi izbovej teploty do asi 80° C a potom sa intermediárny imidazolid za teploty od asi 20° do asi 90° C nechá reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca III, IIIA alebo IIIB.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, IA alebo IB, definovaného vyššie, sa môžu ďalej pripravovať postupom v jednej reakčnej nádobe tak, že sa zlúčeniny všeobecného vzorca III, IIIA alebo IIIB kopuluje s acylchloridovým derivátom všeobecného vzorca IV a výsledný medziprodukt všeobecného vzorca II, IIA alebo IIB sa cyklizuje za použitia vyššie popísaných spôsobov. Postup v jednej reakčnej nádobe môže ďalej zahŕňať in situ kopuláciu a cyklizačnú reakciu za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca I, IA alebo IB. Pri kopulačnej a cyklizačnej reakcii in situ ako zachytávač kyseliny a rozpúšťadlo prednostne slúži pyridín.

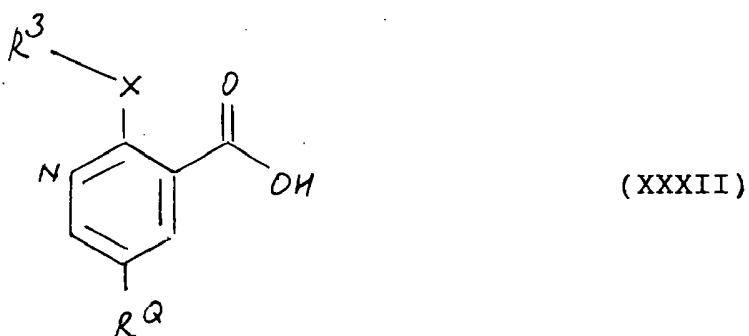
Podľa prednostného spôsobu podľa tohoto vynálezu sa zlúčeniny všeobecného vzorca I, IA alebo IB, definovaného vyššie, môžu pripravovať postupom v jednej reakčnej nádobe, definovaným vyššie, tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca III, IIIA alebo IIIB kopuluje s derivátom všeobecného vzorca IV a vzniklý medziprodukt všeobecného vzorca II, IIA alebo IIB sa cyklizuje za použitia spôsobov popísaných vyššie, pričom derivát kyseliny všeobecného vzorca IV sa pripraví z esteru všeobecného vzorca XXX



ktorý sa získa či zo zlúčeniny všeobecného vzorca XXXI



ktorá sa získa zo zlúčeniny všeobecného vzorca XXXII



alebo sa zlúčenina všeobecného vzorca IV pripraví priamo zo zlúčeniny všeobecného vzorca XXXII, pričom R^P predstavuje alkylskupinu, prednostne metylskupinu alebo etylskupinu a R^Q predstavuje halogén zvolený z chlóru, brómu a jódu, prednostne jód. Tieto prednostné spôsoby podľa vynálezu sú ilustrované v preparatívnych postupoch 37, 56, 57, 58, 59 a 61 a v príklade 129. Zlúčenina všeobecného vzorca IV sa najvýhodnejšie pripravuje priamo zo zlúčeniny všeobecného vzorca XXXII.

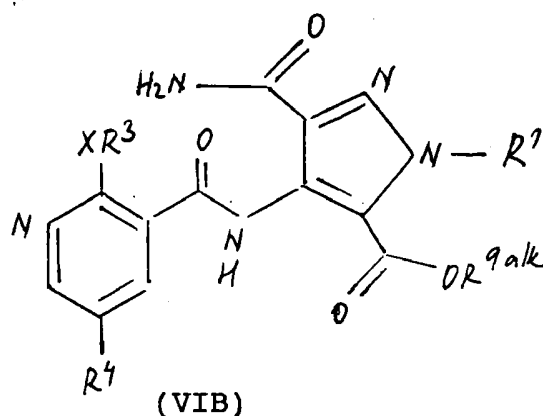
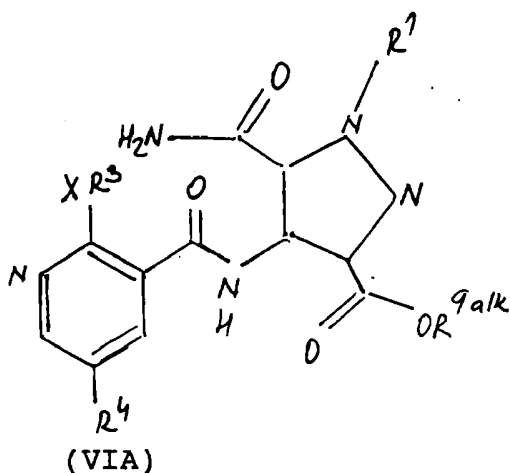
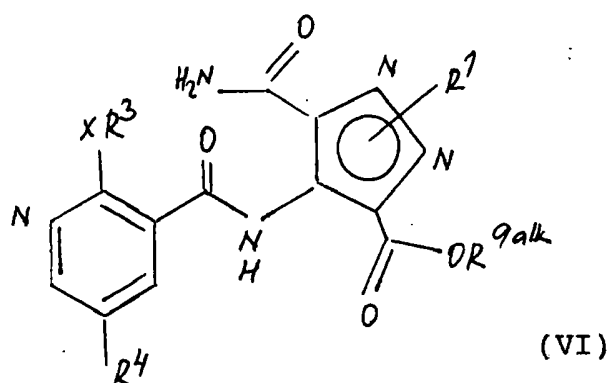
Pri vyššie popísaných prednostných spôsoboch sa používajú prednostné zlúčeniny všeobecného vzorca IV, XXX, XXXI a XXXII, kde R^3 predstavuje nižšiu alkylskupinu, prednostne s 2 až 4 atómami uhlíku, X predstavuje kyslík, R^Q predstavuje halogén, prednostne bróm alebo jód, R^P predstavuje chrániacu skupinu kyseliny, prednostne nižšiu alkylskupinu, ako metylskupinu, etylskupinu alebo terc-butylskupinu, a R^4 predstavuje acylskupinu, prednostne acetylskupinu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II, IIA a IIB sa alternatívne môžu pripravovať alkyláciou zodpovedajúcich zlúčenín všeobecných vzorcov XXIII, XXIIIA alebo XXIIIB definovaných ďalej, napríklad za podmienok, ako sú podmienky popísané ďalej v súvislosti s prípravou zlúčenín všeobecných vzorcov I, IA a IB (viď spôsob 5).

2. Zlúčeniny všeobecného vzorca I, IA a IB, kde R^2 predstavuje skupinu $C(O)NR^{10}R^{11}$, kde R^{10} a R^{11} majú význam uvedený vyššie v definícii všeobecných vzorcov I, IA a IB, sa môžu pripravovať tak, že sa zodpovedajúca zlúčenina všeobecného vzorca I, IA alebo IB, kde R^2 predstavuje skupinu $C(O)OH$ (alebo jej derivát na karboxylovej kyseline) nechá reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca $HNR^{10}R^{11}$, kde R^{10} a R^{11} majú význam uvedený vyššie v definícii všeobecných vzorcov I, IA a IB.

Túto reakciu možno uskutočniť za použitia podobných spôsobov tvorby amidovej väzby, aké sú popísané vyššie v súvislosti s prípravou zlúčenín všeobecných vzorcov II, IIA a IIB.

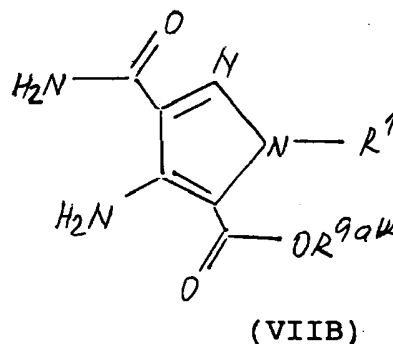
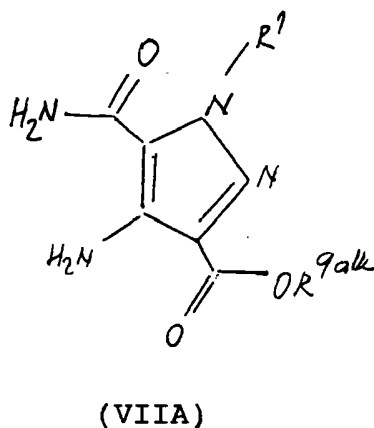
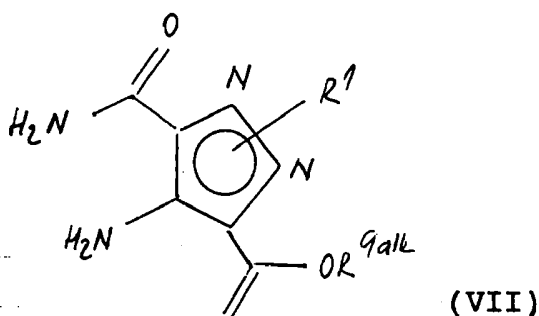
Zlúčeniny všeobecných vzorcov I, IA a IB, kde R^2 predstavuje skupinu $C(O)OR^9$, sa môžu pripravovať tak, že sa cyklizuje zodpovedajúca zlúčenina všeobecného vzorca VI, VIA alebo VIB.



kde R^1 , R^3 , R^4 a X majú význam uvedený vyššie v definícii všeobecných vzorcov I, IA a IB, a R^{9alk} predstavuje poprípade substituovanú nižšiu alkylskupinu, ktorá je definovaná vyššie, a potom sa v prípade potreby odstráni skupina R^{9alk} , hydrolyticky a/lebo v prípade potreby výmenou za inú poprípade substituovanú alkylskupinu.

Cyklizačná reakcia sa typicky uskutoční za použitia podobných spôsobov, aké sú popísané vyššie v súvislosti so zlúčeninami všeobecného vzorca II, IIA a IIB.

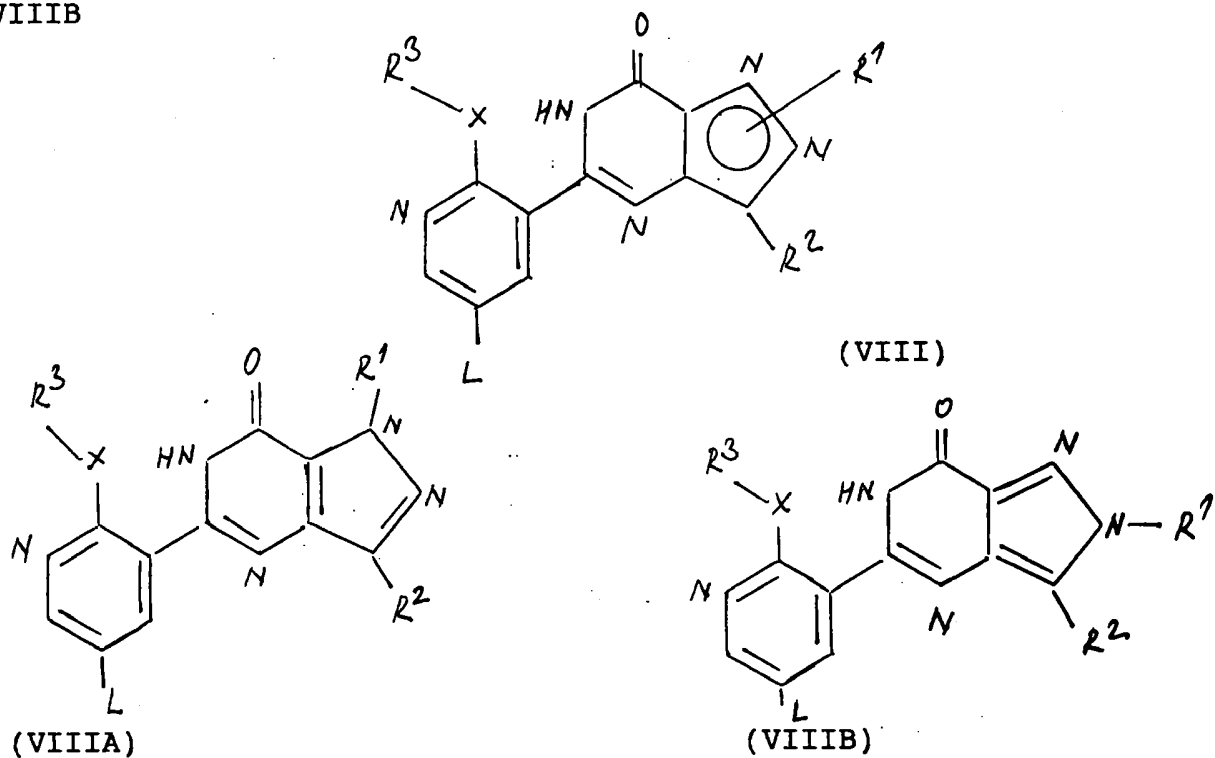
Zlúčeniny všeobecných vzorcov VI, VIA a VIB sa môžu pripravovať reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca VII, VIIA alebo VIIB.



kde R^1 a R^{alk} majú význam uvedený vyššie v definícii všeobecných vzorcov VI, VIA a VIB, so zlúčeninou všeobecného vzorca IV, definovaného vyššie. Reakcia sa uskutoční za použitia podobných podmienok kopulácie amidov, aké sú popísané vyššie v súvislosti s prípravou zlúčenín všeobecných vzorcov II, IIA a IIB.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, IA a IB, kde R^4 predstavuje napríklad nižšiu alkoxykarbonylskupinu (ako metoxykarbonylskupinu), nižšiu alkynylskupinu (ako acetylénskupinu), nižšiu acylskupinu (ako acetylskupinu), Het

alebo arylskupinu, pričom každá zo štyroch posledných uvedených skupín je poprípade substituovaná, sa dá pripravovať reakciou zodpovedajúcej zlúčeniny všeobecného vzorca VIII, VIIIA alebo VIIIB



kde L predstavuje odstupujúcu skupinu, ako halogén, prednostne bróm alebo jód, a R^1 , R^2 , R^3 a X majú význam uvedený v definícii všeobecného vzorca I, IA a IB, so zlúčeninou obsahujúcou skupinu R^{4a} , ktorá je schopná výmeny za skupinu L. R^{4a} môže predstavovať nižšiu alkoxykarbonylskupinu (ako metoxykarbonylskupinu), nižšiu alkynylskupinu (ako acetylénskupinu), nižšiu acylskupinu (ako acetylskupinu), Het, arylskupinu, pričom každá zo štyroch posledných uvedených skupín je poprípade substituovaná, alebo R^4 alternatívne môže predstavovať skupinu, ktorá je ekvivaletná (napríklad je tautomérom) akejkoľvek z vyššie uvedených piatich skupín. Pri tejto reakcii sa môžu použiť zvyčajné kopulačné postupy, karbonylačné postupy alebo výmeny halogén-kov. Okrem reakčných podmienok uvedených v nasledujúcom popise spôsobov sa dá ako vhodná kopulačná podmienka uviesť :

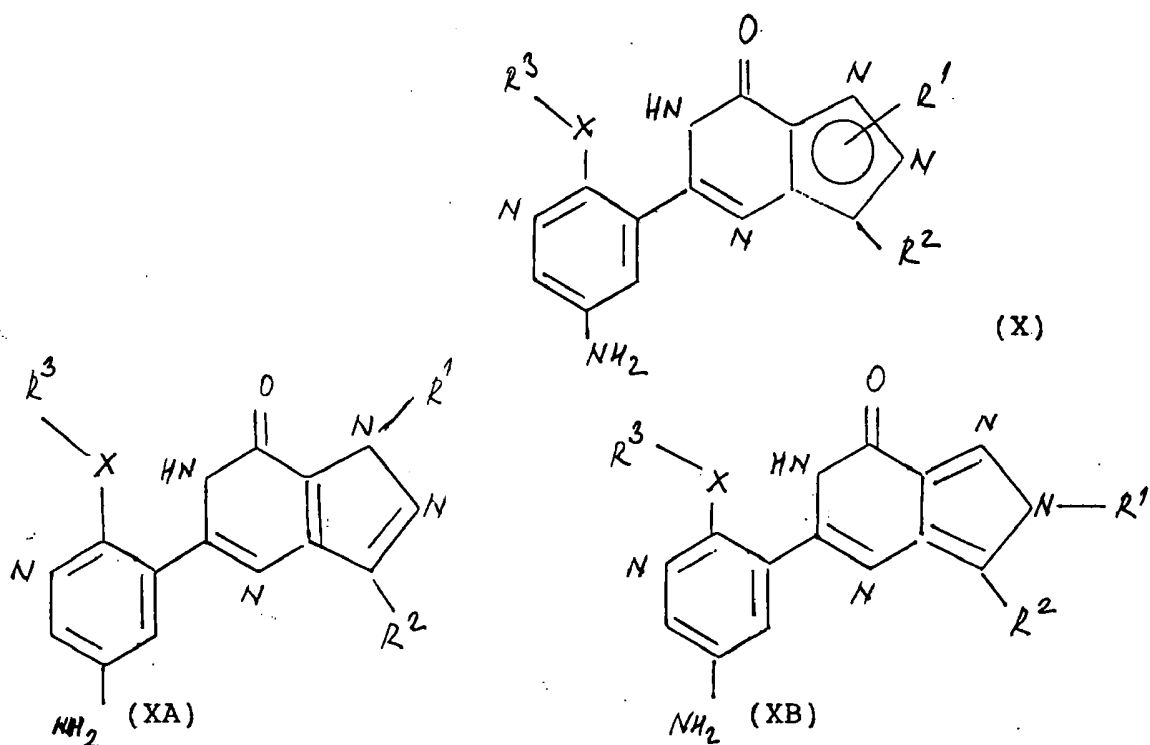
- a) tzv. Suzukiho podmienky (napríklad 1,2 ekv. kyseliny boronovej, 2 ekv. uhličitanu draselného a 0,1 ekv. tetrakis(trifenylfosfín)paládia a refluxovanie v zmesi dioxanu a vody približne v pomere 4 : 1, alebo 2,5 až 3 ekv. fluoridu cézneho, 0,05 až 0,1 ekv. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ a 0,01 až 0,04 ekv. $\text{P}(\text{o-tol})_3$ a refluxovanie v DME);
- b) tzv. Stilleho podmienky (napríklad 1,5 ekv. stannanu, 10 ekv. chloridu lítneho, 0,15 ekv. jodidu medného a 0,1 ekv. tetrakis(trifenylfosfín)paládia a refluxovanie v dioxáne, alebo 5 ekv. stannánu, 3,6 ekv. trietylamínu, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ a $\text{P}(\text{o-tol})_3$ a refluxovanie v acetonitrilu);
- c) tzv. Heckove podmienky (napríklad 2 ekv. zdroje ekvivalentu acylového aniontu, ako je butylvinyléter, 1,7 ekv. trietylamínu a katalytické množstvo $\text{Pd}(\text{AOC})_2$ a $\text{P}(\text{o-tol})_3$, v acetonitrilu (MeCN) za teploty od izbovej teploty do teploty spätného toku); alebo
- d) tzv. Sonogashirove podmienky (viď napríklad Synthesis 1980, 8, 627, ako 1,5 až 5 ekv. terminálneho alkynu a 0,024 až 0,03 ekv. chloridu trifenylfosfinpaladnatého/jodid meďný, v trietylamínu a acetonitrilu za teploty od izbovej teploty do 60° C) a
- e) niklom katalyzovanú konverziu aryljodidu na derivát S-viazanej tiomočoviny, ktorý sa dá ďalej previesť na sulfoxid alebo sulfon; takéto podmienky sú napríklad popísané v Chemistry Letters, 1998, str. 1979.

Ako vhodná karbonylačná podmienka sa dá uviesť reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca VIII, VIIIA alebo VIIIB, kde L predstavuje halogén, s vhodným katalytickým systémom na bázi zlúčeniny paládia (ako je napríklad kombinácia octanu paladnatého a 1,2-bis(difenylfosfino)propánu, DPPP)

pod atmosférou oxidu uhľnatého (napríklad za tlaku asi 482,6 kPa) za prítomnosti nadbytku nižšieho alkanolu (napríklad metanolu), nadbytku terciárnej amínovej bázy (napríklad trietylamínu) a poprípadе za prítomnosti vhodného rozpúšťadla (napríklad dimetylsulfoxidu).

Skupinou R^{4a} môže byť skupina R^4 definovaná u všeobecného vzorca I, IA a IB. Alternatívne sa dá za použitia zvyčajných chemických postupov skupina R^{4a} previesť na skupinu R^4 alebo na skupinu R^4 s iným významom. Príklady takýchto prevodov skupiny R^{4a} na skupinu R^4 a vzájomného prevádzania skupín R^4 sú uvedené v príkladoch uskutočnení.

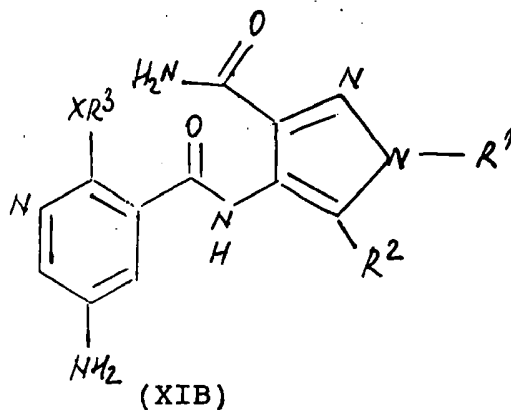
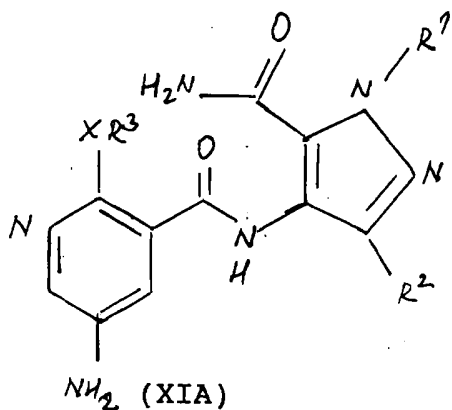
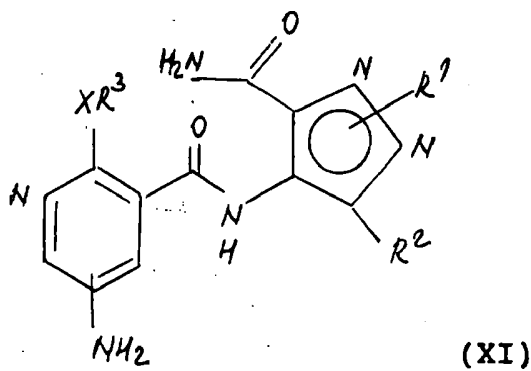
Zlúčeniny všeobecného vzorca VIII, VIIIA a VIIIB sa môžu pripravovať zo zodpovedajúcich zlúčenín všeobecných vzorcov X, XA a XB.



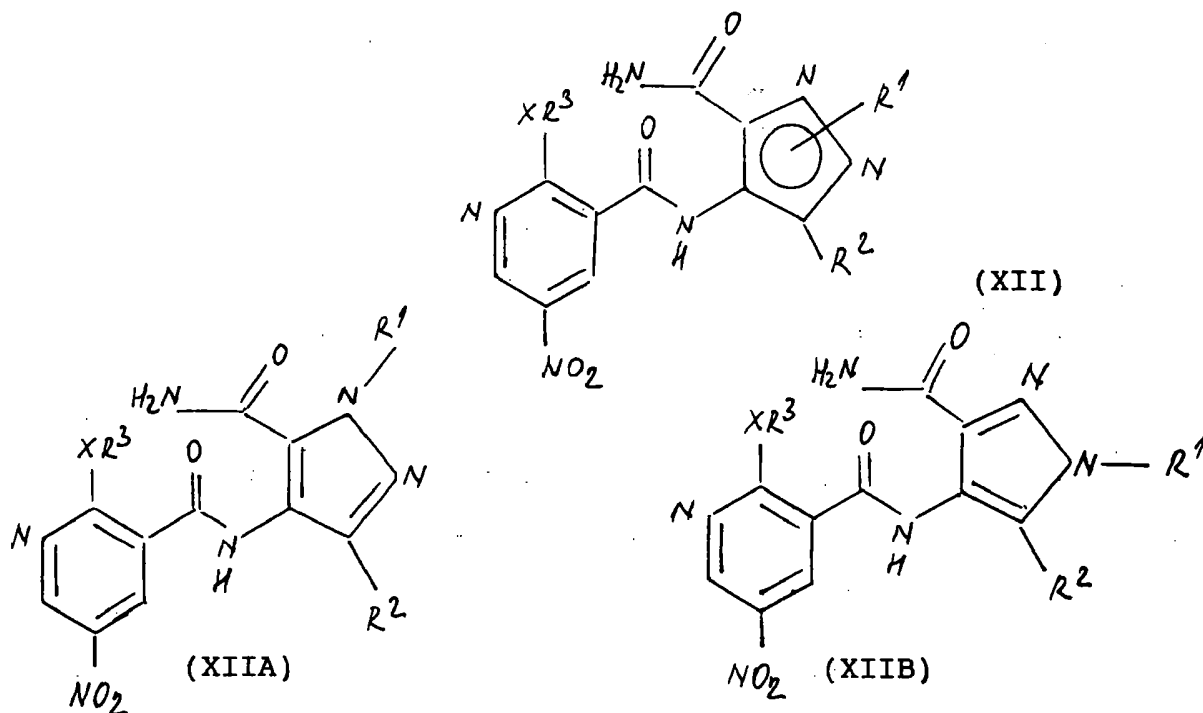
kde R^1 , R^2 , R^3 a X majú význam uvedený vyššie u všeobecných vzorcov VIII, VIIIA a VIIIB, za použitia o sebe známych spôsobov prevádzania aminoskupiny na skupinu L , kde L má význam

uvedený vyššie u všeobecných vzorcov VIII, VIIIA a VIIIB. L môže predstavovať Hal, kde Hal znamená jód, bróm alebo chlór. Napríklad zlúčeniny všeobecného vzorca VIII, VIIIA a VIIIB, kde L predstavuje jód, sa môže pripraviť reakciou zodpovedajúcej zlúčeniny všeobecného vzorca X, XA alebo XB s asi štvor- až päťnásobným nadbytkom butylnitridu v dijódmétáne.

Zlúčeniny všeobecného vzorca X, XA alebo XB sa môžu pripravovať cyklizáciou zodpovedajúcich zlúčenín všeobecného vzorca XI, XIA alebo XIB

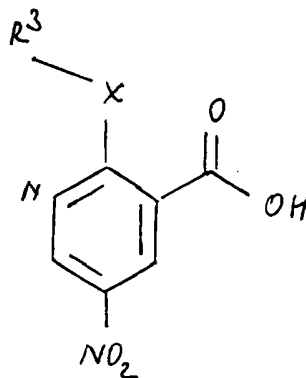


kde R^1 , R^2 , R^3 a X majú význam uvedený vyššie u všeobecných vzorcov X, XA a XB. Cyklizácia sa môže uskutočniť za použitia podobných spôsobov, aké sú popísané vyššie v súvislosti s prípravou zlúčenín všeobecného vzorca II, IIA a IIB, ale prednosť sa dáva základným podmienkam. Zlúčeniny všeobecného vzorca XI, XIA alebo XIB sa môže pripravovať redukciou zodpovedajúcich zlúčenín všeobecného vzorca XII, XIIA a XIIB



kde R^1 , R^2 , R^3 a X majú význam uvedený vyššie u všeobecných vzorcov XI, XIA a XIB, zvyčajnými spôsobmi, ako katalytickou hydrogenáciou. Hydrogenácia sa typicky uskutočňuje za použitia katalytického Raneyovho niklu vo vhodnom rozpúšťadle, ako etanole, za tlaku vodíku asi 150 až 500 kPa, najmä 345 kPa, za teploty od asi 40° do asi 50° C.

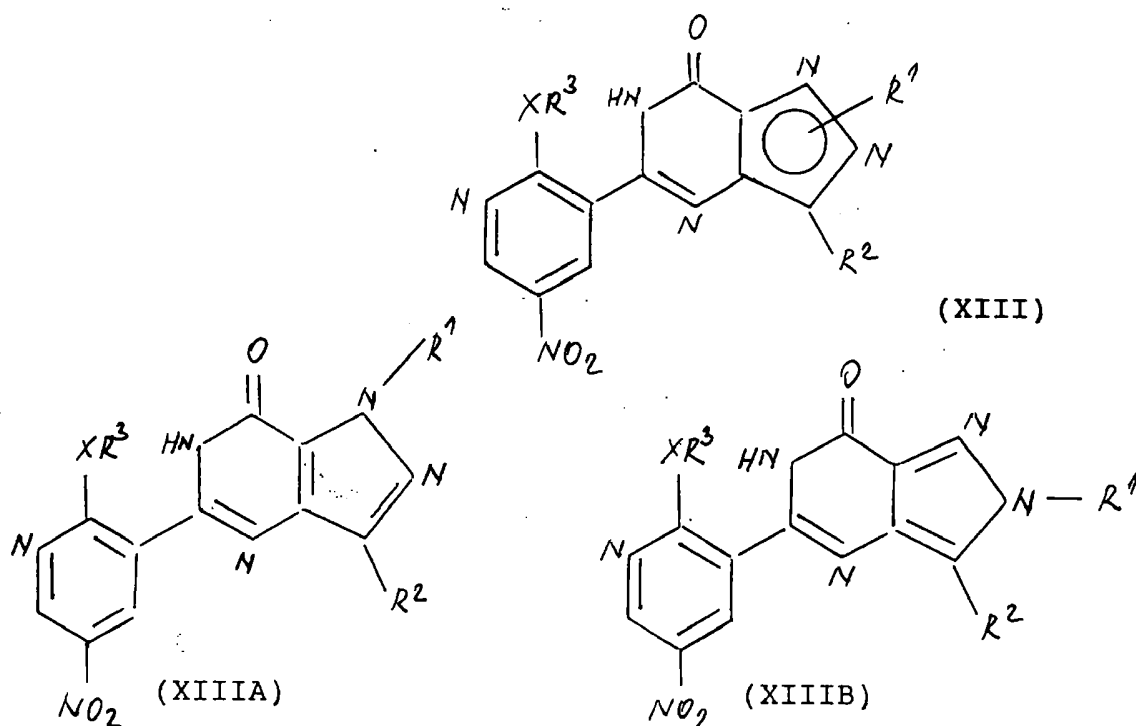
Zlúčeniny všeobecného vzorca XII, XIIA alebo XIIB sa môžu pripravovať reakciou zodpovedajúcich zlúčenín všeobecného vzorca III, IIIA alebo IIIB, definovaného vyššie, so zlúčeninou všeobecného vzorca XIII.



(XIII)

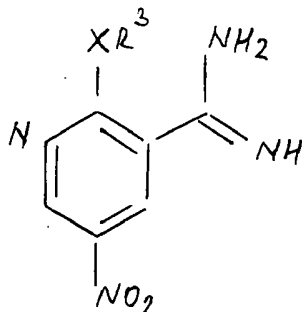
kde R^3 a X majú význam uvedený vyššie u všeobecných vzorcov XII, XIIA a XIIB. Reakcia sa môže uskutočniť za použitia podobných spôsobov tvorby amidovej väzby, ako sú popísané vyššie v súvislosti s prípravou zlúčenín všeobecných vzorcov II, IIA a IIB.

Zlúčeniny všeobecného vzorca X , XA alebo XB sa alternatívne môžu pripravovať redukciou zodpovedajúcej zlúčeniny všeobecného vzorca XIII, XIII A alebo XIII B.



kde R^1 , R^2 , R^3 a X majú význam uvedený vyššie u všeobecných vzorcov X , XA a XB . Táto redukcia sa dá uskutočniť za rôznych reakčných podmienok, napríklad katalytickou hydrogenáciou (napríklad za použitia 10 % paládia na uhlíku v alkohole, ako etanole, tlaku vodíku 415 kPa a za izbovej teploty; alebo za použitia Raneyovho niklu vo vhodnom rozpúšťadle, ako etanole, za tlaku vodíku 150 až 500 kPa, najmä 345 kPa, za teploty od asi 40° do asi 50° C) alebo redukciou katalyzovanou prechodovým kovom (napríklad približne za izbovej teploty za prítomnosti železného prachu (napríklad 7 ekv.) v kyseline octovej, alebo chloridu titaničitého (napríklad 9 ekv.) v kyseline octovej).

Zlúčeniny všeobecného vzorca XIII, XIII A alebo XIII B sa môžu pripravovať reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca XIII C.



(XIII C)

alebo, prednostne, jej adičnej soli s karboxylovou kyselinou (napríklad acetátu alebo formiátu), kde X a R^3 majú význam uvedený vyššie u všeobecných vzorcov XIII, XIII A a XIII B, so

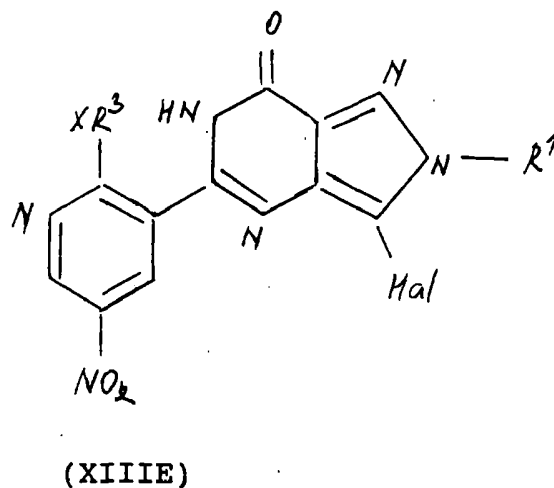
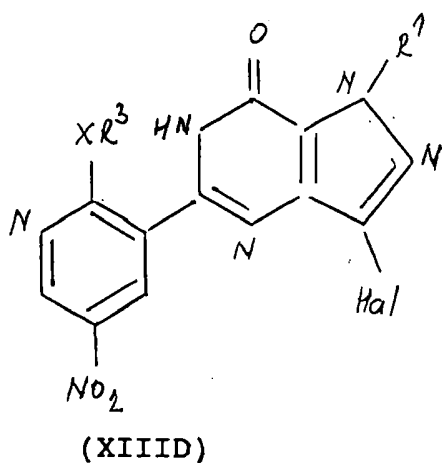
- a) zodpovedajúcou zlúčeninou všeobecného vzorca III, III A alebo III B, definovaného vyššie; alebo
- b) zodpovedajúcou zlúčeninou všeobecného vzorca XVII, XVII A alebo XVII B, definovaného ďalej,

v oboch prípadoch za podmienok popísaných v tomto texte. Takéto reakcie sa môžu uskutočniť napríklad za použitia 1,0 až 1,1 ekvivalentu amidinovej zlúčeniny všeobecného vzorca XIII C, napríklad za zohrievania v 3-metyl-3-pentanolu (napríklad po dobu 2,5 až 3 hodín).

Zlúčeniny všeobecného vzorca XIII C sa môžu pripravovať zo zodpovedajúceho kyanopyridínu za podmienok, ktoré sú odborníkom v tomto obore dobre známe.

Zlúčeniny všeobecného vzorca XIII, XIII A alebo XIII B, kde R^2 predstavuje nižšiu alkylskupinu (ktorá je rozvetvená a nenasýtená na uhlíku, ktorým je pripojená ku zvyšku molekuly), nižšiu alkoxykarbonylskupinu, $NR^{12}R^{13}$, kyanoskupinu, arylskupinu alebo Het (pričom skupina Het je buď aromatická alebo je nenasýtená na uhlíku, ktorým je pripojená ku zvyšku

molekuly), sa alternatívne môže pripravovať zo zodpovedajúcich zlúčenín všeobecného vzorca XIIIID alebo XIIIIE



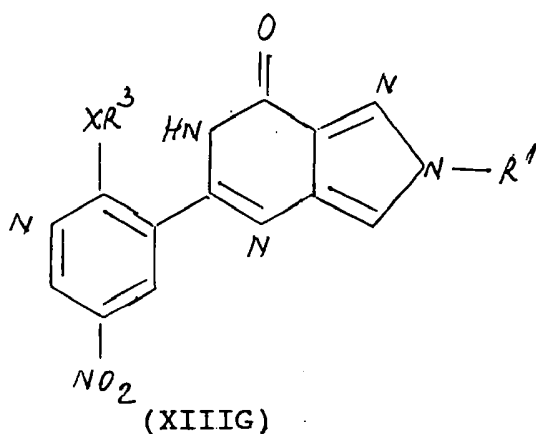
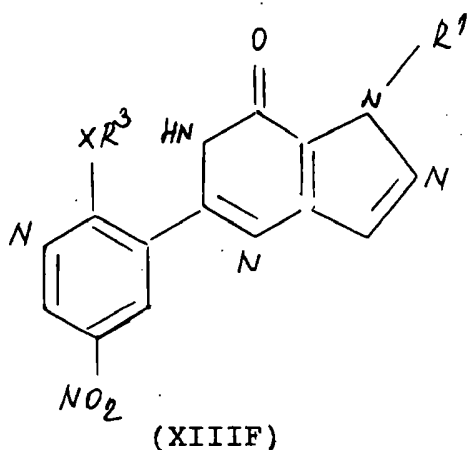
kde Hal predstavuje chlór, bróm alebo jód, prednostne jód, a najmä bróm, a R^1 , R^3 a X majú význam uvedený vyššie u všeobecných vzorcov XIII, XIIIIA a XIIIB, napríklad spôsobom, ktorý je popísaný ďalej v súvislosti s prípravou zlúčenín všeobecného vzorca I, IA a IB (viď spôsob 6). Okrem reakčných podmienok uvedených v spôsobe 6 sú ako vhodné kopulačné podmienky uviesť

- tzv. Suzukiho podmienky (napríklad 1,2 ekv. kyseliny boronovej, 2 ekv. uhličitanu draselného a 0,1 ekv. tetrakis(trifenylfosfín)paládia a refluxovanie v zmesi dioxanu a vody približne v pomere 4 : 1, alebo 2,5 až 3 ekv. fluoridu cézneho, 0,05 až 0,1 ekv. $Pd_2(dba)_3$ a 0,01 až 0,04 ekv. $P(o-tol)_3$ a refluxovanie v DME);
- tzv. Stilleho podmienky (napríklad 1,5 ekv. stannanu, 10 ekv. chloridu lítneho, 0,15 ekv. jodidu meďného a 0,1 ekv. tetrakis(trifenylfosfín)paládia a refluxovanie v dioxáne, alebo 5 ekv. stannánu, 3,6 ekv. trietylamínu, $Pd_2(dba)_3$ a $P(o-tol)_3$ a refluxovanie v acetonitrilu);

- c) tzv. Heckove podmienky (napríklad 2 ekv. zdroje ekvivalentu acylového aniontu, ako je butylvinyléter, 1,7 ekv. trietylamínu a katalytické množstvo $\text{Pd}(\text{AOC})_2$ a $\text{P}-(\text{o-tol})_3$, v acetonitrilu (MeCN) za teploty od izbovej teploty do teploty spätného toku); alebo
- d) tzv. Sonogashirove podmienky (viď napríklad *Synthesis* 1980, 8, 627, ako 1,5 až 5 ekv. terminálneho alkynu a 0,024 až 0,03 ekv. chloridu trifenyfosfinpaladnatého/jodid meďný, v trietylamínu a acetonitrilu za teploty od izbovej teploty do 60°C).

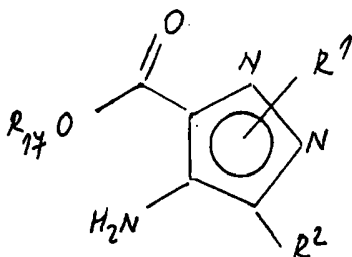
Ako vhodná karbonylačná podmienka sa dá uviesť reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca XIIIID alebo XIIIE s vhodným katalytickým systémom na bázi zlúčeniny paládia (ako je napríklad kombinácia octanu paladnatého a 1,2-bis(difenylfosfino)propánu, DPPP) pod atmosférou oxidu uhoľnatého (napríklad za tlaku asi 482,6 kPa) za prítomnosti nadbytku nižšieho alkanolu (napríklad metanolu), nadbytku terciárnej amínovej bázy (napríklad trietylamínu) a popripradne za prítomnosti vhodného rozpúšťadla (napríklad dimetylsulfoxidu).

Zlúčeniny všeobecného vzorca XIIIID alebo XIIIE sa môžu pripravovať halogenáciou zodpovedajúcej zlúčeniny všeobecného vzorca XIIIIF alebo XIIIIG.

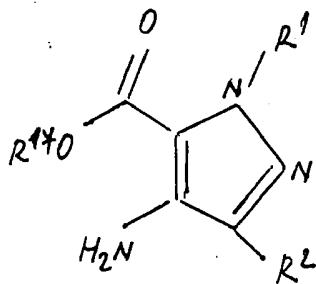


kde R^1 , R^2 a X majú vyššie uvedený význam, za podmienok, ktoré sú odborníkom v tomto obore známe (bromácia sa napríklad uskutočňuje za teploty od izbovej teploty do teploty spätného toku za prítomnosti kyseliny octovej ako rozpúšťadla, 1,5 až 2,0 ekv. brómu a napríklad 1,5 až 2,0 ekv. octanu sodného).

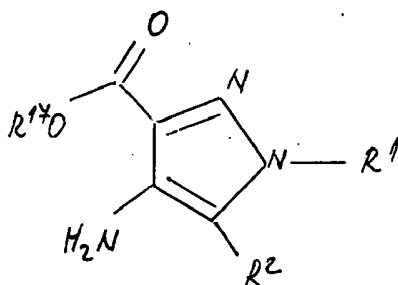
Zlúčeniny všeobecného vzorca XIII, XIII A alebo XIII B sa môžu pripravovať kopuláciou zodpovedajúcich zlúčenín všeobecného vzorca XVII, XVII A alebo XVII B.



(XVII)



(XVIIA)

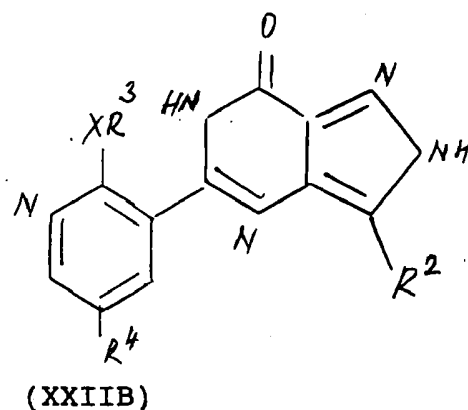
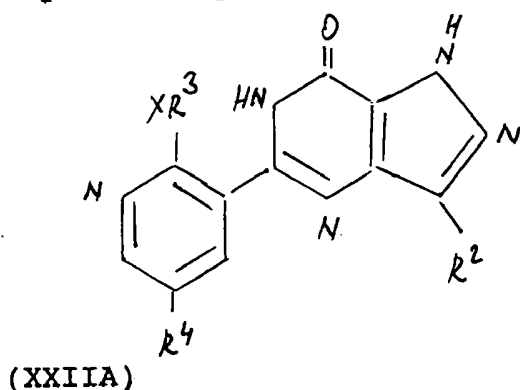


(XVII B)

kde R^1 a R^2 majú význam uvedený vyššie u všeobecných vzorcov XVI, XVII A a XVII B, a $R^{1'}$ predstavuje nižšiu (napríklad C1 až C6 alkyl)skupinu, so zlúčeninou všeobecného vzorca XIII C.

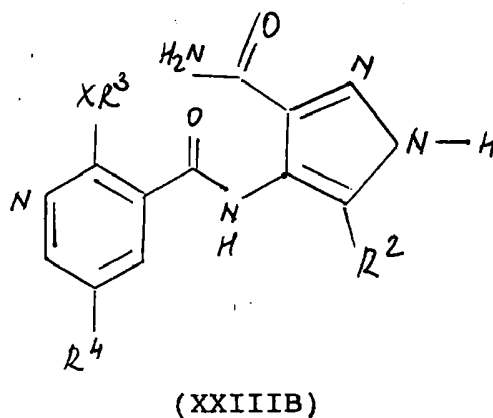
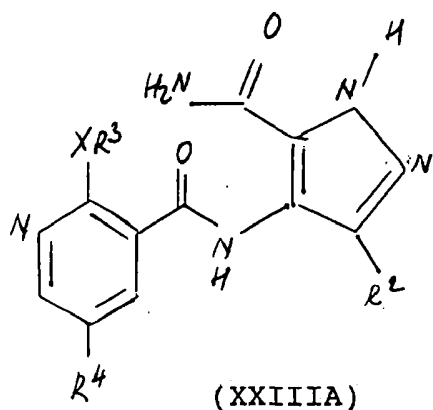
5. Zlúčeniny všeobecného vzorca I, I A alebo I B, kde R^1 predstavuje nižšiu alkylskupinu, Het, arylskupinu, alkylHet alebo alkylarylskupinu (pričom každá z piatich posledných uvedených skupín je poprípade substituovaná spôsobom uvedeným v definícii R^1), sa môžu pripraviť alkyláciou zodpovedajúcej zlúčeniny všeobecného vzorca XXII A alebo XXII B (pričom

odborníkovi v tomto obore bude zrejmé, že sa jedná o tautomézne formy rovnakej zlúčeniny).



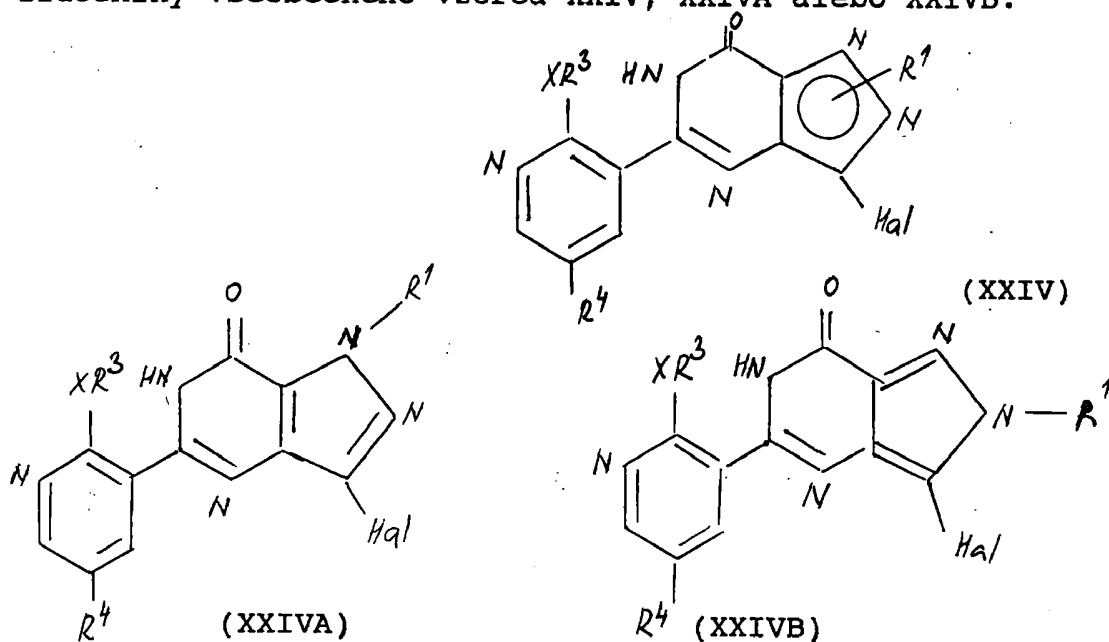
kde R^2 , R^3 , R^4 a X majú význam uvedený vyššie u zlúčenín všeobecného vzorca I, IA a IB, napríklad reakciou za o sebe známych podmienok so zlúčeninou všeobecného vzorca R^{1a} -L, kde R^{1a} predstavuje nižšiu alkylskupinu, Het, arylskupinu, alkylHet alebo alkylarylskupinu (pričom každá z piatich posledných uvedených skupín je poprípade substituovaná spôsobom uvedeným v definícii R^1), a L a Het majú vyššie uvedený význam. Odborníkovi v tomto obore bude zrejmé, že zlúčeniny všeobecného vzorca XXIIA a XXIIB sú zlúčeninami všeobecného vzorca I, IA a IB, kde R^1 predstavuje vodík.

Zlúčeniny všeobecného vzorca XXIIA alebo XXIIB sa môžu pripravovať cyklizáciou zodpovedajúcich zlúčenín všeobecného vzorca XXIIIA alebo XXIIIB



kde R^2 , R^3 , R^4 a X majú vyššie uvedený význam, napríklad za podmienok, ktoré sú ekvivalentné alebo podobné podmienkam popísaným vyššie v súvislosti s prípravou zlúčenín všeobecného vzorca I, IA a IB.

6. Zlúčeniny všeobecného vzorca I, IA a IB, kde R^2 predstavuje poprípade substituovanú nižšiu alkylskupinu (ktorá je rozvetvená a nenasýtená na uhlíkovom atóme, ktorým je pripojená ku zvyšku molekuly), $NR^{12}R^{13}$, kyanoskupinu, arylskupinu alebo Het (pričom skupina Het je aromatická alebo nenasýtená na uhlíkovom atóme, ktorým je pripojená ku zvyšku molekuly), sa dá pripravovať krížovou kopuláciou zodpovedajúcej zlúčeniny všeobecného vzorca XXIV, XXIVA alebo XXIVB.



kde Hal, R^1 , R^3 , R^4 a X majú vyššie uvedený význam, za použitia zlúčeniny všeobecného vzorca



kde R^{2a} predstavuje poprípade substituovanú nižšiu alkylskupinu (ktorá je rozvetvená a nenasýtená na uhlíku, ktorým je pripojená k M), $NR^{12}R^{13}$, kyanoskupinu, arylskupinu alebo Het

(pričom skupina Het je aromatická alebo nenasýtená na uhlíkovom atóme, ktorým je pripojená k M), R^{12} a R^{13} majú vyššie uvedený význam a M predstavuje poprípade substituovanú skupinu kovu alebo bóru, pričom táto skupina je vhodná pre krížovú kopulačnú reakciu, ako je napríklad trialkyl-stannioskupina (napríklad tri-n-butylstannio), dialkylboranyl-(napríklad dietylborenyl-), dialkoxyboranyl-, dihydroxyboranyl-, lítium, magnéziumhalogenid, zinkium-halogenid, meď alebo merkurihalogenid, za prítomnosti vhodného katalytického systému (napríklad katalyzátoru obsahujúceho paládium alebo nikel).

Krížová kopulačná reakcia sa prednostne uskutočňuje za prítomnosti báze (napríklad uhličitanu draselného, fluoridu cézneho alebo trietylamínu), prednostne v nadbytku. Odborníkovi v tomto obore bude zrejmé, že typ použitého katalyzátoru bude závisieť na takých faktoroch, ako je povaha skupiny M, použitý substrát apod.

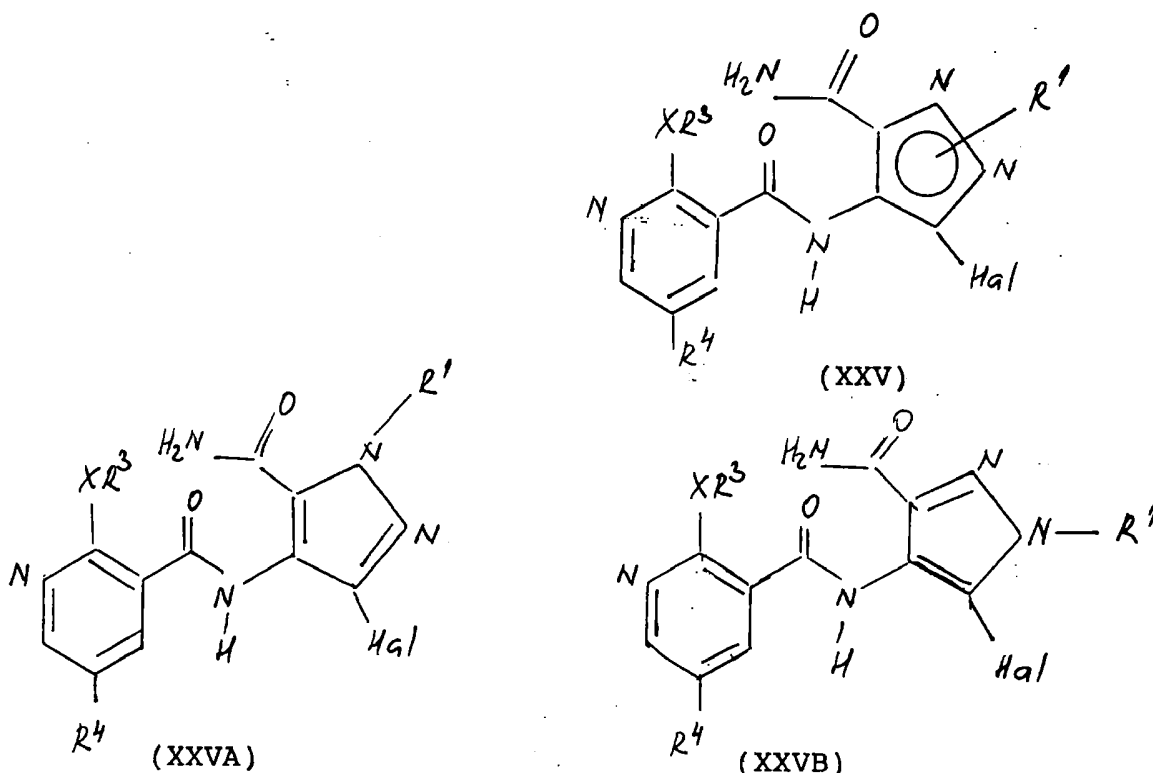
Dajú sa použiť typické spôsoby, ako sú spôsoby popísané ďalej. Pri ďalšom typickom spôsobe sa môžu použiť zlúčeniny všeobecného vzorca R^2M , kde M predstavuje zinkiumhalogenid. Takáto zlúčenina sa dá pripraviť tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca R^2Hal , kde Hal a R^2 majú význam uvedený vyššie, nechá reagovať s alkyllítium (napríklad n-butyllítium) za teploty od $-78^{\circ}C$ do izbovej teploty, vo vhodnom rozpúšťadle (napríklad tetrahydrofuránu), výsledný roztok sa nechá reagovať s chloridom zinočnatým vo forme roztoku v éteri a výsledný roztok sa nechá reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca XXIV, XXIVA alebo XXIVB za prítomnosti katalyzátoru obsahujúceho paládium (napríklad tetrakis(trifenylfosfín)paládium(0)) vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad tetrahydrofuráne. Táto reakcia sa môže uskutočniť za izbovej teploty až teploty spätného toku.

Ako vhodné kopulačné podmienky sa tiež môžu uviesť tzv. Suzukiho a Stilleho podmienky, ako podmienky popísané vyššie v

súvislosti s prípravou zlúčenín všeobecného vzorca XXIII, XIII A a XIII B.

Odborníkovi v tomto obore bude zrejmé, že zlúčeniny všeobecného vzorca I, IA a IB, kde R^2 predstavuje nižšiu alkylskupinu, ktorá je rozvetvená, ale nie je nenasýtená, na atóme uhlíku, ktorý je pripojený ku zvyšku molekuly, týmto spôsobom sa dá pripraviť, pričom sa však zodpovedajúca zlúčenina všeobecného vzorca I, IA alebo IB, kde je zodpovedajúca skupina R^2 nenasýtená, nasledovne hydrogenuje za o sebe známych podmienok.

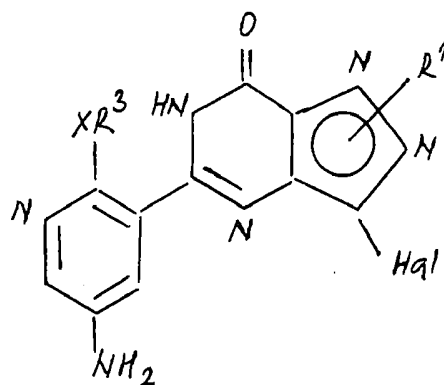
Zlúčeniny všeobecného vzorca XXIV, XXIVA alebo XXIV B sa môžu pripraviť cyklizáciou zodpovedajúcich zlúčenín všeobecného vzorca XXV, XXVA alebo XXVB.



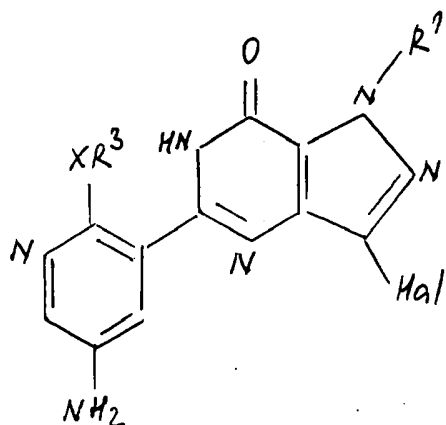
kde R^1 , R^3 , R^4 , X a Hal majú vyššie uvedený význam, napríklad za podobných reakčných podmienok, aké sú popísané vyššie pre zlúčeniny všeobecného vzorca II, IIA a IIB.

Zlúčeniny všeobecného vzorca XXV, XXVA a XXVB sa môžu pripravovať podobnými spôsobmi, aké sú popísané v tomto texte, napríklad kopuláciou zlúčeniny všeobecného vzorca IV, definovaného vyššie, s vhodným 4-amino-3-halogenpyrazol-5-karboxamidom, pričom pyrazolová zlúčenina sa môže pripraviť halogenáciou zodpovedajúceho 4-aminopyrazol-5-karboxamidu za o sebe známych podmienok.

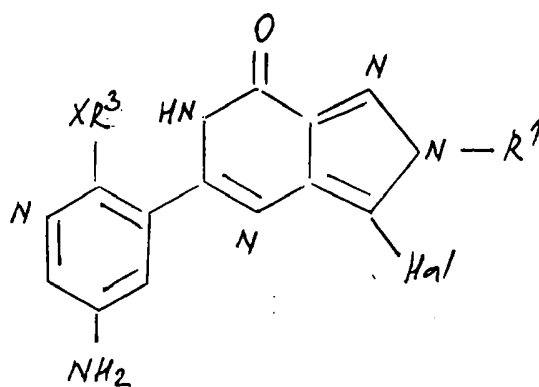
Zlúčeniny všeobecného vzorca XXIV, XXIVA alebo XXIVB sa alternatívne môžu pripraviť zo zodpovedajúcich zlúčenín všeobecného vzorca XXVI, XXVIA alebo XXVIB.



(XXVI)



(XXVIA)



(XXVIB)

kde X, Hal, R¹ a R³ majú vyššie uvedený význam, napríklad za použitia spôsobu popísaného vyššie v súvislosti s prípravou zlúčenín všeobecného vzorca I, IA a IB zo zlúčenín všeobecného vzorca X, XA a XB (cez zlúčeniny všeobecného vzorca VIII, VIIIA a VIIIB; viď spôsob 4).

Zlúčeniny všeobecného vzorca XXVI, XXVIA alebo XXVIB sa môžu pripravovať rutinnými spôsobmi (napríklad redukciou zodpovedajúcej nitropyridínovej zlúčeniny všeobecného vzorca XIIIID alebo XIIIE, definovaného vyššie, napríklad za použitia spôsobu popísaného v tomto texte v súvislosti s redukciou zlúčenín všeobecného vzorca XXII, XIIA a XIIB).

7. Zlúčeniny všeobecného vzorca I, IA a IB, kde R^2 predstavuje nižšiu acylskupinu (napríklad acetylskupinu), nižšiu alkoxykarbonylskupinu (napríklad metoxykarbonylskupinu) alebo nižšiu alkynylskupinu, sa môžu pripravovať krížovou kopulačnou reakciou zlúčenín všeobecného vzorca XXIV, XXIVA alebo XXIVB, definovaného vyššie, a činidla alebo činidiel schopných dodať nižšiu acylskupinu, nižšiu alkoxykarbonylskupinu alebo nižšiu alkynylskupinu (alebo ekvivalent takej skupiny, napríklad tautomér). Ako podmienky vhodné pre krížovú kopuláciu sa uvádzajú Heckove podmienky, Sonogashirove podmienky a karbonylačné podmienky za prítomnosti paládiového katalyzátoru, ktoré sú uvedené vyššie v popise spôsobu 4.

Zlúčeniny všeobecného vzorca III, IIIA a IIIB, IV, VII, VIIA a VIIB, XIII, XIIIIF a XIIIIG, XXIII, XXIIIA a XXIIIB, $HNR^{12}R^{13}$, $R^{2a}M$, R^3OH a $R^{1a}L$ a iné tu uvádzané zlúčeniny a ich deriváty, pokiaľ nie sú dostupné na trhu alebo vyrobiteľné vyššie popísanými spôsobmi, sa dá získať za použitia podobných spôsobov, aké sú popísané vyššie alebo zvyčajných spôsobov syntézy, štandardnými spôsobmi, z ľahko dostupných východzích látok za použitia vhodných reakčných činidiel a reakčných podmienok.

Substituenti na arylskupine a skupine Het je do vyššie uvedených zlúčenín možno zavádzať a prevádzať ich vzájomne medzi sebou za použitia spôsobov, ktoré sú odborníkom v tomto obore dobre známe.

Odborníkom v tomto obore bude zrejmé, že za použitia rôznych štandardných spôsobov vzájomného prevádzania substituentov alebo funkčných skupín v určitých zlúčeninách všeobecného vzorca I, IA alebo IB medzi sebou a transformáciou zlúčenín všeobecného vzorca I, IA alebo IB medzi sebou, sa môžu získať iné zlúčeniny všeobecného vzorca I, IA alebo IB. Napríklad za účelom výroby zlúčenín, kde X predstavuje NR^5 , sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, IA alebo IB, kde X predstavuje kyslík, sa môžu nechať reagovať s nadbytkom zlúčeniny všeobecného vzorca $\text{R}^3\text{R}^5\text{NH}$ alebo jej vhodné adičné soli s kyselinou za prítomnosti stericky bráneného amínu vo vhodnom rozpúšťadle. Zlúčenina vzorca $\text{R}^3\text{R}^5\text{NH}$ sa zvyčajne používa vo forme voľnej báze spolu s asi trojnásobným nadbytkom (vzhľadom k substrátu) bis(trimetylsilylamidu) draselného (KHMDs) v dimetylformamidu (DMF) ako rozpúšťadle za teploty asi 100°C . Alternatívne sa nadbytok zlúčeniny vzorca $\text{R}^3\text{R}^5\text{NH}$ môže využiť ako rozpúšťadlo, a reakcia sa uskutoční za prítomnosti asi 50 % nadbytku síranu meďnatého za teploty dosahujúcej až teploty spätného toku reakčného média. Pokiaľ je požadovaný aminový substituent na zlúčenine všeobecného vzorca I, IA alebo IB skupina $-\text{NR}^3\text{R}^5$ a jeden z R^3 a R^5 predstavuje vodík, potom sa výmenná reakcia uskutoční tak, že sa zlúčenina spolu s penta- alebo heptahydrátom síranu meďnatého alebo KHDMS v dimetylformamidu zohrieva ku spätnému toku. Pre výmenu skupiny OR^3 v prípade alternatívnych aminorov všeobecného vzorca NHR^3R^5 , ako sú zlúčeniny, v ktorých R^3 alebo R^5 sú zvolené z alifatických alebo cyklických aminorov, ktoré poprípade obsahujú kyslík, uskutoční sa reakcia prednostne za použitia príslušného amínu a asi 8 ekvivalentov bis-(trimetylsilyl)amidu draselného v dimetylformamidu za teploty 100°C po dobu asi 18 hodín. Ďalší príklad v prípade, že X predstavuje kyslík, je alkoxidová výmena v polohe 2 pyridin-3-ylových substituentov, a pre výrobu zlúčenín, kde jeden alebo viacej z R^1 , R^2 , R^3 a/lebo R^4 predstavuje alkyl-skupinu, ktorá je zakončená hydroxyskupinou, deprotekcia zodpovedajúcej zlúčeniny všeobecného vzorca I, IA

alebo IB (viď príklady uskutočnenia). Okrem toho sa určité zlúčeniny všeobecného vzorca I, IA alebo IB, napríklad kde $R^{1,2}$ a $R^{1,3}$ spolu s dusíkom, ku ktorému sú propojené, tvorí 4-nižšiu alkylpiperazinylskupinu, môžu pripravovať priamo zo zodpovedajúcich piperazínových analógov za použitia zvyčajných spôsobov (napríklad alkyláciou).

V zlúčeninách všeobecného vzorca I, IA a IB sa môžu za použitia vyššie popísaných spôsobov uskutočňovať ďalšie štandardné výmeny substituentov alebo funkčných skupín za iných substituentov alebo funkčné skupiny. V tomto ohľade :

- i) sa alkoxykarbonylskupiny za kyselých alebo bazických podmienok môžu hydrolyzovať na karboxyskupiny;
- ii) aminoskupiny sa môžu alkylovať (reakciou s alkylačným činidlom alebo redukčnou alkyláciou) za vzniku alkylamino- alebo dialkylaminoskupín;
- iii) aminoskupiny sa môžu acylovať na acylaminoskupiny, alebo sulfonovať na sulfonylamino- alebo disulfonylaminoskupiny;
- iv) disulfonylaminoskupiny sa za bazických podmienok môžu hydrolyzovať na sulfonylaminoskupiny;
- v) alkynylskupiny sa môžu hydrolyzovať na acylskupiny za prítomnosti katalyzátoru, ako ortuťnatej soli;
- vi) alkynylskupiny sa môžu oxidovať na alfa-hydroxyacylskupiny za prítomnosti oxidačného činidla, ako fenyljód(III)bis-(trifluóracetátu), napríklad spôsobom popísaným v Tet. Lett. 1985, 26, 3837;
- vii) hydroxyskupina sa môže previesť na halogén reakciou s halogenačným činidlom;

viii) halogén sa môže previesť na kyanoskupinu reakciou s kyanidovou soľou kovu (napríklad kyanidom meďným); a

ix) enolizovateľné acylskupina sa môžu previesť na beta-aminoacylskupiny reakciou s aldehydom s aminom za tzv. Mannichových podmienok.

Okrem toho sa určité acyklické skupiny môžu previesť na určité heterocyklické skupiny, pričom sa používajú reakčné činidlá a podmienky, ktoré sú odborníkom v tomto obore známe a možno ich nájsť napríklad v publikácii Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, ed. A. R. Katritzky, C.W. Rees a E.F.V. Scriven, 1. vydanie, Elsevier Science Ltd., sv. 1 až 11 (1996).

Zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu z reakčných zmesí izolovať za použitia zvyčajných postupov.

Odborníkovi v tomto obore bude zrejmé, že pri uskutočnení vyššie popísaných spôsobov môže byť potrebné chrániť funkčné skupiny medziproduktov.

Ako funkčné skupiny, ktoré je treba chrániť sa môžu uviesť hydroxyskupiny, aminoskupiny a karboxyskupiny. Ako vodné chrániace skupiny hydroxyskupín sa môžu vymenovať trialkylsilyl- a triarylalkylsilylskupiny (napríklad terc-butyldimetylsilyl-, terc-butyldifenylsilyl- alebo trimetylsilylskupinu) a tetrahydropyranylskupinu. Vhodné chrániace skupiny aminoskupín sú napríklad terc-butoxykarbonylskupina, 9-fluórenylmetoxykarbonylskupina alebo benzyloxykarbonylskupina. Karboxyskupiny sa vhodne môžu chrániť vo forme alkylesteru s 1 až 6 atómami uhlíku alebo benzylesteru.

Zavádzať a odstraňovať ochranu funkčných skupín sa môže

pred alebo po uskutočnení akéhokoľvek z vyššie popísaných stupňov.

Pri odstraňovaní chrániacich skupín sa používajú spôsoby, ktoré sú odborníkom v tomto obore dobre známe.

Používanie chrániacich skupín je vyčerpávajúcim spôsobom popísané v publikácii "Protective Groups in Organic Chemistry", ed. J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) a v publikácií (Protective Groups in Organic Synthesis", 2. vydanie, T.W. Grieene a P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1991).

Odborníkom v tomto obore bude zrejmé, že u určitých popísaných spôsoboch výroby zlúčenín všeobecného vzorca I, IA alebo IB, sa môže meniť použité poradie stupňov syntézy a niektoré reakcie sa môžu zaradiť do iných stupňov (napríklad pridávanie substituentov u rôznych medziproduktov a ich transformácia). To bude závisieť okrem iného na takých faktoroch, ako je povaha ďalších funkčných skupín, ktoré sú prítomné v konkrétnom substráte, dostupnosť kľúčových medziproduktov a stratégia chránenia za pomoci chrániacich skupín, ktorá sa má prijať (pokiaľ sa jej využíva). Takéto faktory taktiež ovplyvnia voľbu reakčného činidla, ktoré sa použije v uvedených stupňoch syntézy, potrebu a typ chrániacich skupín a poradie syntézy.

Farmaceuticky vhodné adičné soli zlúčenín všeobecného vzorca I, IA a IB, ktoré obsahujú centrum bazicity, s kyselinami, sa môžu pripravovať zvyčajnými spôsobmi. Roztok voľnej báze sa napríklad môže nechať reagovať s vhodnou kyselinou, či inou substanciou alebo vo vhodnom rozpúšťadle, a vytvorená soľ sa môže izolovať filtráciou alebo odparením rozpúšťadla za zníženého tlaku. Farmaceuticky vhodné adičné soli s bázami sa podobne môžu pripravovať tak, že sa roztok zlúčeniny všeobecného vzorca I, IA alebo IB nechá reagovať s

vhodnou bázou. Obidva typy solí sa môžu tvoriť alebo prevádzať medzi sebou za použitia ionexových živíc.

Do rozsahu vynálezu tiež patria izotopové varianty zlúčenín všeobecného vzorca I a ich farmaceuticky vhodné soli. Pod pojmom izotopové varianty zlúčenín všeobecného vzorca I a ich farmaceuticky vhodné soli sa chápu zlúčeniny, ktoré sú identické so zlúčeninami všeobecného vzorca I až na to, že v nich je jeden atóm alebo viacej atómov nahradených atómom s atómovou hmotnosťou alebo hmotnostným číslom odlišným od atómovej hmotnosti alebo hmotnostného čísla s akým sa zvyčajne nachádzajú v prírode. Ako príklady izotópov, ktoré sa môžu začleniť do nových medziproduktov podľa tohoto vynálezu sa môžu uviesť izotópy vodíku, uhlíku, dusíku, kyslíku, fosforu, fluóru a chlóru, ako 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 izotopové varianty, napríklad zlúčeniny označené radioaktívnymi izotópami, ako ^3H alebo ^{14}C , sú užitočné pri skúškach distribúcie liečiva alebo substrátu v tkanivách. Osobitná prednosť sa dáva tritiovaným izotópom t.j. ^3H , a ^{14}C izotópom, pretože sa môžu ľahko pripravovať a detekovať. Nahradením ťažšími izotópami, ako deutériom, t.j. ^2H , sa môže dosiahnuť určitých terapeutických výhod vyplývajúcich z vyššej metabolickej stability, napríklad predĺženie poločasu in vivo alebo zníženie potrebných dávok, čomu sa za určitých okolností dáva prednosť. Izotopové varianty zlúčenín všeobecného vzorca I a ich farmaceuticky vhodné soli podľa tohoto vynálezu sa môžu zvyčajne pripravovať uskutočnením spôsobov znázornených v schémach alebo popísaných v príkladoch uskutočnení alebo preparatívnych postupoch za použitia vhodných izotopových variantov vhodných reakčných činidiel.

Odborníkom v tomto obore bude zrejmé, že určité chránené deriváty zlúčenín všeobecného vzorca I, ktoré sa môžu získať pred uskutočnením posledného deprotektčného stupňa, ako také nemusia vykazovať farmakologickú aktivitu, ale v niektorých

prípadoch sa po perorálnom alebo parenterálnom podaní môžu v organizme metabolizovať za vzniku zlúčenín podľa vynálezu, ktoré farmakologicky aktívne sú. Takéto deriváty v tomto texte môžu byť označované ako "preliečivá". Určité zlúčeniny všeobecného vzorca I teda môžu účinkovať ako preliečivá iných zlúčenín všeobecného vzorca I.

Do rozsahu tohoto vynálezu patria všetky chránené deriváty a preliečivá zlúčenín všeobecného vzorca I.

Predmet vynálezu sú tiež kombinácie inhibítora cGMP PDE₅ všeobecného vzorca I pre následné podávanie alebo súčasné podávanie vo forme jednej alebo viacej dávkovacích foriem, v ktorých sa zlúčenina všeobecného vzorca I podáva spolu s

a) jedným alebo väčším počtom prírodných alebo syntetických prostaglandínov alebo ich esterov (ako prostaglandíny vhodné pre takéto použitie sa môžu uviesť aprostadil, prostaglandín E₁, prostaglandín E₂, 13,14-dihydroprostaglandín E₁, prostaglandín E₂, eprostinol, prírodné, syntetické a polosyntetické prostaglandíny a ich deriváty popísané v US 6 037 346, vydanom 14. marca 2000, ktorý je tu citovaný náhradou za prenesenie celého jeho obsahu do tohoto textu, PGE₂, PGE₁, PGA₁, PGB₁, PGF_{1 α 1 β} , 19-hydroxy-PGA₁, 19-hydroxy-PGB₁, PGE₂, PGB₂, 19-hydroxy-PGA₂, 19-hydroxy-PGB₂, PGE_{3 α 1 β} , karboprost trometamín, dinoprost trometamín, dinoprost, lipo prost, gemeprost, metenoprost trometamín, dinoprost, lipo prost, gemeprost, metenoprost, sulprost, tiaprost a moxisylate; a/lebo

b) jednou alebo viacej zlúčeninami, ktoré sú antagonistami alfa-adrenergických receptorov, ktoré sú tiež známe ako alfa-adrenoceptory alebo alfa-receptory, či alfa-blokátory (ako príklady takých zlúčenín sa môžu uviesť zlúčeniny aktívne na alfa-adrenergických receptoroch popísané v PCT prihláške

uverejnenej 14. júna 1998 ako WO99/30697, ktorá je tu citovaná náhradou za prenesenie časti jej popisu týkajúcej sa alfa-adrenergických receptorov do tohoto textu, ktorými sú selektívne α_1 -adrenoceptory alebo α_2 -adrenoceptory a neselektívne adrenoceptory, ako vhodné α_1 -adrenoceptory sa môže uviesť fentolamín, fentolamín mezylát, trazodon, alfuzosín, indoramín, naftopidil, tamsulozín, dapiprazol, fenoxibenzamín, idazoxan, efaraxan, yohimbín, alkaloidy rauwolfie, Recordati 15/2739, SNAP 1069, SNAP 5089, RS 17053, SL 89.0591, doxazosín, terazosín, abanokvil a prazosín; α_2 -blokátory z US 6 037 346 (14.3.2000) dibenarnín, tolazolín, trimazosín a dibenarnín; alfa-adrenergické receptory, ako zlúčeniny popísané v US patentoch 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, ktoré sú citované náhradou za prenesenie celého ich obsahu do tohoto textu; a ako α_2 -adrenoceptory klonidín, papaverín, papaverín hydrochlorid, poprípade za prítomnosti kariotonického činidla, ako pirxamínu; a/lebo

c) jeden alebo viacej NO-donornými (NO-agonistické) zlúčeninami (ako vhodné NO-donorné zlúčeniny pre použitie podľa tohoto vynálezu sa môžu uviesť organické nitráty, ako mono-, di-, alebo trinitráty alebo estery kyseliny dusičnej, ako je glyceryl trinitrát (ako známy ako nitroglycerín), izosorbid-5-mononitrát, izosorbid dinitrát, pentaerytritol tetranitrát, erytrityl tetranitrát, nitroprusid sodný (SNP), 3-morfolinosydnonimín molsidomín, S-nitroso-N-acetyl penicilliamín (SNAP), S-nitroso-N-glutation (SNO-GLU), N-hydroxy-L-arginín, amylnitrát, linsidomín, linsidomín chlórhydrát, (SIN-1) S-nitroso-N-cysteín), diazenium dioláty, (NONOáty), 1,5-pentadinitrát, L-arginen, žen-šen, plody jujuby (*Ziziphus*), molsidomín, Re-2047, nitrozylované deriváty maxisylytu, ako NMI-678-11 a NMI-937, popísané v PCT prihláške zverejnenej ako WO/0012075); a/lebo

d) jednou alebo viacej látkami, ktoré otvárajú draslíkový kanál (ako vhodné látky otvárajúce draslíkový kanál sa môžu uviesť nikorandil, kromokalim, levkromakalin, lemakalim, pinacidil, kľiazoxid, minoxidil, charybdotoxin, glyburid, 4-aminipyridín, chlorid bárnatý); a/lebo

e) jedným alebo viacej dopaminergickými činidlami (ako dopaminergické činidlá vhodné na použitie podľa tohoto vynálezu sa môžu uviesť agonisti D_2 , ako pramipexol, apomorfín apod.); a/lebo

f) jedným alebo viacej vazodilatačnými činidlami (ako vazodilatačné činidlá vhodné z hľadiska tohoto vynálezu sa môžu uviesť nimodepín, pinacidil, cyklandelát, izoxsuprín, chlórprumazín, haloperidol, Rec 15/2739, trazodon, pentoxifylín); a/lebo

g) jedným alebo viacej agonistami tromboxanu A_2 ; a/lebo

h) jedným alebo viacej CNS aktívnymi činidlami; a/lebo

i) jedným alebo viacej alkaloídami námeľu (ako vhodné alkaloídy námeľu sa môžu uviesť látky popísané v US patente 6 037 346, vydanom 14. marca 2000, ako je acetergamín, brazergolín, bromergurid, cianergolín, delorgotril, disulergín, ergonovin maleát, ergotamín tartrát, etisulergin, lergotril, lysergid, mesulergín, metergolín, metergotamín, cinergolín, pergolid, propisergid, protergurid a tergurid); a/lebo

k) jednou alebo viacej zlúčeninami, ktoré modulujú pôsobenie atriálneho natriuretického faktoru (tiež známeho ako atriálny natriuretický peptíd), ako sú inhibítory neutrálnej endopeptidázy; a/lebo

l) jednou alebo viacej zlúčeninami, ktoré inhibujú enzým konvertujúci angiotenzín, ako enapril, a kombinované inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín a neutrálnu endopeptidázu, ako je omapatrilát; a/lebo

m) jedným alebo viacej antagonistami receptoru angiotenzínu, ako je losartan; a/lebo

n) jedným alebo viacej substrátami pre NO-syntézu, ako je L-arginín; a/lebo

o) jedným alebo viacej blokátormi vápnikového kanálu, ako je amlodipín; a/lebo

p) jedným alebo viacej antagonistami receptoru endotelínu a inhibítory enzýmu konvertujúceho endotelín; a/lebo

q) jedným alebo viacej činidlami znižujúcimi cholesterol, ako sú statíny a fibráty; a/lebo

r) jedným alebo viacej protidoštičkovými a antitrombotickými činidlami, ako sú napríklad tPA, uPA, warfarin, hirudín a iné inhibítory trombínu, heparin, tromboplastin a inhibítory aktivačného faktoru; a/lebo

s) jedným alebo viacej činidlami zvyšujúcimi citlivosť na inzulín, ako je rezulín, a hypoglykemickými činidlami, ako je glypizid; a/lebo

t) L-DOPA alebo karbidopa; a/lebo

u) jedným alebo viacej inhibítormi acetylcholinesterázy, ako je donezipil; a/lebo

v) jedným alebo viacej steroidnými alebo nesteroidnými protizápalovými činidlami.

Zlúčeniny podľa vynálezu sú užitočné, pretože vykazujú farmakologickú aktivitu u živočíchov, najmä cicavcov, vrátane ľudí. Sú teda označované ako liečivá, ktoré sa môžu používať tiež ako veterinárne liečivá.

Predmetom vynálezu sú teda ďalej zlúčeniny podľa vynálezu na použitie ako liečivá a na použitie ako veterinárne liečivá.

Konkrétne sa zistilo, že zlúčeniny podľa vynálezu sú účinné a selektívne inhibítory cGMP PDE, ako cGMP PDE5, ako dokladajú napríklad ďalej popísané skúšky, a sú teda užitočné pri liečení zdravotných stavov ľudí aj zvierat, na ktorých sa podieľajú cGMP PDE, ako cGMP PDE5, a u ktorých je žiadúce inhibovať cGMP PDE, ako cGMP PDE5.

Pod pojmom "liečenie" sa chápe ako liečenie kuratívne, tak aj paliatívne a profylaktické.

Predmetom vynálezu je ďalej použitie zlúčenín podľa vynálezu pri výrobe liečiva na liečenie zdravotných stavov, na ktorých sa podieľa cGMP PDE (napríklad cGMP PDE5). Predmetom vynálezu je tiež použitie zlúčenín podľa vynálezu pri výrobe liečiva na liečenie zdravotných stavov, kedy je žiadúce inhibovať cGMP PDE (napríklad cGMP PDE5).

O zlúčeninách podľa vynálezu sa predpokladá, že budú užitočné pri kuratívnom, paliatívnom alebo profylaktickom liečení sexuálnych porúch u cicavcov. Zlúčeniny podľa vynálezu sú hodnotné najmä pri liečení sexuálnych dysfunkcií u cicavcov, ako samčia erektilná dysfunkcia (MED), impotencia, sexuálny dysfunkcia u samíc (FSD), klitoriálna dysfunkcia, hypoaktívna porucha sexuálnej túžby u samíc, porucha sexuálnej vzrušivosti u samíc, bolestivé sexuálne poruchy u samíc alebo dysfunkcia orgasmu u samíc (FSOD), ako aj sexuálnych dysfunkcií, ktorých príčina je poranenie miechy alebo sexuálnych dysfunkcií

indukovaných inhibítormi spätného vychytávania serotonínu (SSRI). Celkom zrejme však budú tiež užitočné pri liečení iných zdravotných stavov, kedy je indikovaný účinný a selektívny inhibítor cGMP PDE5. Ako príklady takýchto stavov sa môžu uviesť predčasný pôrod, dysmenorea, benígna hyperplázia prostaty (BPH), obštrukcia drenáže močového mechúra, inkontinencia, stabilná, nestabilná a variantná (Prinzmetalová) angína, hypertenzia, pulmonárna hypertenzia, chronická obštrukčná choroba pľúc, choroba koronárnych artérií, venostázne srdcové zlyhanie, ateroskleróza, stavy zníženej priechodnosti ciev, napríklad po perkutánnej transluminálnej angioplastike (post-PTCA), choroby periférnej vaskulatúry, porážka, tolerancia indukovaná nitrátmi, bronchitis, alergická astma, chronická astma, alergická nádcha, očné choroby a stavy, ako glaukóm, optická neuropatia, degenerácia makuly, zvýšený vnútroočný tlak, retinálna alebo arteriálna oklúzia a choroby charakterizované poruchami črevnej motility, ako je syndróm dráždivého čreva (IBS).

Ako ďalšie stavy, kedy je indikovaný účinný a selektívny inhibítor cGMP PDE, a kedy môžu byť užitočné zlúčeniny podľa vynálezu, sa môže uviesť preeklampsia, Kawasakiho syndróm, nitrátová tolerancia, skleróza multiplex, diabetická nefropatia, neuropatia, ako autonómna a periférna neuropatia a najmä diabetická neuropatia a jej symptómy, napríklad gastroparézu, periférnu diabetickú neuropatiu, Alzheimerovu chorobu, akútne rešpiračné zlyhanie, psoriázu, nekrózu pokožky, rakovinu, metastázy, alopeciu, difúzny oezofageálny spazmus, análnu fisuru, hemeroidy, hypoxickú vazokonstrikciu a ďalej stabilizáciu krvného tlaku počas hemodialýzy.

Osobitne prednostné stavy sú MED a FSD.

Predmetom vynálezu je teda tiež spôsob liečenia alebo prevencie zdravotných stavov, kedy je indikovaný inhibítor cGMP

PDE5, u živočíchov (napríklad cicavcov, vrátane ľudí), ktorého podstata pozostáva v tom, že sa cicavcovi, ktorý takéto liečenie potrebuje, podáva terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa vynálezu.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa zvyčajne podávajú perorálne alebo akýmkoľvek parenterálnym spôsobom vo forme farmaceutických kompozícií, ktoré obsahujú účinnú zložku, ktorá je popríklad vo forme netoxickej adičnej soli s organickou alebo anorganickou kyselinou alebo bázou, vo forme farmaceuticky vhodnej dávkovacej formy. Kompozície sa môžu podávať v rôznych dávkach, v závislosti na liečenej chorobe, stavu pacienta a na zvolenom spôsobe podávania.

Zlúčeniny podľa vynálezu tiež možno kombinovať s akýmkoľvek inými liečivami, ktoré sú užitočné pri inhibícii cGMP-PDE, ako cGMP-PDE5.

Zlúčeniny podľa vynálezu, aj farmaceuticky vhodné soli a solváty týchto entít sa môžu podávať samotné, ale zvyčajne sa podávajú v zmesi s vhodnými farmaceutickými expipientami, riedidlami alebo nosičmi, ktoré sú zvolené s ohľadom na zvolený spôsob podávania a štandardnú farmaceutickú prax.

Tak napríklad sa môžu tieto podávať perorálne, bukálne alebo sublinguálne vo forme tabliet, toboliek (ako mäkkých želatínových toboliek), ovulí, elixírov, roztokov alebo suspenzií, ktoré môžu obsahovať aromatizačné alebo farbiace činidlá, a sú určené na okamžitú, odloženú, riadenú, ako modifikovanú, duálnu, trvalú alebo pulznú dodávku.

Takéto tablety môžu obsahovať excipienty, ako je mikrokryštalická celulóza, laktóza, citran sodný, uhličitan vápenatý, dibázický fosforečnan vápenatý, glycín a škrob (prednostne kukuričný, zemiakový alebo tapiokový škrob),

rozvoľňovadlá, ako sodná soľ škrobového glykolátu, sodná soľ kroskarmelózy a určité komplexné silikáty, a granulačné pojivá, ako sú polyvinylpyrolidón, hydroxypropylmetylcelulóza (HPMC), hydroxypropylcelulóza (HPC), sacharóza, želatína a klovatína. Okrem toho môžu obsahovať tiež lubrikačné činidlá, ako je stearán horečnatý, kyselina stearová, glycerylbehenát a mastenec.

Pevné kompozície podobného typu sa tiež môžu používať ako plnivá v želatínových toboľkách. Ako excipienty, ktorým sa v tomto ohľade dáva prednosť, sa môže uviesť laktóza, škrob, celulóza alebo vysokomolekulárny polyetylenglykoly. Vo vodných suspenziách a/lebo elixíroch môžu zlúčeniny všeobecného vzorca I byť kombinované s rôznymi sladidlami alebo aromatizačnými činidlami, farbiacimi látkami alebo farbivami, s emulgačnými a/lebo suspenzačnými činidlami a riedidlami, ako je voda, etanol, propylenglykol alebo glycerol, a ich kombináciami.

Dávkovacie formy s modifikovaným a pulzným uvoľňovaním môžu obsahovať také excipienty, aké sú popísané u foriem s okamžitým uvoľňovaním, spolu s prídavnými excipientami, ktoré účinkujú ako modifikátory rýchlosti uvoľňovania, môžu byť obalené a/lebo začlenené do telesa zariadenia na dodávku liečiva. Ako neobmedzujúce príklady modifikátorov rýchlosti uvoľňovania sa môžu uviesť hydroxypropylmetylcelulóza, metylcelulóza, sodná soľ karboxypropylmetylcelulóza, metylcelulóza, sodná soľ karboxymetylcelulózy, etylcelulóza, acetát celulózy, polyetylenoxid, xantanová živica, karbomer, kopolymer amoniummetakrylátu, hydrogenovaný ricínový olej, karnaubský vosk, parafínový vosk, acetát ftalát celulózy, ftalát hydroxypropylmetylcelulózy, kopolymer metakrylovej kyseliny a ich zmesí. Formy s modifikovaným a pulzným uvoľňovaním môžu obsahovať jeden excipient modifikujúci rýchlosť uvoľňovania alebo kombináciu takých excipientov. Tieto excipienty môžu byť prítomné v dávkovacej forme, t.j. matrici, a/lebo na dávkovacej forme, t.j. na povrchu alebo obale.

Formulácie s rýchlym dispergovaním alebo rozpúšťaním môžu obsahovať nasledujúce zložky : aspartám, acesulfam draselný, kyselinu citrónovú, sodnú soľ kroskarmelózy, krospondón, kyselinu diaskorbovú, etylakrylát, etylcelulózu, želatínu, hydroxypropylmetylcelulózu, stearán horečnatý, mannitol, metylmetakrylát, mäťové aróma, polyetylenglykol, sublimovaný oxid kremičitý, oxid kremičitý, sodnú soľ škrobového glykolátu, stearylfumarát sodný, sorbitol a xylitol. Pojmy "dispergovanie" a "rozpušťanie", ktoré sa používajú pri popise vyššie uvedených formulácií sú závislé na rozpustnosti použitej liečivej látky, tzn. že ak je látka nerozpustná, sa môže pripraviť dávkovacia forma s rýchlym dispergovaním a ak je rozpustná, dá sa pripraviť dávkovacia forma s rýchlym rozpúšťaním.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa tiež môžu podávať parenterálne, ako napríklad intrakavernózne, intravenózne, intraarteriálne, intraperitoneálne, intracekálne, intraventrikulárne, intrauretrálne, intrasternálne, intrakraniálne, intramuskulárne alebo subkutánne, alebo za použitia infúzných techník. Zlúčeniny podľa vynálezu sa najlepšie používajú vo forme sterilných vodných roztokov, ktoré môžu obsahovať aj iné látky, napríklad soli alebo glukózu v množstve dostatočnom pre izotonizáciu roztoku vzhľadom ku krvi. Vodné roztoky by v prípade potreby mali byť účelne pufrované (prednostne na pH 3 až 9). Vhodné parenterálne formulácie sa pripravujú za sterilných podmienok štandardnými farmaceutickými spôsobmi, ktoré sú odborníkom v tomto obore dobre známe.

Denná dávka zlúčeniny podľa vynálezu alebo jej soli alebo solvátu niektorej z týchto zlúčenín pre perorálne a parenterálne podávanie človeku bude zvyčajne ležať v rozpätí od 10 do 500 mg/kg, a môže byť podaná vo forme jedinej dávky alebo niekoľkých dielčích dávok.

Tablety alebo kapsule budú teda obsahovať 5 až 250 mg zlúčeniny podľa vynálezu alebo jej soli alebo ich solvátu na podávanie jednej, dvoch alebo viacej jednotiek naraz. Skutočné dávkovanie stanoví v každom konkrétnom prípade lekár tak, aby sa dosiahli optimálne výsledky u jednotlivých pacientov. Skutočne zvolené dávkovanie sa bude meniť v závislosti na veku, hmotnosti a odpovedi konkrétneho pacienta. Vyššie uvedené dávkovanie je teda uvedené ako príklad vhodný pre priemerný prípad a je samozrejmé, že v niektorých prípadoch bude vhodnejšie použiť zvýšené alebo znížené dávkovanie. Všetky takéto úpravy patria do rozsahu tohoto vynálezu. Odborníkom v tomto obore tiež bude zrejmé, že pri liečení niektorých stavov (ako MED alebo FSD) sa zlúčeniny môžu podávať vo forme jedinej dávky podávanej podľa potreby (t.j. "ak je nutné" alebo "ak je žiadúce").

Typická tabletová formulácia môže obsahovať asi 0,01 mg až 500 mg zlúčeniny podľa vynálezu (alebo jej soli), pričom hmotnosť náplne tablety leží v rozpätí od 50 do 1000 mg. Ilustratívnym príkladom je 10 mg tableta o nasledujúcom zložení :

Zložka	% hmotn.

Zlúčenina z príkladu 12	10,000*
Laktóza	64,125
Škrob	21,375
Sodná soľ kroskarmelózy	3,000
Stearán horečnatý	1,500

* Množstvo sa zvyčajne nastaví na základe aktivity liečiva.

Takéto tablety sa môžu vyrábať štandardnými spôsobmi, napríklad priamym lisovaním alebo granuláciou za vlhka alebo za sucha. Jadrá tabliet sa môžu opatriť vhodnými obalmi.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa tiež môžu podávať intranazálne alebo inhalačne. Vtedy sa účelne používajú inhalátory pre suché prášky alebo aerosolové spreje uvoľňované z tlakovky, pumpičky, spreja alebo zahml'ovača, poprípade za použitia vhodného hnacieho plynu, napríklad dichlordifluórmetanu, trichlorfluórmetanu, dichlortetrafluóretanu, hydrofluóralkanu, ako 1,1,1,2-tetrafluóretanu (HFA 134A^(R)) alebo 1,1,1,2,3,3,3-heptafluórpropanu (HFA 227EA^(R)), oxidu uhličitého alebo iných vhodných plynov. V prípade tlakových aerosolových balení môže byť jednotková dávka určená spustením ventilu uvoľňujúceho vopred stanoveneé množstvo spreja. Tlakovky, pumpičky alebo zahml'ovače môžu obsahovať roztok alebo suspenziu účinnej zlúčeniny, napríklad za použitia zmesi etanolu a hnacieho plynu ako rozpúšťadla, a môžu prídavne obsahovať lubrikanty, napríklad sorbitantriroleát. Toboľky a patróny (ktoré sú napríklad vyrobené zo želatíny) na použitie v inhalačnom zariadení alebo insuflátoru môžu obsahovať práškovú zmes zlúčeniny podľa vynálezu s vhodným práškovým základom, ako je laktóza alebo škrob.

Aerosolové prostriedky sú prednostne upravené tak, aby jedna dávka odmeraná spustením ventilu obsahovala 1 až 50 mg zlúčeniny podľa vynálezu. Celková denná dávka za použitia aerosolu by potom mala ležať v rozpätí od 1 mg do 50 mg. Podávanie sa môže uskutočniť jednorázovo alebo, zvyčajnejšie niekoľkokrát počas dňa.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa tiež môžu formulovať na dodávku za použitia atomizéru. Formulácia pre atomizéry môžu ako solubilizátory, emulgátory alebo suspenzné činidlá obsahovať vodu, etanol, glycerol, propylenglykol, polyetylenglykoly o nízkej molekulárnej hmotnosti, chlorid sodný, fluorované uhľovodíky, étery polyetylenglykolu, sorbitan trioleát a kyselinu olejovú.

Zlúčeniny podľa vynálezu a ich soli alebo solváty týchto zlúčenín sa tiež môžu alternatívne podávať vo forme čípkov alebo pesarov alebo sa môžu aplikovať topicky vo forme gélov, hydrogélov, lotionov, roztokov, krémov, mastí a zásypov. Tiež sa môžu podávať dermálne a do úvahy prichádza transdermálne podávanie, napríklad za použitia transdermálnych náplastí. Možno tiež podávať okulárne, pulmonárne alebo rektálne.

Za účelom oftalmického podávania sa zlúčeniny môžu formulovať do podoby mikronizovaných suspenzií v izotonickom sterilnom soľnom roztoku s upraveným pH alebo, prednostne, do podoby roztokov v izotonickom sterilnom soľnom roztoku s upraveným pH, ktoré poprípade obsahujú konzervačné činidlo, ako benzylalkoniumchlorid. Alternatívne môžu mať formu mastí, ako vazelínovej masti.

Za účelom topickej aplikácie na pokožku sa zlúčeniny podľa vynálezu a ich farmaceuticky vhodné soli a ich solváty môžu spracovávať do formy vhodných mastí, ktoré obsahujú účinnú zlúčeninu suspendovanú alebo rozpustenú v minerálnom oleji, kvapalnej vazelíne, bielej vazelíne, propylenglykole, zlúčenine polyoxyetylenu a polyoxypropylenu, emulgačnom vosku a/lebo vode. Alternatívne sa zlúčeniny môžu formulovať ako vhodné lotiony alebo krémy, v ktorých su suspendované alebo rozpustené napríklad v zmesi jednej či viacej z nasledujúcich látok : minerálneho oleja, sorbitan monostearátu, polyetylglykolu, kvapalného parafínu, polysorbátu 60, cetylesteroých voskov, cetarylalkoholu, 2-oktyldodekanolu, benzylalkoholu a vode.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa tiež môžu používať v kombinácii s cyklodextrínami. O cyklodextrínoch je známe, že s molekulami liečiv tvoria inkluzné a neinkluzné komplexy. Vytvorenie komplexu liečivo-cyklodextrín môže modifikovať rozpustnosť, rýchlosť rozpúšťania, biodostupnosť a/lebo stabilitu molekuly liečiva. Takéto komplexy sú zvyčajne

užitočné vo väčšine dávkovacích foriem a u väčšiny spôsobov podávania. Ako alternatíva k priamej tvorbe komplexu s liečivami sa cyklodextrín môže použiť ako pomocné aditívum, napríklad ako nosič, riedidlo alebo prostriedok vylepšujúci rozpustnosť. Vhodné príklady najčastejšie používaných alfa-, beta- a gama-cyklodextrínov sú uvedené vo WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 a WO-A-98/55148.

U ľudí sa zvyčajne dáva prednosť perorálnemu podávaniu zlúčenín podľa vynálezu, pretože je najúčelnejší a napríklad pri MED umožňuje vyhnúť sa dobre známym nevýhodám, ktoré sú spojené s intrakavernóznym (i.c.) podávaním. Pri typickom dávkovacom režime pri MED sa typickému mužovi v prípade potreby podá 25 až 250 mg zlúčeniny. V prípadoch, kedy recipient trpí poruchou preháňania alebo zhoršenou absorpciou liečiva po perorálnom podaní, sa liečivo môže podávať parenterálne, sublinguálne alebo bukálne.

Pri použití vo veterinárnej medicíne sa zlúčeniny podľa vynálezu, ich veterinárne vhodné soli alebo veterinárne vhodné solváty týchto zlúčenín alebo ich preliečivá podávajú vo forme vhodných formulácií v súlade s normálnou veterinárnou praxou. Dávkovací režim a spôsob podávania, ktoré sú najvhodnejšie pre konkrétne zviera, zvolí ošetrojúci lekár.

Predmetom vynálezu je teda tiež farmaceutická kompozícia, ktorej podstata pozostáva v tom, že obsahuje zlúčeninu podľa vynálezu v zmesi s farmaceuticky alebo veterinárne vhodným adjuvans, riedidlom alebo nosičom.

Okrem toho, že zlúčeniny podľa vynálezu inhibujú cyklický guanozín 3', 5'-monofosfát fosfodiesterázy (cGMP PDE) a najmä sú účinné a selektívne inhibítory cGMP PDE5, môžu oproti zlúčeninám podľa doterajšieho stavu techniky vykazovať ďalšie výhody. Napríklad môžu byť účinnejšie alebo menej toxické, môžu

byť širšieho rozpätia aktivity, môžu byť účinnejšie, môžu vyvolávať menej vedľajších príznakov, môžu byť lepšie absorbovateľné alebo môžu vykazovať iné užitočné farmakologické vlastnosti.

Biologická aktivita zlúčenín podľa vynálezu sa stanoví nasledujúcimi skúšobnými postupmi.

PDE inhibičná aktivita

Zlúčeniny podľa vynálezu sú účinné a selektívne inhibítory PDE5. PDE inhibičná aktivita proti cyklickému guanozín 3', 5'-monofosfát (cGMP) a cyklickému adenozín 3', 5'-monofosfát (cAMP) diesterázam sa in vitro stanoví ako hodnota IC_{50} (koncentrácia zlúčeniny, ktorá je potrebná pre 50 % inhibíciu enzýmatickej aktivity).

Požadované PDE enzýmy sa izolujú z rôznych zdrojov, ako ľudského corpus cavernosum, ľudských a králičích doštičiek, ľudského srdcového ventrikula, ľudských kostrových svalov a hovädzej retiny v podstate za použitia spôsobu popísaného v W.J. Thompson a M.M. Appleman (Biochem., 1971, 10, 311). Konkrétne sa cGMP-špecifická PDE (PDE 5) a cGMP-inhibovaná cAMP PDE (PDE3) získa z tkaniva ľudského corpus cavernosum, ľudských doštičiek alebo králičích doštičiek; cGMP-stimulovaná PDE (PDE2) sa získa z ľudského corpus cavernosum; kalcium/kalmodulín (Ca/CAM)-dependentná PDE (PDE1) sa získa z ľudského srdcového ventrikula; cAMP-špecifická PDE (PDE4) sa získa z ľudského kostrového svalstva; a fotoreceptorová PDE (PDE6) sa získa s hovädzej retiny. Fosfodiesterázy 7-11 sa získajú z ľudských rekombinantných klonov o celej dĺžke transfekovaných do buniek SF9.

Skúšky sa uskutočňujú či za použitia modifikovaného diskontinuálneho postupu popísaného v W.J. Thompson et al.,

Biochem., 1979, 18, 5228 alebo za použitia scintilačného proximitného stanovenia na priamu detekciu AMP/GMP, pričom sa využíva modifikovaný protokol popísaný v Amersham plc pod kódom TRKQ7090/7100. Súhrnne sa dá postup popísať takto : účinok inhibítorov PDE sa skúma ako fixované množstvo enzýmu za prítomnosti meniacich sa koncentrácií inhibítora a slabého substrátu (cGMP alebo cAMP v pomere 3 : 1 neznačený/[³H] neznačený pri koncentrácii asi $1/3 K_m$) tak, že IC_{50} = približne K_i . Konečný objem so skúškovým pufrom [20mM Tris-HCl, pH 7,5, 5 mM chlorid horečnatý, 1 mg/ml hovädzí sérový albumín] doplní do 100 μ l. Reakcia sa iniciuje enzýmom, zmes sa inkubuje pri 30° C po dobu 30 až 60 minút, čím sa dosiahne <30 % premeny substrátu, a ukončí sa prídavkom 50 μ l SPA perál na bázi kremičitanu yttritého (obsahujúcich 3mM príslušný neznačený cyklický nukleotíd pred PDE 9 a 11). Doštičky sa znova uzavrujú, 20 minút pretrepávajú a počas nasledujúcich 30 minút sa v tme perly nechajú usadiť. Doštičky sa zrátajú za použitia snímača TopCount (Packard, Meriden, CT, USA). Radioaktívne jednotky sa prevedú na % aktivity neinhibovanej kontroly (100 %), vynesú do grafu proti koncentrácii inhibítora. Hodnoty IC_{50} inhibítora sa získajú za použitia software "Fit Curve" pre Microsoft Excel. Výsledky týchto skúšok ukazujú, že zlúčeniny podľa vynálezu sú účinné a selektívne inhibítory cGMP-špecifické PDE5.

Prednostné zlúčeniny podľa vynálezu, ako sú zlúčeniny z príkladov 1, 20, 22, 24, 32, 34, 44a, 44b, 44c, 63, 64, 65, 66, 67 a 85 a zlúčeniny z príkladov 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 pre enzým PDE5 vykazujú hodnoty IC_{50} menej než asi 10nM.

Ďalšia skupina prednostných zlúčenín, ktoré pre PDE5 vykazujú hodnoty IC_{50} menej než asi 10nM zahŕňa zlúčeniny z príkladov 48, 50, 51, 51a, 59, 113, 114, 116, 118, 119, 121, 122 až 129, 131 až 136, 138, 140 a 143.

Zlúčeniny z ďalšej skupiny prednostných zlúčenín, ako sú zlúčeniny z príkladov 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 pre enzým PDE5 vykazujú hodnoty IC_{50} menej ako 5nM.

Osobitná prednosť sa dáva zlúčeninám, ktoré pre enzým PDE5 vykazujú hodnotu IC_{50} menej než asi 10, výhodnejšie menej než asi 5nM spolu s viacej než 10násobnou selektivitou pre PDE5 oproti PDE6.

Funkčná aktivita

Funkčná aktivita in vitro sa stanoví ako schopnosť zlúčenín podľa vynálezu zvyšovať relaxáciu prekontrahovaných pásikov tkaniva králičieho corpus cavernosum indukovanou nitroprusidom (viď S.A. Ballard et al., Brit. J. Pharmacol, 1996, 118 (dopl.), abstrakt 153P).

Aktivita in vivo

Zlúčeniny sa skúšajú na anestetizovaných psoch za účelom stanovenia ich schopností po i.v. podaní podporovať zvýšenie tlaku v špongiovitom telese penisu indukované intrakavernóznou injekciou nitroprusidu sodného za použitia spôsobu založeného na postupe popísanom v Trigo-Rocha et al., Neurol. and Urodyn., 1994, 13,71.

Bezpečnostný profil

Za účelom sledovania všetkých nežiadúcich účinkov sa zlúčeniny podľa vynálezu môžu skúšať v rôznych i.v. a p.o. dávkach na zvieratách, ako myšiach a psoch.

V nasledujúcich príkladoch uskutočnenia a preparatívnych postupoch je ilustrovaná syntéza zlúčenín podľa vynálezu a medziproduktov, ktoré sa pri takejto syntéze používajú. Tieto príklady majú výhradne ilustratívny charakter a rozsah vynálezu v žiadnom ohľade neobmedzujú.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Špektrá ^1H nukleárnej magnetickej rezonancie (NMR) bola zaznamenaná za použitia špektrometru Varian Unity 300 alebo Varian Inova 400 a vo všetkých prípadoch sú v súlade s navrhnutou štruktúrou. Charakteristické chemické posuny () sú vyjadrené v dielcoch na milión dielcov smerom dole od tetrametylsilanu a pre popis hlavných pikov sa používajú zvyčajné skratky (napríklad s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = kvartet, m = multiplet a br = široký).

Hmotnostné špektrá (m/z) boli zaznamenané za použitia hmotnostného špektrometru Fisons Instruments Trio pracujúcom v režime ionizácie termosprejom (TSP) alebo Finnigan Navigator v režime ionizácie elektrosprejom (ES)- režime pozitívna a/lebo negatívna ionizácia.

Pod pojmom "stípcová chromatografia" sa chápe chromatografia s normálnymi fázami za použitia silikagélu (0,04 až 0,06 mm).

Pod pojmom "izbová teplota" sa chápe teplota 20° až 25° C.

Syntéza medziproduktov

Preparatívny postup 1

2-izobutoxynikotínová kyselina

Kovový sodík (3 g, 0,127 mol) sa po malých množstvách pridá k izobutanolu (100 ml) - na uľahčenie rozpustenia je treba určité zohrievanie (80° C). Do vzniklej zmesi sa pridá 2-chlórnikotínová kyselina (10 g, 0,064 mol). Výsledný roztok sa 1 hodinu zohrieva ku spätnému toku. Do získanej hustej zmesi sa pridá 100 ml izobutanolu. Reakčná zmes sa 3 hodiny zohrieva ku spätnému toku, potom sa ochladí a rozloží 2M kyselinou chlorovodíkovou. Produkt sa extrahuje do etylacetátu. Organická fáza sa premyje zriedenou kyselinou chlorovodíkovou (pH 3), vysuší síranom horečnatým a skoncentruje. Hnedý pevný zvyšok sa prečistí okamihovou chromatografiou na stĺpci za použitia etylacetátu ako elučného činidla. Získa sa 10,5 g produktu vo forme žltej pevnej 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^+).

Preparatívny postup 2

2-n-butoxynikotínová kyselina

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v preparatívnom postupe 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).

Preparatívny postup 3

2-izobutoxy-5-jódnikotínová kyselina

N-jódsukcinamid (18,22 g, 0,08 mmol), trifluóroctová kyselina (100 ml) a anhydrid trifluóroctovej kyseliny (25 ml) sa pridajú k 2-izobutoxynikotínovej kyseline (10,55 g, 0,054 mol). Výsledná zmes sa 2,5 hodiny zohrieva ku spätnému toku, ochladí sa a odparia sa z nej rozpúšťadlá. Zvyšok sa extrahuje z vody etylacetátom. Organická fáza sa premyje vodou (2x) a vodným chloridom sodným (2x), vysuší síranom horečnatým a skoncentruje. Červený zvyšok sa rozpustí v etylacetáte a etylacetátový roztok sa premyje roztokom tiosíranu sodného (2x), vodou (2x) a vodným chloridom sodným (2x), vysuší síranom horečnatým a skoncentruje. Získa sa požadovaný produkt vo forme žltej pevnej 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^+).

Preparatívny postup 4

2-n-butoxy-5-jódnikotínová kyselina

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v preparatívnom postupe 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^+).

Preparatívny postup 5

Etyl-2-metyl-3-n-propylpyrazol-5-karboxylát

Roztok dietyloxalátu (27,2 ml, 0,2 mol) v 2-pentanone (21,2 ml, 0,2 mol) sa prikvapne k roztoku sodíku (4,83 g, 0,21 mol) v etanole (200 ml). Reakčná zmes sa 5 hodín zohrieva na 60° C a ochladí v ľadovom kúpeli. Výsledný roztok sa za použitia kyseliny octovej (11,5 ml, 0,2 mol) zneutralizuje a prikvapne sa k nemu N-metylhydrazín (10,6 ml, 0,2 mol). Reakčná zmes sa mieša ďalšie 4 hodiny za izbovej teploty a skonzentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozdelí medzi chlórmetan (300 ml) a vodu (200 ml). Fáza sa oddelia a vodná vrstva sa extrahuje dichlórmetánom (3 x 100 ml). Spojené organické roztoky sa vysušia síranom horečnatým a odparia za zníženého tlaku. Surový produkt sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi etylacetátu a hexánu v pomere 25 : 75 ako elučné činidlo. Získa sa 1-etyl-3-n-propylpyrazol-5-karboxylát (6,1 g) a zlúčenina uvedená v nadpise (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).

Preparatívny postup 6

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

Zmes titulnej zlúčeniny z preparatívneho postupu 5 (21,5 g, 0,11 mol) vo vodnom roztoku hydroxidu sodného (50 ml, 6M, 0,3 mol) sa 3 hodiny zohrieva ku spätnému toku, potom ochladí a zriedi vodou (50 ml). Vodná zmes sa okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou (25 ml). Vylúčená zrazenina sa odfiltruje a vysuší. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (17,3

g, 94 %) vo forme svetlo žltej pevnej látky. Časť tohoto produktu (1 g) sa prekryštalizuje zo zmesi vody a etanolu. Teplota topenia : 120 až 122 ° C.

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) : δ = 0,95 (t, 3H), 1,59 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 6,48 (s, 1H), 12,45 (s, 1H).

Preparatívny postup 7

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

Dýmavá kyselina sírová (17,5 ml) sa prikvapne k ľadom chladenej dýmavej kyseline dusičnej (14,8 ml). Počas tohoto prídavku sa vnútorná teplota udržiava pod 30° C. Vzniklá zmes sa zohreje na 40° C a pomaly sa k nej pridá pevná pyrazolkarboxylová kyselina z preparatívneho postupu 6 (16,33 g, 97 mmol). Teplota sa počas prídavku udržiava pod 60° C. Reakčná zmes sa 14 hodín mieša pri 60° C, ochladí a naleje na ľad a intenzívne mieša. Vodná vrstva sa extrahuje dichlórmetanom (2 x 100 ml), vysuší síranom horečnatým a skoncentruje na pevnú látku. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (19,0 g). Pevná látka sa prekryštalizuje zo zmesi metanolu a vody.

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) : δ = 0,95 (t, 3H), 1,60 (m, 2H), 2,96 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 13,75 (s, 1H).

Preparatívny postup 8

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

Zmes titulnej zlúčeniny z preparatívneho postupu 7 (18,6 g, 87,3 mmol) v tionylchloride (75 ml) sa 2 hodiny zohrieva ku

spätnému toku, potom ochladí a skoncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa naleje do zmesi ľadu a hydroxidu amonného. Výsledná zmes sa extrahuje dichlórmetanom (4x 100 ml). Spojené organické extrakty sa vysušia síranom horečnatým a odparia za zníženého tlaku. Surový produkt sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi dichlórmetanu, metanolu a 0,88 amoniaku ako elučné činidlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (6,8 g, 37 %) vo forme pevnej 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).

Preparatívny postup 9

4-amino-2-metyl-3-n-propylpyrazol-5-karboxamid

Zmes titulnej zlúčeniny z preparatívneho postupu 8 (6,17 g, 29,0 mmol) a dihydrátu chloridu cínateho (32,8 g, 145 mmol) v priemyselnom etanole denaturovanom metanolom (IMS) (100 ml) sa 2 hodiny zohrieva ku spätnému toku, ochladí a skoncentruje za zníženého tlaku približne na polovičný objem, okyselí 2M roztokom hydroxidu sodného na pH 9 a extrahuje dichlórmetanom (3 x 300 ml). Spojené organické extrakty sa vysušia síranom horečnatým a odparia za zníženého tlaku. Surový produkt sa prekryštalizuje zo zmesi etylacetátu a metanolu. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (4,86 g, 92 %) o teplote topenia 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).

Preparatívny postup 10a

3-etyl-1-(2-metoxetyl)-4-nitropyrazol-5-karboxamid

a

Preparatívny postup 10b

3-etyl-2-(2-metoxetyl)-4-nitropyrazol-5-karboxamid

Zmes 3-etyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-karboxamidu (pripraveného podľa WO 98/49166) (1,7 g, 8,8 mmol), 2-brometylmetyléteru (0,85 ml, 8,85 mmol) a uhličitanu cézneho (2,9 g, 9,0 mmol) v dimetylformamidu (20 ml) sa 20 hodín mieša za izbovej teploty a potom skoncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát (125 ml) a vodný chlorid sodný (100 ml). Fáza sa oddelí a organická vrstva sa vysuší síranom sodným a odparí sa za zníženého tlaku. Surový produkt sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi etylacetátu a metanolu v pomere 97 : 3 ako elučné činidlo. Získa sa 3-etyl-1-(2-metoxetyl)-4-nitropyrazol-5-karboxamid (831 mg, 39 %).

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

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

a

3-etyl-2-(2-metoxetyl)-4-nitropyrazol-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^+)

Preparatívny postup 11

4-amino-3-etyl-2-(2-metoxyetyl)pyrazol-5-karboxamid

10 % paládium na uhlíku (100 mg) sa pridá k miešanej suspenzii 3-etyl-2-(2-metoxyetyl)-4-nitropyrazol-5-karboxamidu (5 g, 20,77 mmol) v etanole (100 ml). Výsledná zmes sa v tlakovej nádobe 6 hodín mieša pod atmosférou vodíku za tlaku 344,7 kPa za izbovej teploty, prefiltruje a filtrát sa skoncentruje. Prekryštalizovaním z horúceho etylacetátu sa získa produkt vo forme bielych kryštálov (3,5 g). Matečný lúh sa skoncentruje, čím sa získa ešte 1,5 g produktu vo forme 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^+)

Preparatívny postup 12

4-amino-3-etyl-1-(2-metoxyetyl)pyrazol-5-karboxamid

Podobným spôsobom, aký je popísaný v preparatívnom postupe 11 sa zo zlúčeniny z preparatívneho postupu 10a vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise (95 %). Produkt sa prečistí stĺpcovou chromatografiou za použitia zmesi dichlómetanu a metanolu v pomere 95 : 5 ako elučné činidlo.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 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^+)

Preparatívny postup 13

N-[3-(aminokarbonyl)-5-etyl-1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-
2-butoxy-5-jódnikotínamid

Oxalylchlorid (2 g, 15,9 mmol) sa pridá k miešanému roztoku titulnej zlúčeniny z preparatívneho postupu 4 (1,28 g, 3,98 mmol) v dichlórmetane (20 ml). K vzniklej zmesi sa pridajú 3 kvapky N,N-dimetylformamidu. Po 2,5 hodiny sa rozpúšťadlo odparí a zvyšok sa trikrát azeotropicky predestiluje s dichlórmetanom. Zvyšok sa resuspenduje v dichlórmetane (4 ml) a vzniklá suspenzia sa pridá k miešanej zmesi titulnej zlúčeniny z preparatívneho postupu 11 (0,76 g, 3,58 mmol) a trietylaminu (0,8 g, 7,97 mmol) v dichlórmetane (10 ml). Po 1 hodine sa zo zmesi odparí rozpúšťadlo a zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát a vodu. Organická fáza sa oddelí, premyje 2M vodnou kyselinou chlorovodíkovou (2x), roztokom hydrogenuhličitanu sodného (2x) a vodným chloridom sodným, vysuší síranom horečnatým a skoncentruje. Produkt sa titruje s éterom. Odfiltruje sa 820 mg čistého produktu vo forme bielej pevnej látky. Matečný lúh sa skoncentruje a zvyšok sa prečistí stípcovou chromatografiou za použitia 80 % etylacetátu v hexáne ako elučné činidlo. Získa sa 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^+).

Preparatívny postup 14

N-[3-(aminokarbonyl)-1-metyl-5-propyl-1H-pyrazol-4-yl]-5-jód-
2-izobutoxynikotínamid

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v preparatívnom postupe 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^+).

Preparatívny postup 15

N-[5-(aminokarbonyl)-3-etyl-1-(2-metoxetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-
2-butoxy-5-jódnikotínamid

Hydrochlorid 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidu (434 mg, 2,26 mmol) sa za izbovej teploty pod atmosférou dusíku pridá k miešanému roztoku 5-jód-2-butoxy-nikotínovej kyseliny (615 mg, 1,92 mmol), 4-amino-3-etyl-1-(2-metoxetyl)pyrazol-5-karboxamidu (370 mg, 1,74 mmol), hydrátu 1-hydroxybenzotriazolu (346 mg, 2,26 mmol) a diizopropyletylamínu (0,9 ml, 5,22 mmol) v tetrahydrofuráne (12 ml). Po 20 hodinách sa z reakčnej zmesi odparí rozpúšťadlo a zvyšok sa z 10 % roztoku hydrogénuhličitanu sodného extrahuje dichlórmetanom (3 x 100 ml). Organické fáze sa vysušia síranom horečnatým a skoncentrujú sa za zníženého tlaku. Získa sa béžová pevná látka, ktorá sa triture s diizopropyléterom. Získa sa špinavo biela 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^+).

Preparatívny postup 16

N-[3-(aminokarbonyl)-5-etyl-1H-pyrazol-4-yl]-2-butoxy-5-jódnikotínamid

Spôsobom popísaným v preparatívnom postupe 13 sa za použitia 4-amino-3-etyl-1H-pyrazol-5-karboxamidu (pripraveného podľa WO 98/49166) ako východzej látky vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise.

^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^+).

Preparatívny postup 17

N-{3-(aminokarbonyl)-1-[2-(dimetylamino)etyl]-5-etyl-1H-pyrazol-4-yl}-2-butoxy-5-jódnikotínamid

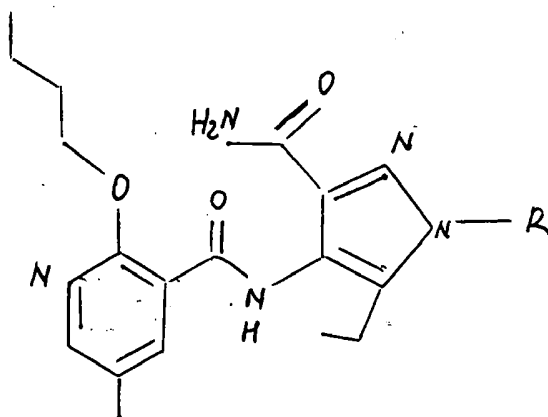
Uhličitan cézny (1,17 g, 3,59 mmol) sa pod atmosférou dusíku pridá k miešanému roztoku titulnej zlúčeniny z preparatívneho postupu 16 (800 mg, 1,79 mmol) a hydrochloridu N,N-dimetylaminoetylchloridu (309 mg, 2,15 mmol) v N,N-dimetylformamidu (10 ml). Reakčná zmes sa 24 hodín zohrieva na 80° C, potom ochladí a extrahuje etylacetátom. Organické extrakty sa vysušia síranom horečnatým a skoncentrujú. Hnedý olejovitý zvyšok sa prečistí okamihovou chromatografiou za použitia elučného gradientu 100 % dichlórmetan až 90 % dichlórmetan v metanole. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme svetlo hnedého oleja (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^+).

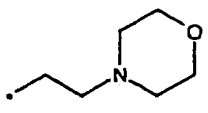
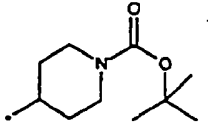
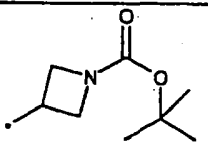
Preparatívne postupy 17a až 17c

Zlúčeniny všeobecného vzorca



kde všeobecné symboly majú význam uvedený v tabuľke, sa vyrobia spôsobom popísaným v preparatívnom postupe 17 zo zlúčenín z preparatívneho postupu 16 a vhodného alkylačného činidla.

- 1 = ako alkylačné činidlo sa použije N-(2-chlóretyl)-morfolín
- 2 = ako alkylačné činidlo sa použije terc-butyl-4-[(metylsulfonyl)oxy]-1-piperidínkarboxylát (WO 93/19095)
- 3 = ako alkylačné činidlo sa použije terc-butyl-3-jód-1-azetidínkarboxylát (z preparatívneho postupu 44)

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).

Preparatívny postup 18

Pyridin-2-etoxy-3-karboxylová kyselina

Roztok terc-butoxidu draselného (44,9 g, 0,40 mmol) v absolútnom etanole (300 ml) sa pomaly pridá k roztoku 2-chlór-nikotínovej kyseliny (30 g, 0,19 mol) v etanole (100 ml). Reakčná zmes sa v uzavretej nádobe 20 hodín zohrieva na 170° C, ochladí a skoncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustí vo vode (200 ml) a vodnou kyselinou chlorovodíkovou okyslí na pH 3. Vodný roztok sa extrahuje dichlórmetanom (4 x 200 ml). Spojené organické fáze sa vysušia síranom sodným a skoncentrujú za zníženého tlaku. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (27,4 g, 41 %) vo forme bielej pevnej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (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).

Preparatívny postup 19

Etylester pyridin-2-etoxy-3-karboxylovej kyseliny

Suspenzia titulnej zlúčeniny z preparatívneho postupu 18 (16,4 g, 98 mmol) a uhličitanu cézneho (32 g, 98 mmol) v N,N-dimetylformamidu (240 ml) sa 2 hodiny mieša za izbovej teploty, potom sa k nej pridá etyljodid (7,85 ml, 98 mol). Reakčná zmes sa mieša ďalších 24 hodín a potom sa skoncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozdelí medzi vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (100 ml) a etylacetát (100 ml). Fáze sa oddelia a vodná fáza sa extrahuje etylacetátom (2 x 100 ml). Spojené organické roztoky sa premyjú vodným chloridom sodným, vysušia síranom sodným a odparia za zníženého tlaku. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (18,0 g, 94 %) vo forme svetlo žltého oleja.

^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).

Preparatívny postup 20

Etylester pyridin-2-etoxy-5-nitro-3-karboxylovej kyseliny

Dusičnan amonný (5,36 g, 66 mmol) sa po častiach pridá k ľadom chladenému roztoku titulnej zlúčeniny z preparatívneho postupu 19 (4,66 g, 22,3 mmol) v anhydridu trifluóroctovej kyseliny (50 ml). Reakčná zmes sa 18 hodín mieša za izbovej teploty a potom sa opatrne naleje do ľadovej vody (200 ml). Vodná suspenzia sa 1 hodinu mieša. Vylúčená zrazenina sa odfiltruje, premyje vodou a vysuší odsatím. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (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).

Preparatívny postup 21

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

Vodný roztok hydroxidu sodného (4 ml, 5M 20 mmol) sa prikvapne k roztoku titulnej zlúčeniny z preparatívneho postupu 20 (5,1 g, 20 mmol) v etanole (100 ml). Reakčná zmes sa 18 hodín mieša za izbovej teploty a skoncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa suspenduje vo vode (50 ml) a vodná suspenzia sa kyselinou chlorovodíkovou okyslí na pH 3. Vzniklý vodný roztok sa extrahuje etylacetátom (3 x 100 ml). Spojené organické vrstvy sa premyjú vodným chloridom sodným (100 ml), vysušia síranom sodným a odparia za zníženého tlaku na svetlohnedý pevný zvyšok. Surový produkt sa prekryštalizuje zo zmesi

etylacetátu a hexánu. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (3,32 g, 78 %) vo forme béžových kryštálov.

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

Preparatívny postup 22

5-nitro-N-[3-(aminokarbonyl)-1-metyl-5-propyl-1H-pyrazol-4-yl]-
2-etoxynikotínamid

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v preparatívnom postupe 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 % dichlórmetan/5 % MeOH) - R_f = 0,5.

Preparatívny postup 23

5-amino-N[3-(aminokarbonyl)-1-metyl-5-propyl-1H-pyrazol-4-yl]-
2-etoxynikotínamid

Raneyov nikel (10 g 50 % vodnej suspenzie) sa pridá k titulnej zlúčenine z preparatívneho postupu 22 (20 g, 53,2 mol) v etanole (900 ml). Výsledná zmes sa 16 hodín hydrogenuje za tlaku vodíku 344,7 kPa pri 60° C, potom sa ochladí a prefiltruje cez vrstvu Arbocelu. Získa sa produkt (bez ďalšieho prečistenia).

^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 % dichlórmetan/10 % MeOH) - R_f = 0,3.

Preparatívny postup 24

2-etoxy-5-nitropyridin-3-karboxamid

N,N-dimetylformamid (2 kvapky) sa pridá k ľadovo chladnému roztoku titulnej zlúčeniny z preparatívneho postupu 21 (3,0 g, 13,9 mmol) a oxalylchloridu (5 ml, 57,0 mmol) v dichlórmetane (30 ml). Reakčná zmes sa 2 hodiny mieša za izbovej teploty a potom sa skoncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa azeotropicky predestiluje s dichlórmetanom a rozpustí v dichlórmetane (30 ml). Dichlórmetanový roztok sa ochladí v ľadovom kúpeli a pridá sa k nemu 0,88 amoniak (5 ml). Reakčná zmes sa 15 minút mieša a potom rozdelí medzi dichlórmetan a vodu. Vrstvy sa oddelia a organická fáza sa premyje nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom horečnatým a odparí za zníženého tlaku. Žltý pevný zvyšok sa tritureuje s dietyléterom. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (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)⁺

Preparatívny postup 25

2-etoxy-5-nitropyridin-3-karbonitril

Anhydrid trifluóroctovej kyseliny (3,46 g, 16,5 mmol) v dioxane (5 ml) sa pridá k ľadovo chladnému roztoku titulnej zlúčeniny z preparatívneho postupu 24 (2,32 g, 11,0 mmol) a pyridínu (2,17 g, 27,5 mmol) v dioxáne (15 ml). Výsledný roztok sa 3 hodiny mieša za izbovej teploty. Reakčná zmes sa skoncentruje za zníženého tlaku a zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát a vodu. Vrstvy sa oddelia a organická fáza sa postupne premyje kyselinou chlorovodíkovou (2M, 2 x), nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom horečnatým a odparí za zníženého tlaku. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli za použitia elučného gradientu pentán : etylacetát 100 : 0 až 95 : 5. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (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).

Preparatívny postup 26

2-etoxy-5-nitropyridín-3-karboximidamidacetát

Titulná zlúčenina z preparatívneho postupu 25 (11,0 g, 57,0 mmol) sa v jednej dávke pridá k chladenému (-10°C) roztoku etanolu nasýteného plynným chlorovodíkom (100 ml). Vzniklá zmes sa 8 hodín mieša za tejto teploty a potom odparí za zníženého tlaku. Zvyšok sa triture s dietyléterom. Vyzrážaná pevná látka sa odfiltruje a rozdelí medzi etylacetát a nasýtený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Vrstvy sa oddelia a organická fáza sa premyje nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom horečnatým a odparí za zníženého tlaku na bielu pevnú látku. K roztoku tohoto intermediárneho imidátu (8,62 g) v etanolu (80 ml) sa pridá octan amonný (3,61 g, 46,9 mmol) a

reakčná zmes sa hodinu zohrieva ku spätnému toku. Analýza za pomoci Tlc ukáže, že v zmesi je ešte prítomná východzia látka. K reakčnej zmesi sa teda pridá octan amonný (0,5 g, 6,5 mmol) a reakčná zmes sa ešte 30 minút zohrieva ku spätnému toku, potom ochladí a odparí za zníženého tlaku. Zvyšok sa tritureuje s dietyléterom. Vzniklá pevná látka sa odfiltruje a vysuší za vákua. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (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^+).

Preparatívny postup 27

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

Oxalylchlorid (33,3 ml, 0,4 mol) sa počas 15 minút prikvapne k ľadovej chladnej suspenzii 4-nitro-1H-pyrazol-5-karboxylovej kyseliny (40,0 g, 0,25 mol) a N,N-dimetylformamidu (3 kvapky) v dichlórmetane (400 ml). Výsledná zmes sa nechá zohriať na izbovú teplotu, 24 hodín mieša a pridá sa k nej ďalší oxalylchlorid (16,7 ml, 0,2 mol). Reakčná zmes sa mieša ďalších 24 hodín, potom prefiltruje a filtrát sa odparí za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustí v tetrahydrofuráne (400 ml). Tetrahydrofuránový roztok sa ochladí v ľadovom kúpeli a 30 minút sa ním nechá prechádzať plynný amoniak. Výslednou zmesou sa 30 minút vedie prúd dusíku. Reakčná zmes sa skoncentruje za zníženého tlaku a zvyšok sa tritureuje s vodou. Pevná látka sa odfiltruje a vysuší za vákua. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (34,7 g, 86 %) vo forme bielej pevnej látky.

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

Preparatívny postup 28

2-metyl-4-nitropyrazol-5-karboxamid

Zmes titulnej zlúčeniny z preparatívneho postupu 27 (35,5 g, 0,22 mol), uhličitanu cézneho (79,7 g, 0,24 mol) a metyljodidu (34,7 g, 0,24 mol) v N,N-dimetylformamidu (200 ml) sa 4 dni mieša za izbovej teploty a potom skoncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa azeotropicky predestiluje s xylénom. Výsledná hnedá živica sa triture s horúcim etylacetátom (6 x 400 ml) a horúcou zmesou metanolu a dichlórmétanu (4 x 500 ml). Výsledné suspenzie sa prefiltrujú a spojené filtráty sa odparia za zníženého tlaku. Hnedý pevný zvyšok sa prečistí stĺpcovou hromatografiou na silikagéli za použitia elučného gradientu etylacetát : hexán 30 : 70 až 100 : 0. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (11,5 g, 31 %) vo forme pevnej látky.

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

Preparatívny postup 29

4-amino-2-metylpyrazol-5-karboxamid

Zmes titulnej zlúčeniny z preparatívneho postupu 28 (5,0 g, 30,0 mmol) a 10 % paládia na uhlíku (500 mg) v metanole (200 ml) sa 18 hodín hydrogenuje za tlaku vodíku 206,8 kPa pri 50° C, ochladí a prefiltruje cez Arbocel. Filtračná vrstva sa premyje metanolom a spojené filtráty sa odparia za zníženého tlaku. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (4,2 g, 100 %) vo forme ružovej pevnej 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).

Preparatívny postup 30

Dihydrochlorid 6-(dimetylamino)pyridin-3-ylboronovej kyseliny

n-butyllítium (5,3 ml, 1,6M v hexanoch, 8,5 mmol) sa prikvapne ku chladenému (-70°C) roztoku 5-bróm-2-(dimetylamino)pyridínu (J.Org.Chem. 1983, 48, 1064) (1,5 g, 7,46 mmol) v tetrahydrofuránu (20 ml). Výsledný roztok sa 30 minút mieša, potom sa k nemu prikvapne roztok triizopropylborátu (2,57 ml, 11,2 mmol) v tetrahydrofuránu (4 ml). Reakčná zmes sa počas 3 hodín nechá zohriať na izbovú teplotu a rozloží prídavkom kyseliny chlorovodíkovej (2M). Vzniklá zmes sa odparí za zníženého tlaku. Zvyšok sa nechá vykryštalizovať zo zmesi metanolu a dietyléteru. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (800 mg, 45 %) vo forme špinavej bielej pevnej látky.

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) : δ = 3,20 (s, 6H), 7,18 (d, 1H), 8,18 (m, 2H).

Preparatívny postup 31

2-propoxy-5-jódnikotínová kyselina

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí zo zlúčeniny z preparatívneho postupu 40 spôsobom popísaným v preparatívnom postupe 3.

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

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

Preparatívny postup 32

N-[3-(aminokarbonyl)-5-etyl-1H-pyrazol-4-yl]-5-jód-2-propoxy-
nikotínamid

Spôsobom popísaným v preparatívnom postupe 13 sa z 2-propoxy-5-jódnikotínovej kyseliny (viď preparatívny postup 31) a 4-amino-3-etyl-1H-pyrazol-5-karboxamidu vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise.

^1H NMR (300 MHz, d_4 -MeOH) : δ = 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^+).

Preparatívny postup 33

N-[5-(aminokarbonyl)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazol-4-yl]-5-jód-
2-propoxynikotínamid

Spôsobom popísaným v preparatívnom postupe 13 sa z 2-propoxy-5-jódnikotínovej kyseliny (viď preparatívny postup 31) a 4-amino-3-metyl-3-propyl-1H-pyrazol-5-karboxamidu (získaného podľa EP 526 004) vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise o teplote topenia 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 - negatívny ion) 470 (M-H), (ES - pozitívny ion) 472 (MH^+).

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

Preparatívny postup 34

Metyl-5-([(benzyloxy)karbonyl]amino)-2-propoxynikotinát

Benzylchlorformiát (6,6 ml, 45,9 mmol) sa za chladenia ľadom prikvapne k titulnej zlúčenine z preparatívneho postupu 43 (9,6 g, 45,9 mmol) a uhličitanu sodnému (4,4 g, 41,4 mmol) v tetrahydrofuráne (51 ml) a vode (38 ml). Po 5 hodinách sa reakčná zmes riedi etylacetátom (200 ml). Vodná fáza sa oddelí a organická fáza sa premyje vodou (200 ml), vysuší síranom horečnatým a skoncentruje. Hnedý pevný zvyšok sa triture s pentánom. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme žltohnedej pevnej 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^+).

Preparatívny postup 35

5-([(benzyloxy)karbonyl]amino)-2-propoxynikotínová kyselina

Roztok hydroxidu sodného (3,12 g, 78 mmol) vo vode (15 ml) sa pridá k miešanej suspenzii titulenj zlúčeniny z preparatívneho postupu 34 (13,55 g, 39 mmol) v metanole (140 ml). Výsledná zmes sa 18 hodín mieša za izbovej teploty a potom sa skoncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustí vo vode (100 ml) okyselenej koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH 5. Vylúčená zrazenina sa odfiltruje, premyje vodou a vysuší. Produkt sa prečistí stĺpcovou chromatografiou za použitia zmesi etylacetátu a pentánu v pomere 4 : 1 ako elučné činidlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej 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^+).

Preparatívny postup 36

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

Roztok titulnej zlúčeniny z preparatívneho postupu 35 (1,51 g, 4,6 mmol), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroniumhexafluórfosfátu (1,74 g, 4,6 mmol) a N,N-diizopropyletylamínu (2,39 ml, 13,7 mmol) v N,N-dimetylformamidu (20 ml) sa pridá k 4-amino-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazol-5-karboxamidu (pripravenému podľa EP 526 004, 1,0 g, 4,6 mmol) a N,N-diizopropyletylamínu (2,39 ml, 13,7 mmol) v N,N-dimetylformamidu (10 ml). Výsledná zmes sa 24 hodín mieša za izbovej teploty a potom sa skoncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte (50 ml) a etylacetátový roztok sa premyje vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (5 %, 50 ml). Nascentná pevná látka sa odfiltruje a potvrdí ako produkt (659 mg, 1,3 mmol). Organická fáza sa premyje vodou (50 ml) a vodným chloridom sodným (25 ml), vysuší síranom horečnatým a skoncentruje. Ružový pevný zvyšok sa nechá vykryštalizovať z horúceho etylacetátu. Získa sa ďalšia dávka titulnej zlúčeniny vo forme bielej pevnej látky (368 mg, 0,7 mmol). Matečné lúhy sa prečistia stĺpcovou chromatografiou za použitia zmesi etylacetátu a pentánu v pomere 3 : 1 ako elučného činidla. Získa sa ďalšia dávka titulnej zlúčeniny (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 : nájdené C 60,19, H 6,02, N 16,81. Vyrátané pre $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_5 \cdot 0,3 \text{H}_2\text{O}$: C 60,06, H 6,17, N 16,81 %.

Preparatívny postup 37

2-etoxy-5-jódnikotínová kyselina

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v preparatívnom postupe 3 z 2-etoxynikotínovej 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).

Preparatívny postup 38

N-[5-(aminokarbonyl)-3-etyl-1H-pyrazol-4-yl]-2-etoxy-5-jód-nikotínamid

Titulná zlúčenina z preparatívneho postupu 37 (8 g, 27,3 mmol) v dichlórmetáne (200 ml) sa zmieša s hydrátom 1-hydroxy-benzotriazolu (4,43 g, 32,8 mmol), N,N-diizopropyletylamínom (14,3 ml, 77,8 mmol), hydrochloridom 1-(3-dimetylamínopropyl)-3-etylkarbodiimidu (6,27 g, 31,7 mmol) a 4-amino-3-etyl-1H-pyrazol-5-karboxamidom (pripraveným podľa WO 98/49166, 3,78 g, 24 mmol). Výsledná zmes sa 14 hodín mieša za izbovej teploty a potom sa premyje vodou. Odfiltrovaním zrazeniny sa získa časť titulnej zlúčeniny vo forme svetlo hnedej pevnej látky (6,55 g, 15,3 mmol). Organická fáza sa

vysuší síranom horečnatým, skoncentruje a zvyšok sa zmieša s dietyléterom. Získa sa ďalšia dávka titulnej zlúčeniny vo forme svetlo hnedej pevnej 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 - pozitívny ion) 430 (MH^+).

Preparatívny postup 39

N-{3-(aminokarbonyl)-1-[2-dimetylamino)etyl]-5-etyl-1H-pyrazol-4-yl}-2-etoxy-5-jódnikotínamid

Uhličitan cézny (3,3 g, 10,2 mmol) sa pridá k miešanému roztoku titulnej zlúčeniny z preparatívneho postupu 38 (4 g, 9,3 mmol) a hydrochloridu 2-dimetylaminoetylchloridu (1,2 g, 11,2 mmol) v N,N-dimetylformamidu (50 ml). Výsledný roztok sa 14 hodín mieša za 80° C a potom skoncentruje. Zvyšok sa vyberie do etylacetátu (150 ml) a vody (250 ml). Oddelená vodná fáza sa extrahuje etylacetátom (2 x 150 ml). Spojené organické vrstvy sa vysušia síranom horečnatým, skoncentrujú za zníženého tlaku a zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou za použitia elučného gradientu dichlórmetán : metanol : amoniak 98 : 2 : 0,2 až 97 : 2,5 : 0,5. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (2,23 g, 4,5 mol).

^1H NMR (300 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^+).

Regioizoméry ich potvrdia širokopásmovými korelačnými experimentami ^1H - ^{13}C (HMBC).

Preparatívny postup 40

2-propoxynikotínová kyselina

Titulná zlúčenina sa vyrobí z n-propanolu spôsobom popísaným v preparatívnom postupe 1 vo výťažku 73 %.

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO + 1 kvapka d_1 -trifluóroctovej 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).

Preparatívny postup 41

Metyl-2-propoxynikotinát

Dietylazodikarboxylát (2,2 ml, 14 mmol) sa prikvapne k roztoku titulnej zlúčeniny z preparatívneho postupu 40 (2,30 g, 12,7 mmol), trifenylfosfinu (3,67 g, 14 mmol) a metanolu (0,60 ml, 15 mmol) v tetrahydrofuráne (20 ml). Reakčná zmes sa 18 hodín mieša za izbovej teploty a potom skoncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa triture s 20 % dietyléterom v pentáne a prefiltruje. Filtrát sa skoncentruje za zníženého tlaku a zvyšok sa prečistí okamihovou chromatografiou za použitia zmesi dietyléteru a pentánu v pomere 50 : 50 ako elučného činidla. Získa sa titulná zlúčenina (2,2 g, 11,3 mmol) vo forme svetlo žltého oleja.

^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).

Preparatívny postup 42

Metyl-5-nitro-2-propoxynikotinát

Spôsobom popísaným v preparatívnom postupe 20 sa z titulnej zlúčeniny z preparatívneho postupu 41 vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise vo výťažku 32 % (po prekryštalovaní z metanolu).

^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).

Preparatívny postup 43

Metyl-5-amino-2-propoxynikotinát

Spôsobom popísaným v preparatívnom postupe 23 sa zo zlúčeniny z preparatívneho postupu 42 vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise.

^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) $^+$.

Preparatívny postup 44

Terc-butyl-3-jód-1-azetidinkarboxylát

Zmes terc-butyl-3-[(metylsulfonyl)oxy]-1-azetidín-karboxylátu (pripraveného podľa Synlett 1998, 379, 5,0 g, 19,9 mmol) a jodidu draselného (16,5 g, 99,4 mmol) v N,N-dimetylformamidu (25 ml) sa 42 hodín zahrieva na 100° C, potom ochladí a rozdelí medzi vodu a etylacetát. Vrstvy sa oddelia a organická fáza sa

vysuší síranom horečnatým a skoncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa azeotropicky predestiluje s xylénom. Surový produkt sa prečistí okamihovou chromatografiou za použitia dichlórmetánu ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (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)⁺.

Preparatívny postup 45

N-[5-(aminokarbonyl)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazol-4-yl]-2-etoxy-5-nitronikotínamid

Produkt z preparatívneho postupu 21 a 4-amino-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazol-5-karboxamid (pripravený podľa EP 526 004) sa nechajú reagovať spôsobom popísaným v preparatívnom postupe 13. Teplota topenia : 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, čiastočne zatienený pík 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 negatívny ion) 375 (M-H)⁻.

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

Preparatívny postup 46a

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

Preparatívny postup 46b

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

Titulné zlúčeniny sa vyrobia spôsobom popísaným v preparatívnych postupoch 10a a 10b za použitia hydrochloridu 4-(2-chlóretyl)morfolínu. Regiochémia sa potvrdí skúškami nOe.

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

Teplota topenia 133° C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 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 : Nájdene C 48,47, H 6,47, N 23,49. Vyrátané pre C₁₂H₁₉N₅O₄ : C 48,48, H 6,44, N 23,56 %.

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

Teplota topenia 144,9° až 147,1° C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 1,25 (t, 3H), 2,4-2,45 (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 : Nájdene C 48,49, H 6,47, N 23,35. Vyrátané pre C₁₂H₁₉N₅O₄ : C 48,48, H 6,44, N 23,56 %.

Preparatívny postup 47

4-amino-3-etyl-1-[2-(4-morfolinyl)etyl]-1H-pyrazol-5-karboxamid

Titulná zlúčenina z preparatívneho postupu 46a (16 g, 54 mmol) sa rozpustí v etanole (320 ml). Vzniklý roztok sa zmieša

s 10 % paládiom na uhlíku (1,5 g). Výsledná zmes sa 6 hodín zmieša za izbovej teploty za tlaku vodíku 412,2 kPa, potom sa z nej filtráciou cez Arbocel odstráni katalyzátor. Filtrát sa skoncentruje za zníženého tlaku na olejovitý zvyšok, z ktorého sa po triturácii s diizopropyléterom získa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme ružovej pevnej látky (13,18 g, 49,3 mmol).

Teplota topenia 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 : Nájdene C 53,89, H 8,04, N 25,86. Vyrátané pre $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$: C 53,92, H 7,92, N 26,20 %.

Preparatívny postup 48

N-{5-(aminokarbonyl)-3-etyl-1-[2-(4-morfolinyl)etyl]-1H-pyrazol-4-yl}-5-jód-2-propoxynikotínamid

Titulná zlúčenina sa vyrobí spôsobom popísaným v preparatívnom postupe 13 za použitia titulných zlúčenín z preparatívnych postupov 31 a 47.

Teplota topenia 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 : Nájdene C 45,05, H 5,23, N 14,59. Vyrátané pre $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_4\text{I} \cdot 0,2 \text{H}_2\text{O}$: C 45,04, H 5,29, N 15,01 %.

Preparatívny postup 49

N-{5-(aminokarbonyl)-3-etyl-1-[2-(4-morfolinyl)etyl]-1H-pyrazol-4-yl}-2-etoxy-5-jódnikotínamid

Titulná zlúčenina sa vyrobí spôsobom popísaným v preparatívnom postupe 13 za použitia titulných zlúčenín z preparatívnych postupov 31 a 47 v 88 % výťažku (4,0 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 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), 8,5 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 9,55 (s, 1H).

LRMS (TSP) : 544 (MH^+).

Preparatívny postup 50

N-[3-(aminokarbonyl)-1-(4-kyanobenzyl)-5-etyl-1H-pyrazol-4-yl]-2-etoxy-5-jódnikotínamid

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí z titulnej zlúčeniny z preparatívneho postupu 38 a 4-kyanobenzylchloridu vo výťažku 83 % (988 mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 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^+).

Preparatívny postup 51

N-[(3-(aminokarbonyl)-5-etyl-1-(2-pyridylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-jód-2-propoxynikotínamid

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí z titulnej zlúčeniny z preparatívneho postupu 31 a 4-amino-5-etyl-1-(2-pyridylmetyl)-1H-pyrazol-3-karboxamidu (WO 9849166) spôsobom popísaným v preparatívnom postupe 13.

^1H NMR (300 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 - pozitívny ion) 535 (MH^+), (ES - negatívny ion) 533 (M-H).

Analýza : Nájdene C 47,53, H 4,41, N 15,69. Vyrátané pre $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}_5\text{I}$: C 47,20, H 4,34, N 15,73 .

Preparatívny postup 52

terc-butyl-3-(3-(aminokarbonyl)-5-etyl-4-([(5-jód-2-propoxy-3-pyridyl)karbonyl]amino)-1H-pyrazol-1-yl)-1-azetidínkarboxylát

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí z titulnej zlúčeniny z preparatívneho postupu 33 a 44 spôsobom popísaným v preparatívnom postupe 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 (brs, 1H), 7,52 (brs, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 10,10 (s, 1H).

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

Analýza : Nájdene C 45,11, H 5,07, N 13,56. Vyrátané pre $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{N}_5\text{I} \cdot 0,2 \text{ DCM}$: C 45,28, H 5,14, N 13,66 .

Preparatívny postup 53

terc-butyl-4-(3-(aminokarbonyl)-5-etyl-4-([(5-jód-2-propoxy-3-pyridyl)karbonyl]amino)-1H-pyrazol-1-yl)-1-piperidínkarboxylát

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí z titulnej zlúčeniny z preparatívneho postupu 32 spôsobom popísaným v preparatívnom postupe 17b vo výťažku 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 - pozitívny ion) 628 (MH^+).

Analýza : Nájdene C 47,55, H 5,71, N 13,07. Vyrátané pre $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{N}_6 \cdot 1,0,3 \text{ H}_2\text{O}$: C 47,52, H 5,68, N 13,30 .

Preparatívny postup 54a

1-(cyklopropylmetyl)-3-etyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-karboxamid

a

Preparatívny postup 54 b

1-(cyklopropylmetyl)-5-etyl-4-nitro-1H-pyrazol-3-karboxamid

Suspenszia 3-etyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-karboxamid
(pripravené podľa WO 98/49166) (40,0 g, 217 mmol) v suchom dimetylformamidu (300 ml) sa zmieša s uhličitanom céznym (77,8 g, 239 mmol). Ku vzniklej zmesi sa v jednej dávke pridá cyklopropylmetyl bromid (22,9 ml, 239 mmol). Výsledná suspenszia

sa 6 hodín mieša za izbovej teploty a potom sa skoncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát (200 ml) a vodu (200 ml). Nerozpustná látka sa odfiltruje a rozdelí medzi vodu (200 ml) a metylenchlorid (200 ml). Nerozpustená pevná látka sa odfiltruje. Spojené organické roztoky sa premyjú vodným chloridom sodným (100 ml), vysušia síranom horečnatým a skoncentrujú na pevný zvyšok (asi 40 g). Kryštalizáciou tejto surovej zmesi sa získajú dva regioizoméry. Lipofílnejšia zložka ($R_f = 0,27$, metylenchlorid : metanol, 98 : 2) sa nechá vykryštalizovať zo zmesi metylenchloridu (50 ml) a diizopropyléteru (200 ml). Získa sa 1-(cyklopropylmetyl)-3-etyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-karboxamid (12 g, 50 mmol). Kryštalizáciou matečného lúhu z acetonitrilu sa získa polárnejšia zložka ($R_f = 0,19$, metylenchlorid : metanol, 98 : 2), ktorá sa skúškami nOe potvrdí ako 1-(cyklopropylmetyl)-5-etyl-4-nitro-1H-pyrazol-3-karboxamid. Matečný lúh obsahuje ďalšiu látku vo forme zmesi regioizomérov (20 g, 84 mmol).

1-(cyklopropylmetyl)-3-etyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-karboxamid

$^1\text{H NMR}$ (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 : Nájdené C 50,38, H 5,93, N 23,12. Vyrátané pre $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$: C 50,42, H 5,92, N 23,52 % .

1-(cyklopropylmetyl)-5-etyl-4-nitro-1H-pyrazol-3-karboxamid

$^1\text{H NMR}$ (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, 2H), $4,0$ (d, 2H), $5,85$ (br s, 1H), $7,2$ (br s, 1H).

LRMS (TSP) 239 (MH^+).

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

Preparatívny postup 55

4-amino-1-(cyklopropylmetyl)-5-etyl-1H-pyrazol-3-karboxamid

Spôsobom popísaným v preparatívnom postupe 11 sa za použitia 1-(cyklopropylmetyl)-5-etyl-4-nitro-1H-pyrazol-3-karboxamidu (z preparatívneho postupu 54b) vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise vo výťažku 92 % (7,7 g).

Teplota topenia : 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 : Nájdene C 57,58, H 7,78, N 26,76. Vyrátané pre $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$: C 57,67, H 7,74, N 26,91 % .

Preparatívny postup 56

5-acetyl-2-etoxynikotínová kyselina

Octan paladnatý (919 mg, 4,08 mmol), butylvinyléter (18,9 ml, 146,5 mmol) a tri-o-tolylfosfín (2,50 g, 8,16 mmol) sa pridajú k miešanému roztoku titulnej zlúčeniny preparatívneho postupu 37 (15,0 g, 51,2 mmol) a trietylaminu (10,5 ml, 81,9 mmol) v acetinitrile (150 ml). Výsledná zmes sa 3 hodiny pod atmosférou dusíku zohrieva ku spätnému toku, potom 16 hodín mieša za izbovej teploty, potom sa z nej za zníženého tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa vyberie do 6M kyseliny chlorovodíkovej (80 ml) a 40 minút mieša za izbovej teploty. Vzniklá zmes sa zriedi vodou a etylacetátom, prefiltruje cez Arbocel a organická vrstva sa oddelí. Vodná fáza sa extrahuje etylacetátom (3 x 200 ml). Spojené organické roztoky sa vysušia síranom horečnatým a skoncentrujú za zníženého tlaku. Surový produkt sa vyberie do hydrogenuhlčitanu sodného (nasýteného

vodného roztoku, 500 ml) a etylacetátu (200 ml). Organická vrstva sa oddelí a vodná vrstva sa premyje dichlórmetánom (200 ml), okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH 1 a extrahuje etylacetátom (5 x 200 ml). Spojené extrakty sa premyjú vodným roztokom chloridu sodného (200 ml), vysušia síranom horečnatým a skoncentrujú za zníženého tlaku. Surový produkt sa prečistí stĺpcovou chromatografiou za použitia zmesi etylacetátu, metanolu a kyseliny octovej v pomere 99 : 1 : 0,25 ako elučného činidla a potom prekryštalizovaním z horúceho diizopropyléteru. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme žltej pevnej látky (3,91 g, 18,9 mmol).

$^1\text{H NMR}$ (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 - negatívny ion) 208 (MH^+).

Preparatívny postup 57

Metyl-2-etoxy-5-jódnikotinát

Koncentrovaná kyselina sírová (2 ml) sa pridá k miešanej suspenzii titulnej zlúčeniny z preparatívneho postupu 37 (40 g, 137 mmol) v metanole (250 ml). Výsledná zmes sa 2 hodiny zohrieva ku spätnému toku, pridá sa k nej ďalší alikvot kyseliny sírovej (1 ml) a zmes sa ďalšie 2 hodiny zohrieva ku spätnému toku. Potom sa nechá 16 hodín stáť pri -18°C . Špinavo biela zrazenina sa odfiltruje, premyje metanolom a rozpustí v etylacetáte (500 ml). Etylacetátový roztok sa premyje nasýteným vodným hydrogenuhlíčitanom sodným (200 ml). Organická vrstva sa vysuší síranom horečnatým a skoncentruje za zníženého tlaku. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme špinavo bielej pevnej látky (34 g, 111 mmol).

Teplota topenia 67° až 69°C .

$^1\text{H NMR}$ (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 - pozitívny) 308 (MH^+).

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

Preparatívny postup 58

Metyl-5-acetyl-2-etoxynikotinát

Octan paládnatý (877 mg, 3,90 mmol), butylvinyléter (19,8 ml, 0,15 mol) a tri-*o*-tolylfosfín (2,37 g, 7,81 mmol) sa pridajú k miešanému roztoku titulnej zlúčeniny z preparatívneho postupu 57 (15,0 g, 48,8 mmol) a trietylaminu (10,9 ml, 78,1 mmol) v acetonitrilu (150 ml). Vzniklá zmes sa 1,5 hodiny pod atmosférou dusíku zohrieva ku spätnému toku, potom sa z nej za zníženého tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa vyberie do 6M kyseliny chlorovodíkovej (60 ml). Vzniklá zmes sa 1 hodinu mieša za izbovej teploty, zriedi vodou a vodná zmes sa extrahuje etylacetátom (3 x 250 ml). Spojené organické vrstvy sa vysušia síranom horečnatým a skoncentrujú za zníženého tlaku. Hnedý zvyšok sa prečistí okamihovou chromatografiou na stĺpci za použitia metylenchloridu ako elučného činidla. Špinavo biely pevný produkt sa prekryštalizuje z diizopropyléteru. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme svetlo hnedých ihličiek (5,3 g, 23,7 mmol).

Teplota topenia 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 - pozitívny) 224 (MH^+).

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

Preparatívny postup 59

5-acetyl-2-etoxynikotínová kyselina

K roztoku titulnej zlúčeniny z preparatívneho postupu 58 (7,15 g, 32,0 mmol) v dioxáne (50 ml) sa pridá roztok hydroxidu sodného (2,56 g, 64,1 mmol) vo vode (10 ml). Výsledná zmes sa 2 hodiny mieša za izbovej teploty a potom skoncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát (100 ml) a vodu (100 ml). Vodná vrstva sa oddelí, okyselí 2M kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje etylacetátom (3 x 100 ml). Spojené organické extrakty sa premyjú vodným roztokom chloridu sodného (100 ml), vysušia síranom horečnatým a skoncentrujú za zníženého tlaku. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme žltej pevnej látky (6 g, 28,6 mmol).

Teplota topenia 117° až 118° C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 1,54 (t, 3H), 2,62 (s, 3H), 4,78 (q, 2H), 8,95 (br s, 2H).

LRMS (ES - negatívny) 208 (MH⁻).

Analýza : Nájdene C 57,32, H 5,43, N 6,53. Vyrátané pre C₁₀H₁₁O₄N : C 57,41, H 5,30, N 6,70.

Preparatívny postup 60

5-acetyl-N-[3-(aminokarbonyl)-1-(cyklopropylmetyl)-5-etyl-1H-pyrazol-4-yl]-2-etoxynikotínamid

Roztok titulnej zlúčeniny z preparatívneho postupu 56 (800 mg, 3,82 mmol) a O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametylruroniumhexafluórfosfátu (1,59 g, 4,40 mmol) v dimetylformamidu (30 ml) sa pridá k roztoku titulnej zlúčeniny z preparatívneho postupu 55 (796 mg, 3,82 mmol) a diizopropyletylamínu (3,33 ml, 19,1 mmol) v dimetylformamidu

(15 ml). Po 1 hodine sa zo zmesi za zníženého tlaku odstráni dimetylformamid a zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát (200 ml) a vodu (200 ml). Organická vrstva sa oddelí, premyje nasýteným vodným hydrogenuhličitanom sodným (100 ml) a 1M vodnou kyselinou chlorovodíkovou (100 ml), vysuší síranom horečnatým a skoncentruje za zníženého tlaku. Běžový pevný zvyšok sa prekryšťaľuje z izopropylalkoholu. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme svetlo hnedej pevnej látky (1,1 g, 2,75 mmol).

Teplota topenia 238° až 240° C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 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 - pozitívny) 400 (MH⁺).

Analýza : Nájdene C 59,34, H 6,41, N 16,80. Vyrátané pre C₂₀H₂₅O₄N₅ · 0,3 H₂O · 0,2 IPA : C 59,35, H 6,58, N 16,80.

Preparatívny postup 61

5-acetyl-N-[3-(aminokarbonyl)-5-etyl-1H-pyrazol-4-yl]-2-etoxy-nikotínamid

Roztok titulnej zlúčeniny z preparatívneho postupu 59 (5,70 g, 27,3 mmol) a O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroniumhexafluórfosfátu (10,9 g, 28,6 mmol) v metylenchloridu (100 ml) sa pridá k roztoku 4-amino-3-etyl-1H-pyrazol-5-karboxamidu (pripraveného podľa WO 98/49166) (4,20 g, 27,3 mmol) a diizopropyletylamínu (23,7 ml, 136,2 mmol) v metylenchloridu (115 ml). Po 1 hodine sa vzniklá zmes zriedi vodným chloridom sodným (100 ml) a premyje nasýteným vodným hydrogenuhličitanom sodným (100 ml) a potom 2M kyselinou chlorovodíkovou (100 ml). Každá vodná vrstva sa reextrahuje dichlórmetánom (100 ml). Spojené organické vrstvy sa premyjú

vodným chloridom sodným (100 ml), vysušia síranom horečnatým a skoncentrujú za zníženého tlaku. Analytická vzorka titulnej zlúčeniny sa získa tritúráciou s etylacetátom a nasledovným prekryštalizovaním z etanolu. Ostávajúca časť produktu sa prečistí okamihovou chromatografiou za použitia zmesi metylenchloridu a metanolu v pomere 95 : 5 ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (hmotnosť celkom 7,8 g, 22,5 mmol).

Teplota topenia 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 - pozitívny) 346,2 (MH⁺).

Analýza : Nájdene C 55,45, H 5,64, N 19,91. Vyrátané pre C₁₆H₁₉O₄N₅ : C 55,65, H 5,55, N 20,28.

Preparatívny postup 62

terc-butyl-4-[4-[(5-acetyl-2-etoxy-3-pyridyl)karbonyl]-amino]-3-(aminokarbonyl)-5-etyl-1H-pyrazol-1-yl]-1-piperidinkarboxylát

Titulná zlúčenina z preparatívneho postupu 61 (4,32 g, 12,5 mmol) a uhličitan cézny (4,90 g, 15,0 mmol) sa rozpustia v dimetylformamidu (60 ml). Ku vzniklému roztoku sa v jednej dávke pridá 1-(terc-butoxykarbonyl)-4-piperidylmetansulfonát (Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9, 1285 (4,20 g, 15,0 mmol). Reakčná zmes sa 6 hodín pod atmosférou dusíku mieša pri 100° C, pridá sa k nej ďalší 1-(terc-butoxykarbonyl)-4-piperidylmetan-sulfonát (1,75 g, 6,26 mmol) a uhličitan cézny (2,00 g, 6,62 mmol). Reakčná zmes sa ďalších 16 hodín zahrieva na 60° C a potom skoncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát (200 ml) a vodu (200 ml). K zmesi sa pridá vodný

chlorid sodný (50 ml). Organická vrstva sa oddelí a vodná vrstva sa extrahuje ďalším etylacetátom (2 x 100 ml). Spojené organické vrstvy sa vysušia síranom horečnatým a skoncentrujú za zníženého tlaku. Surový produkt sa prečistí stĺpcovou chromatografiou za použitia najprv zmesi metylenchloridu a metanolu v pomere 98 : 2 a potom zmesou pentánu a etylacetátu v pomere 98 : 2 ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (3,8 g, 7,19 mmol).

Teplota topenia 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 - pozitívny) 529 (MH^+).

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

Preparatívny postup 63

5-acetyl-N-(5-(aminokarbonyl)-3-etyl-1-[(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-yl)-2-etoxynikotínamid

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v preparatívnom postupe 13 za použitia 4-amino-3-etyl-1-[(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-5-karboxamidu (pripraveného podľa WO 9954333) a a titulnej zlúčeniny z preparatívneho 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 - pozitívny) 440 (MH^+), (ES - negatívny) 438 (ES^-).

Preparatívny postup 64

4-([1-(5-jód-2-izobutoxy-3-pyridyl)vinyl]amino)-1-metyl-5-propyl-1H-pyrazol-3-karboxamid

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v preparatívnom postupe 13 za použitia produktu z preparatívnych postupov 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 zlúčeniny všeobecného vzorca IA a IB

Príklad 1

5-(2-butoxy-5-jód-3-pyridyl)-3-etyl-2-(2-metoxetyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on

Hexametyldisilazid draselný (46 mg, 0,23 mmol) sa pridá k N-[3-(aminokarbonyl)-5-etyl-1-(2-metoxetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-butoxy-5-jódnikotínamidu (z preparatívneho postupu 13) (100 mg, 0,19 mmol) v odplynovanom n-butanole (2 ml). Výsledný roztok sa mieša pod atmosférou dusíku. Reakčná zmes sa 9 hodín zahrieva ku spätnému toku, ochladí a za zníženého tlaku sa z nej odstráni butanol. Zvyšok sa rozdelí medzi dichlórmetan a 1M kyselinu chlorovodíkovú. Organická fáza sa oddelí a premyje vodným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom horečnatým a skoncentruje. Biely pevný zvyšok sa tritureuje s etylacetátom. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (40 mg, 42 %) vo forme bielej pevnej látky.

^1H NMR (300 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^+).

Príklad 2

Metyl-6-butoxy-5-[3-etyl-2-(2-metoxetyl)-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]nikotinát

5-(2-butoxy-5-jód-3-pyridyl)-3-etyl-2-(2-metoxetyl)-2,6-dihydro-7H-pyrozol[4,3-d]pyrimidin-7-on (z príkladu 1) (100 mg, 0,20 mmol), octan paládnatý (31,6 mg, 0,141 mmol), 1,2-bis difenylfosfino)propan (37 mg, 0,09 mmol) a trietylamin (0,22 ml, 1,56 mmol) sa pridá k metanolu (5 ml) a dimetylsulfoxidu (0,7 ml). Reakčná zmes sa 14 hodín mieša pod atmosférou oxidu uhoľnatého (482,6 kPa) za 75° C, potom prefiltruje cez celit a z filtrátu sa za zníženého tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí okamihovou chromatografiou za použitia elučného gradientu dichlórmetán až 2 % metanol v dichlórmetane. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (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^+).

Príklad 3

6-butoxy-5-[3-etyl-2-(2-metoxetyl)-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]nikotínová kyselina

Hydroxid sodný (2M, 0,52 ml) sa pridá k roztoku metyl-6-butoxy-5-[3-etyl-2-(2-metoxýetyl)-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]nikotinátu (z príkladu 2) (226 mg, 0,53 mmol) v dioxáne. Výsledný roztok sa 14 hodín mieša. Hodnota pH reakčnej zmesi sa 1M kyselinou chlorovodíkovou upraví na 2 až 3 a zmes sa skoncentruje do sucha. K pevnému zvyšku sa pridá horúci etanol a výsledná suspenzia sa prefiltruje. Etanolický roztok sa skoncentruje a pevný zvyšok sa premyje dichlórmetánom. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (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^+).

Príklad 4

5-[2-butoxy-5-(hydroxymetyl)-3-pyridyl]-3-etyl-2-(2-metoxýetyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Karbonyldiimidazol (47 mg, 0,24 mmol) sa pod atmosférou dusíku pridá k miešanému roztoku 6-butoxy-5-[3-etyl-2-(2-metoxýetyl)-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-nikotínovej kyseliny (z príkladu 3) (100 mg, 0,24 mmol) v tetrahydrofuráne (3 ml). Výsledná zmes sa 1 hodinu mieša za izbovej teploty, pridá sa k nej ďalších 20 mg karbonyldiimidazolu a v miešaní sa pokračuje ďalšiu 1 hodinu. Reakčná zmes sa potom ochladí na 0° C a pridá sa k nej voda (0,3 ml) a potom tetrahydroboritan sodný (27,4 mg, 0,72 mmol). V miešaní sa pokračuje ďalšiu 1 hodinu. Reakčná zmes sa rozloží vodou a vodná zmes sa extrahuje z 2M kyseliny chlorovodíkovej etylacetátom. Organické frakcie sa premyjú vodným chloridom

sodným, vysušía síranom horečnatým a odparia. Surový produkt sa prečistí okamihovou chromatografiou za použitia elučného gradientu dichlórmetán až 5 % metanol v dichlórmetáne. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (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 : Nájdene C 59,06, H 6,79, N 17,01.

$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4 \cdot 0,3 \text{ H}_2\text{O}$ vyrátané C 59,04, H 6,84, N 17,21.

Príklad 5

6-butoxy-5-[3-etyl-2-(2-metoxetyl)-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-N-metox-N-metyl nikotínamid

6-butoxy-5-[3-etyl-2-(2-metoxetyl)-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]nikotínová kyselina (z príkladu 3) (200 mg, 0,48 mmol) sa rozpustí v dichlórmetáne. K dichlórmetánovému roztoku sa pridá hydrát 1-hydroxybenzotriazolu (78 mg, 0,58 mmol) a hydrochlorid 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidu (120 mg, 0,58 mmol) a potom diizopropyletylamín (0,34 ml, 1,95 mmol). K vzniknutej zmesi sa pridá hydrochlorid N,O-dimetylhydroxylamínu (56,3 mg, 0,58 mmol). Reakčná zmes sa 14 hodín mieša za izbovej teploty, potom sa k nej znova pridá 0,29 mmol hydrátu 1-hydroxybenzotriazolu a hydrochlorid 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidu. Reakčná zmes sa mieša ďalšie 3 hodiny, zriedi ďalším dichlórmetánom, premyje vodou, vysuší síranom horečnatým a skoncentruje. Zvyšok sa prečistí okamihovou chromatografiou na stípci za použitia elučného gradientu dichlórmetán až 5 % metanol v dichlórmetáne. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (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).

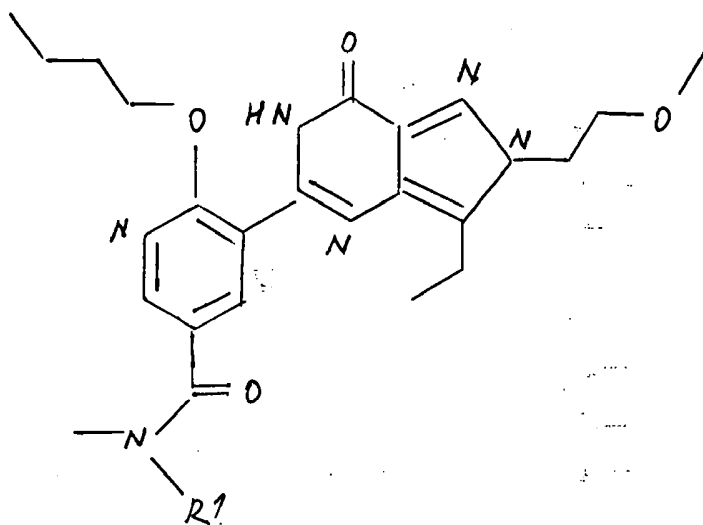
LRMS (TSP) 459,7 (MH^+).

Analýza : Nájdené C 57,80, H 6,56, N 18,02.

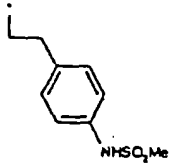
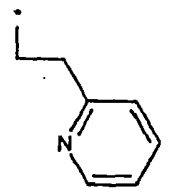
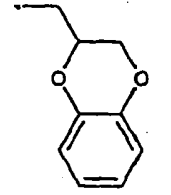
$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_5$ vyrátané C 57,63, H 6,59, N 18,33.

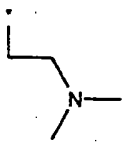
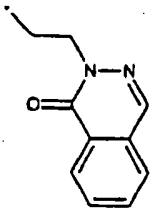
Príklady 6 až 10

Zlúčeniny všeobecného vzorca



sa vyrobia spôsobom popísaným v príklade 5 zo zlúčeniny z príkladu 3 a vhodného amínu.

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 = ako amínu sa použije N-(4-[2-(metylamino)etyl]fenyl)-metánsulfonamid (EP 245 997)

2 = ako amínu sa použije 2-(2-metylaminoetyl)pyridín

3 = ako amín sa použije 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl-N-metylméтанамín (Gazz. Chim. Ital. 83, 1953, 144, 148)

4 = ako amín sa použije N,N,N'-trimetyletyléndiamín

5 = ako amín sa použije 2-[2-(metylamino)etyl]-1-(2H)-ftalazinón (EP 242 173)

Príklad 11

5-{2-butoxy-5-[3-(trifluórmetyl)fenyl]-3-pyridyl}-3-etyl-2-(2-metoxyetyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

5-(2-butoxy-5-jód-3-pyridyl)-3-etyl-2-(2-metoxyetyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (z príkladu 1) (140 mg, 0,28 mmol), uhličitan draselný (78 mg, 0,56 mmol) a 3-fluórmetylboronová kyselina (60 mg, 0,34 mmol) sa miešajú vo vodnom dioxáne pod atmosférou dusíku. Zmes sa na niekoľko minút ponorí do olejového kúpeľa vopred zahriateho na 120° C a pridá sa k nej tetrakis(trifenylfosfín)paládium (34 mg, 0,028 mmol). Reakčná zmes sa 2 hodiny zahrieva ku spätnému toku, potom ochladí a skoncentruje. Zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát a vodu a prefiltruje cez vrstvu Arbocelu, čím sa odstráni zvyškové paládium. Organická vrstva sa oddelí, premyje roztokom hydrogénuhličitanu sodného a potom roztokom chloridu sodného, vysuší síranom horečnatým a skoncentruje. Po prekryšťaľovaní z etylacetátu sa získa zlúčenina uvedená v nadpise (101 mg, 70 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 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 : Nájdene C 60,21, H 5,43, N 13,48.

C₂₆H₂₈N₅O₅F₃ vyrátané C 60,57, H 5,47, N 13,58.

Príklad 12

5-[2-butoxy-5-(2-furyl)-3-pyridyl]-3-etyl-2-(2-metoxyetyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Tetrakis(trifenylfosfín)paládium (46,5 mg, 0,04 mmol) sa pridá k miešanej zmesi uhličitanu draselného (55 mg, 0,40 mmol), 2-furylborovej kyseliny (54 mg, 0,48 mmol) a titulnej zlúčeniny z príkladu 1 (200 mg, 0,40 mmol) v odplynovanej zmesi dioxánu a vody (10 ml, 4 :1). Vzniklá zmes sa 2 hodiny zohrieva ku spätnému toku, ochladí a za zníženého tlaku sa z nej odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa triture s etylacetátom. Oranžový pevný zvyšok sa prečistí okamihovou chromatografiou na stĺpci za použitia zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 50 : 1 ako elučné činidl. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme krémovo sfarbenej pevnej látky (121 mg, 58 %).

Teplota topenia 154° až 155° C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 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⁺).

Príklad 13

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

2-tributylcínpyridín (192 mg, 0,52 mmol), chlorid lítny (170 mg, 4,00 mmol), jodid meďný (11,5 mg, 0,06 mmol), tetrakis(trifenylfosfín)paládium (46,5 mg, 0,04 mmol) a titulná zlúčenina z príkladu 1 (200 mg, 0,40 mmol) sa miešajú v dioxáne (10 ml) pod atmosférou dusíku. Výsledná zmes sa 3,5 hodiny zohrieva ku spätnému toku, nechá schladnúť a za zníženého tlaku sa z nej odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa vyberie do etylacetátu a etylacetátový roztok sa 10 minút intenzívne pretrepáva s 5 % vodným roztokom fluoridu draselného. Vzniklá zmes sa prefiltruje cez Arbocel. Organická vrstva sa oddelí, premyje 5

% vodným roztokom fluoridu draselného, nasýteným hydrogenuhličitanom sodným a vodným chloridom sodným. Organická fáza sa vysuší síranom horečnatým a skoncentruje. Pevný zvyšok sa čiastočne prečistí trituráciou s chladným etylacetátom. Produkt sa ďalej prečistí okamihovou chromatografiou na stĺpci za použitia zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 5 : 1 ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (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^+).

Príklad 14 (preparatívny)

5-(2-butoxy-5-trimetylsilyletynyl-3-pyridyl)-3-etyl-2-(2-metoxetyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Titulná zlúčenina z príkladu 1 (127 mg, 0,25 mmol) sa suspenduje v trietylamíne (2 ml) a trimetylsilylacetyléne (38 mg, 0,39 mmol) a acetonitrile (2 ml, za účelom pokusu rozpustiť reaktanty). K zmesi sa pridá chlorid bis(trifenylfosfín)paládnatý (5 mg, 0,006 mmol) a jodid meďný (1,2 mg, 0,006 mmol). Reakčná zmes sa mieša a po 1 hodine sa k nej pridá ďalšia dávka trimetylsilylacetylénu (19 mg, 0,19 mmol). Reakčná zmes sa mieša ďalšie 2 hodiny, potom sa z nej odparí rozpúšťadlo. Zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát a vodu. Organická fáza sa premyje vodným chloridom sodným, vysuší síranom horečnatým a skoncentruje. Hnedý penovitý zvyšok sa prečistí okamihovou chromatografiou na stĺpci za použitia elučného gradientu 100 % dichlórmetán až 99 % dichlórmetánu v metanole. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme svetlo hnedej pevnej 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^+).

Príklad 15

5-(2-butoxy-5-etynyl-3-pyridyl)-3-etyl-2- (2-metoxetyl)-
2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Fluorid draselný (22 mg, 0,38 mmol) sa pri 0° C pridá k miešanému roztoku titulnej zlúčeniny z príkladu 14 (90 mg, 0,19 mmol) vo vodnom N,N-dimetylformamidu (2 ml N,N-dimetylformamidu/0,2 ml vody). Po 10 minútach sa reakčná zmes nechá zahriať na izbovú teplotu, potom 2 hodiny mieša a zriedi etylacetátom. Etylacetátová zmes sa premyje vodou, 1M kyselinou chlorovodíkovou (3x) a vodným chloridom sodným. Organická vrstva sa vysuší síranom horečnatým a skoncentruje. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej 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^+).

Príklad 16

5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridyl)-3-etyl-2- (2-metoxetyl)-
2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-8-on

Titulná zlúčenina z príkladu 15 (2,4 g, 6 mmol) a síran ortuťnatý (100 mg, 0,34 mmol) sa zmieša v zmesi 1M kyselina sírovej a acetónu (35 ml). Po 2 hodinách sa k zmesi pridá ďalšia dávka síranu ortuťnatého (100 mg), ktorý sa pridá ešte tretíkrát (100 mg v 5 ml 1M kyseliny sírovej) o 2 hodiny neskôr. Surová rekačná zmes sa skoncentruje a čierny zvyšok sa rozdelí medzi dichlórmetán a vodu. Organická fáza sa oddelí a premyje nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom horečnatým a odparí. Zvyšok sa prečistí okamihovou chromatografiou na stĺpci za použitia elučného gradientu 30 % etylacetát : pentán až 100 % etylacetát. Získa sa 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^+).

Príklad 17

5-[5-acetyl-2-(2-metoxi-1-metyloxy)-3-pyridyl]-3-etyl-2-(2-metoxietyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridyl)-3-etyl-2-(2-metoxietyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-8-on (z príkladu 16) (150 mg, 0,36 mmol) sa rozpustia v 1-metoxipropan-2-olu (3 ml). Vzniklý roztok sa 5 minút zohrieva ku spätnému toku, aby sa odplynil, potom sa ochladí a pridá sa k nemu hexametyldisilazid draselný (360 mg, 1,80 mmol). Roztok sa znova 8 hodín zohrieva ku spätnému toku, ochladí a odparí do sucha. Hodnota pH zvyšku sa za použitia 1M kyseliny chlorovodíkovej upraví na 8 a zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát a vodu. Organická fáza sa oddelí a premyje vodným chloridom sodným, vysuší síranom horečnatým a

odparí. Surový produkt sa prečistí okamihovou chromatografiou na stĺpci za použitia elučného gradientu 100 % dichlórmetán : 0,5 % amoniak až 99 % dichlórmetán : 1 % metanol : 0,5 % amoniak. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (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^+).

Príklad 18

5-(2-butoxy-5-[3-(dimetylaminolpropanoyl]-3-pyridyl)-3-etyl-2-(2-metoxetyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Hydrochlorid dimetylamínu (280 mg, 31 mmol) sa pridá k formaldehydu (72 mg, 2 ml 37 až 41 % vodného roztoku). Vzniklá zmes sa sonikuje, kým sa biela pevná látka nerozpustí. Po 30 minútach sa ku vzniklému roztoku pridá acetanhydrid (1,2 ml). Výsledná zmes sa zohrieva vo vodnom kúpeli, dovtedy, kým nevznikne číry roztok. Časť tohto roztoku (0,16 ml) sa pridá k 5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridyl)-3-etyl-2-(2-metoxetyl)-2,6-dihydro-7-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-8-onu (z príkladu 16) (100 mg, 0,24 mmol). Získaný roztok sa zohrieva vo vodnom kúpeli a po 1 hodine sa ochladí a extrahuje z nasýteného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného etylacetátom. Organická vrstva sa premyje ďalšou dávkou roztoku hydrogenuhlčitanu sodného a potom vodným chloridom sodným, vysuší síranom horečnatým a skoncentruje. Zvyšok sa prečistí okamihovou chromatografiou na stĺpci za použitia elučného gradientu 100 % dichlórmetán až 10 % metanol v dichlórmetáne. Získa sa 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^+).

Príklad 19

5-{2-butoxy-5-[3-(4-etyl-1-piperaziny)propanoyl]-3-pyridyl}-3-etyl-2-(2-metoxetyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-7-on

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v príklade 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^+).

Príklad 20

5-(2-butoxy-5-jód-3-pyridyl)-3-etyl-1-(2-metoxetyl)-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí zo zlúčeniny z preparatívneho postupu 15 spôsobom popísaným v príklade 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^+).

Príklad 20a (preparatívny)

5-(2-butoxy-5-trimetylsilyletynyl-3-pyridyl)-3-etyl-1-(2-metoxetyl)-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí zo zlúčeniny z príkladu 20 spôsobom popísaným v príklade 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^+).

Príklad 20b

5-(2-butoxy-5-etynyl-3-pyridyl)-3-etyl-1-(2-metoxetyl)-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v príklade 15 za použitia titulnej zlúčeniny z príkladu 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^+).

Príklad 21

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

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v príklade 16 za použitia titulnej zlúčeniny z príkladu 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^+).

Príklad 22

5-(5-jód-2-izobutoxy-3-pyridyl)-2-metyl-3-propyl-
2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v príklade 1 za použitia titulnej zlúčeniny z príkladu 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), 4,30 (d, 2H), 8,40 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 10,70 (s, 1H).
LRMS (TSP) 468,1 (MH^+).

Príklad 23

Metyl-6-izobutoxy-5-(2-metyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-
2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)nikotínát

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v príklade 2 za použitia titulnej zlúčeniny z príkladu 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^+).

Príklad 24

6-izobutoxy-5-(2-metyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)nikotínová kyselina

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v príklade 3 za použitia titulnej zlúčeniny z príkladu 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 (s, 1H).

LRMS (TSP) 386,1 (MH^+).

Príklad 25

5-[5-(4,4-dimetyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-yl)-2-izobutoxy-3-pyridyl]-2-metyl-3-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

6-izobutoxy-5-(2-metyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)nikotínová kyselina (z príkladu 24) (200 mg, 0,52 mmol) sa rozpustí v dichlórmetáne. K dichlórmetánovému roztoku sa pridá oxalylchlorid (0,18 ml, 2,8 mmol) a potom 1 kvapka N,N-dimetylformamidu. Vzniklá zmes sa 2 hodiny mieša, potom sa z nej za zníženého tlaku odstráni rozpúšťadlo, azeotropickou destiláciou s ďalšou dávkou dichlórmetánu. Dichlórmetánový roztok chloridu kyseliny sa pridá k roztoku 2-amino-2-metyl-1-propanolu (0,05 ml, 0,52 mmol) a diizopropyletylamínu (0,09 ml, 0,62 mmol) v dichlórmetáne. Vzniklá zmes sa 2 hodiny mieša, potom zriedi dichlórmetánom a premyje 1M roztokom kyseliny citrónovej a potom vodným chloridom sodným. Organická fáza sa vysuší síranom horečnatým a skoncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustí v dichlórmetáne a k dichlórmetánovému roztoku sa pridá

tionylchlorid (0,05 ml, 0,62 mmol). Po 2 hodinách sa roztok premyje vodou a roztokom hydrogénuhličitanu sodného. Organická fáza sa vysuší a skoncentruje. Surový zvyšok sa prečistí okamihovou chromatografiou na stĺpci za použitia 50 % etylacetátu v pentáne ako elučné činidlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise.

^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^+).

Príklad 26

6-izobutoxy-N,N-dimetyl-5-(2-metyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)nikotínamid

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v príklade 5 za použitia titulnej zlúčeniny z príkladu 24.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 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^+).

Príklad 27

5-(5-etynyl-2-izobutoxy-3-pyridyl)-2-metyl-3-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

5-(5-jód-2-izobutoxy-3-pyridyl)-2-metyl-3-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (z príkladu 22) (3 g, 6,42 mmol), trimetylsilylacetylén (4,5 ml, 32,1 mmol), jodid

meďný (37 g, 0,19 mmol) a chlorid bis(trifenylfosfín)paladnatý (13,5 mg, 0,19 mmol) sa 16 hodín pri 40° C pod atmosférou dusíku miešajú v zmesi acetonitrilu (50 ml) a trietylamínu (50 ml). Zo vzniklej zmesi sa odparí rozpúšťadlo a surová zmes sa rozdelí medzi 3 % roztok hydrogénuhličitanu sodného a etylacetát. Organická fáza sa skoncentruje a rozpustí v acetonitrilu. K acetonitrilovému roztoku sa pridá tetraetylamoniumfluorid (1,27 g, 8,52 mmol). Vzniklá zmes sa 1,5 hodiny mieša za izbovej teploty, pridá sa k nej ďalší tetraetylamoniumfluorid a v miešaní sa pokračuje ešte 1,5 hodiny. Organická fáza sa odparí a surová zmes sa rozdelí medzi 3 % roztok hydrogenuhličitanu sodného a etylacetát. Organická vrstva sa vysuší síranom horečnatým a skoncentruje. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme béžovej pevnej 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 etylacetát/pentán) : R_f = 0,25

Príklad 28

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

5-(5-etynyl-2-izobutoxy-3-pyridyl)-2-metyl-3-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (z príkladu 27) (200 mg, 0,54 mmol) a trimetylsilylazid (630 mg, 5,4 mmol) sa v uzavretej nádobe 14 hodín miešajú pri 170° C. Potom sa reakčná zmes ochladí a rozdelí medzi etylacetát a nasýtený roztok hydrogenuhličitanu sodného. Hnedá zrazenina sa odfiltruje a oddelia sa 2 fáze. Organická fáza sa premyje roztokom hydrogenuhličitanu sodného a roztokom chloridu sodného, vysuší

síranom horečnatým a skoncentruje. Zvyšok sa spojí so skôr odfiltrovanou zrazeninou a prečistí okamihovou chromatografiou na stĺpci za použitia elučného gradientu dichlórmetán až 5 % metanol v dichlórmetáne. Získa sa 109 mg bielej pevnej 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^+).

Príklad 29

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

5-(5-etynyl-2-izobutoxy-3-pyridyl)-2-metyl-3-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (z príkladu 27) (1 g, 2,7 mmol) a $\text{PhI}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$ (2,59 g, 6,02 mmol) sa intenzívne miešajú v zmesi dichlórmetánu, acetonitrilu a vody (45 ml, 80 : 10 : 1) pod atmosférou dusíku. Po 10 hodinách sa vzniklá zmes ochladí a zriedi dichlórmetánom. Dichlórmetánová zmes sa premyje nasýteným hydrogenuhličitanom sodným. Organická vrstva sa vysuší síranom horečnatým a odparí. Surový produkt sa prečistí okamihovou chromatografiou na stĺpci za použitia 95 % dichlórmetánu v metanole ako elučné činidlo. Získa sa 300 mg čistého produktu a 300 mg mierne znečisteného 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 % dichlórmetán : 5 % MeOH).

Príklad 30

5-[5-(2-chlóracetyl)-2-izobutoxy-3-pyridyl]-2-metyl-
3-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

5-(5-glykoloyl-2-izobutoxy-3-pyridyl)-2-metyl- 3-propyl-
2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (z príkladu 29
(0,3 g, 0,75 mmol), trietylamín (0,14 ml, 0,98 mmol) a
metansulfonylchlorid (0,07 ml, 0,9 mmol) sa 24 hodín za izbovej
teploty miešajú v dichlórmetáne (7 ml. Potom sa reakčná zmes
zriedi etylacetátom a etylacetátová zmes sa premyje nasýteným
roztokom hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva sa vysuší
síranom horečnatým a odparí. Produkt sa prečistí okamihovou
chromatografiou na stĺpci za použitia zmesi 97 % dichlórmetánu
a 3 % metanolu ako elučné činidlo. Získa sa 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 % dichlórmetán : 3 % MeOH).

Príklad 31

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

5-[5-(2-chlóracetyl)-2-izobutoxy-3-pyridyl]-2-metyl- 3-
propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (z
príkladu 30) (100 mg, 0,24 mmol), trietylamín (0,04 ml, 0,29
mmol) a morfolín (0,023 ml, 0,26 mmol) sa 16 hodín pod
atmosférou dusíku miešajú v dichlórmetáne (3 ml). Vzniklá zmes
sa naleje do etylacetátu a etylacetátová zmes sa premyje
nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva
sa vysuší síranom horečnatým a skoncentruje. Produkt sa

prečistí okamihovou chromatografiou na stĺpci za použitia zmesi 97 % dichlórmetánu a 3 % metanolu ako elučné činidlo. Získa sa 80 mg produktu vo forme béžovej peny.

^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 % dichlórmetán : 3 % MeOH).

Príklad 32

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

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v príklade 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 % dichlórmetán : 10 % metanol, 1 % amoniak).

Príklad 33

5-(2-butoxy-5-glykoloyl-3-pyridyl)-3-etyl-2-(2-metoxetyl)-
2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v príklade 29 za použitia zlúčeniny z príkladu 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^+).

Príklad 34

5-[2-butoxy-5-(4-morfolinylacetyl)-3-pyridyl]-3-etyl-2-(2-metoxyetyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Trifenylfosfín (110 mg, 0,42 mmol) v dichlórmetáne (1 ml) sa pomaly pridá k chladenému roztoku ľadom 5-(2-butoxy-5-glykooyl-3-pyridyl)-3-etyl-2-(2-metoxyetyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-onu (z príkladu 33) (150 mg, 0,35 mmol) a tetrabrómmetánu (140 mg, 0,42 mmol) v dichlórmetáne (3 ml). Vzniklý roztok sa nechá zahriať na izbovú teplotu a po 2 hodinách sa pridá ďalší tetrabrómmetán (25 mg, 0,075 mmol) a trifenylfosfín. Zmes sa mieša ďalšie 2 hodiny a potom skoncentruje. Produkt sa prečistí okamihovou chromatografiou na stĺpci za použitia elučného gradientu etylacetát : pentán 10 : 90 až 70 : 30. Získa sa 5-[2-butoxy-5-(2-brómacetyl)-3-pyridyl]-3-etyl-2-(2-metoxyetyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on, ktorý sa použije bez ďalšieho prečistenia (je mierne znečistený trifenylfosfinoxidom).

5-[2-butoxy-5-(2-brómacetyl)-3-pyridyl]-3-etyl-2-(2-metoxyetyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (205 mg, 0,42 mmol) sa rozpustí v dichlórmetáne. Vzniklý roztok sa ochladí na 0°C a pridá sa k nemu morfolín (54 mg, 0,62 mmol) a trietylamín (84 mg, 0,83 mmol). Vzniklá zmes sa nechá zahriať na izbovú teplotu, 2 hodiny mieša a odparí sa z nej

rozpúšťadlo. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte. Etylacetátový roztok sa premyje vodou (2 x), nasýteným hydrogenuhlíčitanom sodným (2 x) a vodným chloridom sodným, vysuší síranom horečnatým a skoncentruje. Zvyšok sa prečistí okamihovou chromatografiou na stĺpci za použitia elučného gradientu 20 % etylacetát/pentán : 100 % etylacetát : 3 % metanol/etylacetát. Získa sa 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^+).

Príklad 35

6-butoxy-5[3-etyl-2-(2-metoxetyl)-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]nikotinonitril

Kyanid meďný (35 mg, 0,39 mmol) sa zmieša s titulnou zlúčeninou z príkladu 1 (130 mg, 0,26 mmol) v N-metylpyrolidínonu (3 ml). Výsledný roztok sa pod atmosférou dusíku 14 hodín zohrieva na 150° C. Reakčná zmes sa ochladí a rozdelí medzi etylacetát a vodu a pridá sa k nej koncentrovaný hydroxid amonný. Organická vrstva sa oddelí, premyje ďalším roztokom amoniaku a roztokom chloridu sodného, vysuší síranom horečnatým, prefiltruje a filtrát sa skoncentruje na hnedú pevnú 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^+).

Príklad 36

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

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v príklade 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^+).

Príklad 37 (preparatívny)

6-izobutoxy-5-(2-metyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)3-pyridinkarbotioamid

Voda (2 kvapky) sa pridá k miešanej suspenzii 6-izobutoxy-5-(2-metyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)nikotinonitrilu (z príkladu 36) (150 mg, 0,41 mmol) v $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{S})\text{SH}$ (0,5 ml). Vzniklá zmes sa mieša za izbovej teploty a k nej sa pridá ďalší $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{S})\text{SH}$ (0,5 ml) a dichlórmetán (5 ml) na uľahčenie miešania. Po 14 hodinách sa reakčná zmes zriedi dichlórmetánom a premyje nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného. Po filtrácii a oddelení fáz sa organická fáza premyje nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a roztokom chloridu sodného, vysuší síranom horečnatým a skoncentruje. Produkt sa prečistí okamihovou chromatografiou na stĺpci za použitia elučného gradientu 100 % dichlórmetán až 96 % dichlórmetán v metanole). Získa sa 80 mg produktu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 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^+).

Príklad 38

5-[2-izobutoxy-5-(4-metyl-1,3-tiazol-2-yl)-3-pyridyl]-
2-metyl-3-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

6-izobutoxy-5-(2-metyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)3-pyridinkarbotioamid (z príkladu 37) (77 mg, 0,19 mmol) a chlóracetón (36 mg, 0,38 mmol) sa v etanole (5 ml) 14 hodín zohrievajú ku spätnému toku. Reakčná zmes sa potom ochladí a skoncentruje. Zvyšok sa prečistí okamihovou chromatografiou na stĺpci za použitia elučného gradientu 100 % dichlórmetán : 3 % metanol v dichlórmetáne. Získa sa 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^+).

Príklad 39 (preparatívny)

N-hydroxy-6-izobutoxy-5-(2-metyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-
2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-3-pyridinkarboximidamid

Ter-butoxid draselný (61 mg, 0,54 mmol) sa pridá k miešanej suspenzii hydrochloridu hydroxylamínu (38 mg, 0,54

mmol) v 2-metyl-1-propanolu (5 ml). Po 2 až 3 minútach sa ku vzniklej zmesi pridá 6-izobutoxy-5-(2-metyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)nikotinonitril (z príkladu 36) (200 mg, 0,54 mmol). Reakčná zmes sa 5 hodín zohrieva ku spätnému toku, pridá sa k nej ďalší 1 ekvivalent terc-butoxidu draselného a hydrochloridu hydroxylamínu. V refluxovaní sa pokračuje po dobu 14 hodín. Potom sa reakčná zmes ochladí a skoncentruje. Zvyšok sa triture s dichlórmetánom, pevná látka sa odfiltruje a premyje ďalším dichlórmetánom. Filtrát sa odparí a zvyšok sa prečistí okamihovou chromatografiou na stĺpci za použitia zmesi etylacetátu a 2 % amoniaku ako elučné činidlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej 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^+).

Príklad 40 (preparatívny)

5-(5-[[[acetyloxy]imino](amino)metyl]-2-izobutoxy-3-pyridyl]-2-metyl-3-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

N-hydroxy-6-izobutoxy-5-(2-metyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)3-pyridinkarboximidamid (z príkladu 39) (65 mg, 0,16 mmol), N,N-dimetylaminopyridín (24 mg, 0,20 mmol), kyselina octová (9,7 mg, 0,16 mmol) a hydrochlorid 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidu (37,5 mg, 0,20 mmol) sa 14 hodín miešajú v dioxáne. Zo vzniklej zmesi sa za zníženého tlaku odstráni rozpúšťadlo a zvyšok sa prečistí okamihovou chromatografiou na stĺpci za použitia 90 % dichlórmetánu v metanole ako elučné činidlo. Získa sa produkt (58 mg) vo forme bielej pevnej 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^+).

Príklad 41

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

5-(5-[[{(acetyloxy)imino](amino)metyl]-2-izobutoxy-3-pyridyl)-2-metyl-3-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (z príkladu 40) (55 mg, 0,13 mmol) sa 3 hodiny zohrieva na 190°C . Po ochladení sa oxadiazol prečistí okamihovou chromatografiou na stĺpci za použitia zmesi dichlórmétanu a metanolu v pomere 50 : 1 ako elučné činidlo. Získa sa 21 mg žltej pevnej 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^+).

Príklad 42

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

5-(5-jód-2-izobutoxy-3-pyridyl)-2-metyl-3-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (z príkladu 22) (200 mg, 0,42 mmol) a N'-hydroxyetanimidamid (EP 795 328 (95 mg, 1,28 mmol) suspendujú v toluéne (4 ml). Ku vzniklej suspenzii

sa pridá trietylamín (86 mg, 0,85 mmol) a chlorid bis(trifenylfosfín)paládnatý (15 mg, 0,02 mmol). Zmes sa umiestni do olejového kúpeľa vopred zohriateho na 95° C pod atmosférou oxidu uhoľnatého. Po 4 hodinách sa k reakčnej zmesi pridá ďalšia dávka acetamidoxidu (50 mg), trietylamínu (43 mg) a chloridu bis(trifenylfosfín)paládnateho (15 mg). Reakčná zmes sa 14 hodín mieša pri 95° C, potom ochladí a zriedi etylacetátom. Etylacetátová zmes sa premyje vodou a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom horečnatým, prefiltruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa prečistí okamihovou chromatografiou na stĺpci za použitia elučného gradientu dichlórmetán až 1 % metanol v dichlórmetáne. Získa sa 70 mg produktu.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 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⁺).

Príklad 43

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

5-[izobutoxy-5-kyano-3-pyridyl]-2-metyl-3-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (z príkladu 36) (200 mg, 0,55 mmol), trimetylsilylazid (0,069 ml, 0,54 mmol) a dibutylcínoxid (54 mg, 0,22 mmol) sa v toluéne (10 ml) 14 hodín zohrievajú na 80° C. Reakčná zmes sa potom prevedie do uzavretej nádoby obloženej PTFE, pridá sa k nej ďalší trimetylsilylazid (0,069 ml) a v zohrievaní na 80° C sa pokračuje ďalších 5 hodín. Potom sa reakčná zmes ochladí, prefiltruje a filtrát sa zriedi pentánom. Vyzráža sa ďalšia pevná látka, ktorá sa spojí s predtým oddelenou zrazeninou a

podrobí sa okamihovej chromatografii na stĺpci za použitia zmesi dichlórmetánu, metanolu a amoniaku v pomere 5 : 1 : 0,1 ako elučné činidlo. Získa sa 144 mg produktu.

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

LRMS (ES) : 410,1 (MH^+).

Príklad 44

5-(2-butoxy-5-jód-3-pyridyl)-2-[2-(dimetylamino)etyl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

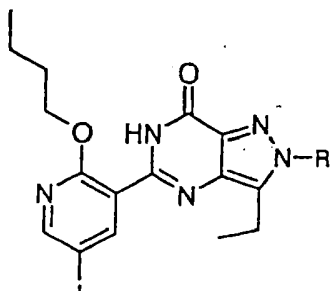
Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v príklade 1 zo zlúčeniny z preparatívneho postupu 17.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 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).

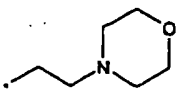
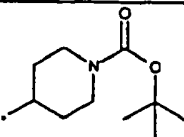
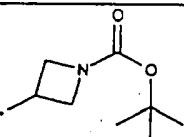
LRMS (TSP) : 511,3 (MH^+).

Príklady 44a až 44c

Zlúčeniny všeobecného vzorca



sa vyrobia z vhodných pyrazolokarboxamidov spôsobom popísaným v príklade 44.

Prí- 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).

Príklad 45 (preparatívny)

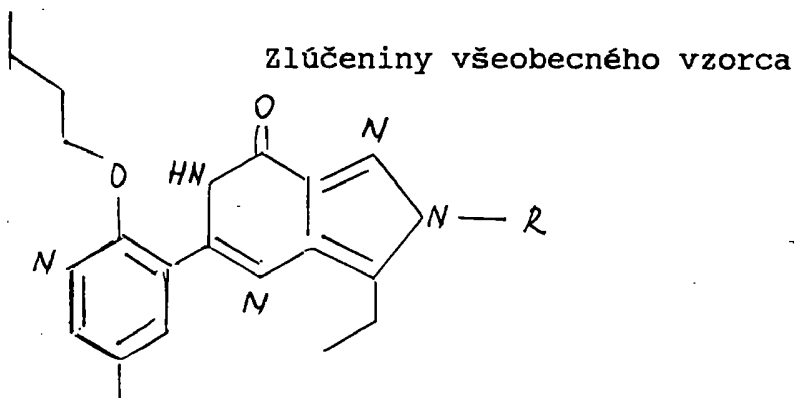
5-(2-butoxy-5-trimetylsilyletynyl-3-pyridyl)-2-[2-(dimetyl-
amino)etyl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Clorid bis(trifenylfosfín)paládnatý (11,2 mg, 0,016 mmol) a jodid meďný (3 mg, 0,016 mmol) sa pridajú k miešanej suspenzii 5-(2-butoxy-5-jód-3-pyridyl)-2-[2-(dimetyl-amino)etyl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-onu (z príkladu 44) (330 mg, 0,647 mmol) v trietylamíne (8 ml) a acetonitrilu (2 ml) za izbovej teploty pod atmosférou dusíku. Reakčná zmes sa 3 hodiny zahrieva na 60° C, ochladí a extrahuje z chloridu sodného dichlórmetánom (2 x 100 ml). Organické vrstvy sa vysušia síranom horečnatým a skoncentrujú. Žltý pevný zvyšok sa prečistí okamihovou chromatografiou na stĺpci za použitia zmesi 5 % metanolu/95 % dichlórmetánu ako elučné činidlo. Získa sa produkt vo forme svetlo hnedého oleja (290 mg, 93 %).

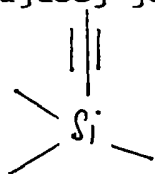
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 0,30 (s, 9H), 1,00 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,90 (t, 2H), 3,05 (q, 2H), 4,40 (t, 2H), 4,60 (t, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 10,70 (s, 1H).

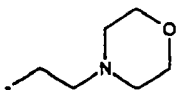
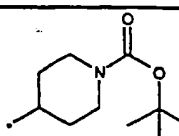
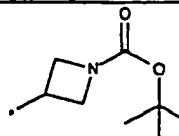
LRMS (TSP) : 481,3 (MH⁺).

Príklady 45a až 45c



sa vyrobia spôsobom popísaným v príklade 45 z vhodnej zlúčeniny obsahujúcej jód.



Príklad	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).

Príklad 46

5-(2-butoxy-5-etynyl-3-pyridyl)-2-[2-(dimetylamino)etyl]- 3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

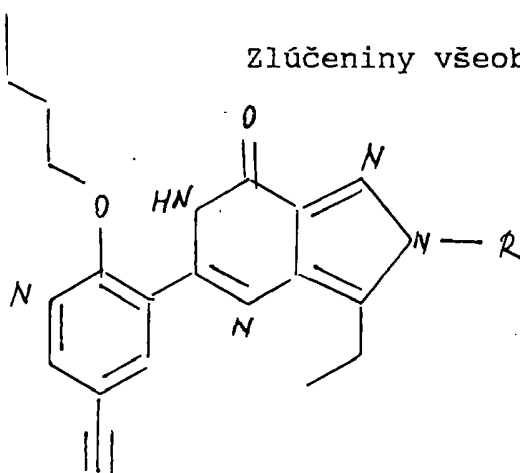
Fluorid draselný (72,5 mg, 1,25 mmol) sa za izbovej teploty pridá k miešanému roztoku 5-(2-butoxy-5-trimetylsilyl-etynyl-3-pyridyl)-2-[2-(dimetylamino)etyl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-onu (z príkladu 45) (300 mg, 0,625 mmol) v N,N-dimetylformamidu (10 ml) a vode (2 ml). Po 2 hodinách sa reakčná zmes naleje do vodného chloridu sodného a extrahuje etylacetátom (2 x 100 ml). Organické vrstvy sa vysušia síranom horečnatým a skoncentrujú. Získa sa produkt (285 mg) vo forme svetlo hnedého oleja.

^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).

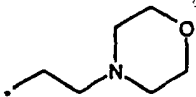
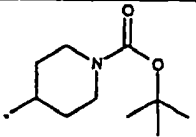
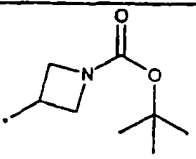
LRMS (ES) : 409 (MH^+).

Príklady 46a až 46c

Zlúčeniny všeobecného vzorca



sa vyrobia spôsobom popísaným v príklade 46 z vhodných trimetylsilylových zlúčenín.

Príklad	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).

Príklad 47

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

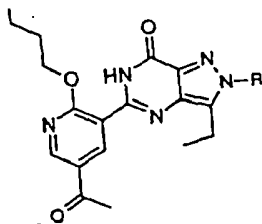
1M kyselina sírová (1 ml) sa za izbovej teploty pridá k miešanému roztoku 5-(2-butoxy-5-etynyl-3-pyridyl)-2-[2-(dimetylamino)etyl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (z príkladu 46) (280 mg, 0,69 mmol) v acetóne (8 ml). Ku vzniklej zmesi sa pridá síran meďnatý (40 mg, 0,14 mmol). Reakčná zmes sa 5 hodín zohrieva ku spätnému toku, ochladí a zriedi metanolom (10 ml). Metanolicná zmes sa prefiltruje a filtrát sa premyje ďalším metanolom. Rozpúšťadlo sa odparí za zníženého tlaku a zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát (100 ml) a nasýtený roztok hydrogenuhličitanu sodného (100 ml). Vodná vrstva sa premyje ďalšími 100 ml etylacetátu. Spojené organické vrstvy sa vysušia síranom horečnatým a skoncentrujú. Zvyšok sa prečistí okamihovou chromatografiou na stĺpci za použitia 95 % dichlórmetánu v metanole ako elučné činidlo. Získa sa produkt vo forme krémovo sfarbenej pevnej 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^+).

Príklady 47a až 47c

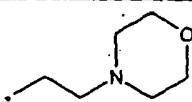
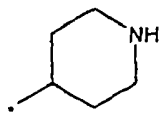
Zlúčeniny všeobecného vzorca

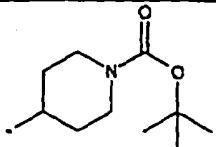
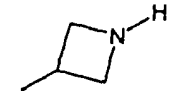


sa vyrobia spôsobom popísaným v príklade 47 z vhodných acetylenových zlúčenín.

* Hydrolýza za kyselých podmienok, ktoru sa acetylén hydrolyzuje na acetyl (ako v príklade 47) vedie ku vzniku ako titulnej zlúčeniny z príkladu 49, tak zlúčeniny z príkladu 50, prostredníctvom hydrolýzy terc-butylkarbamátovej funkčnej skupiny za reakčných podmienok.

** Hydrolýza za kyselých podmienok, ktorou sa acetylén hydrolyzuje na acetyl (ako v príklade 47) sa nechá prebiehať po dlhšiu dobu, aby sa uľahčila celková hydrolýza terc-butylkarbamátovej funkčnej skupiny za reakčných podmienok.

Příklad	R	LRMS (MH) ⁺	¹ H 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).

Príklad 51

5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridyl)-3-etyl-2-(1-metyl-4-piperidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridyl)-3-etyl-2-(4-piperidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (z príkladu 49) (100 mg, 0,23 mmol) sa rozpustí v dichlórmetáne (10 ml). Ku vzniklému roztoku sa pridá formaldehyd (27 mg, 0,01 ml, 37 až 41 % roztok). Vzniklá zmes sa 30 minút mieša a pridá sa k nej triacetoxyborhydrid sodný (108 mg, 0,51 mmol). V miešaní sa pokračuje ďalších 14 hodín, k zmesi sa pridá ďalší formaldehyd (0,01 ml 37 až 40 % roztoku) a triacetoxyborhydrid sodný (108 mg, 0,51 mmol). Zmes stále obsahuje východziu látku, takže sa k nej pridá ďalší formaldehyd (0,01 ml 37 až 41 % roztoku) a triacetoxyborhydrid sodný (108 mg, 0,51 mmol). V miešaní sa pokračuje ďalších 18 hodín. Reakčná zmes sa zriedi dichlórmetánom, premyje roztokom hydrogénuhličitanu sodného a roztokom chloridu sodného, vysuší síranom horečnatým a skoncentruje. Zvyšok sa prečistí okamihovou chromatografiou na stĺpci za použitia zmesi dichlórmetánu, metanolu a 0,88 amoniaku v pomere 94 : 6 : 0,6 ako elučné činidlo. Získa sa produkt (41 mg) vo forme bielej pevnej 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^+).

Príklad 51a

5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridyl)-3-etyl-2-(1-metyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v príklade 51 za použitia zlúčeniny z príkladu 50a ako východzej 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^+).

Príklad 52

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

Zmes titulnej zlúčeniny z preparatívnych postupov 29 (3,85 g, 27,2 mmol) a 26 (8,26 g, 30,6 mmol) v 3-metyl-3-pentanole (80 ml) sa 2,5 hodiny zohrieva ku spätnému toku, ochladí a rozdelí medzi dichlórmetán a 2M kyselinu chlorovodíkovú. Vzniklá zrazenina sa odfiltruje, premyje vodou a dietyléterom a vysuší. Filtrát sa rozdelí a organická vrstva sa premyje 2M kyselinou chlorovodíkovou, nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, vodným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom horečnatým a odparí za zníženého tlaku. Zvyšok sa tritureuje s dietyléterom. Pevná látka sa odfiltruje a vysuší. Izolované pevné látky sa spoja. Získa sa titulná zlúčenina (6,9 g, 79 %).

^1H NMR (400 MHz, d_6 -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^+).

Nájdené : C 49,36, H 3,82, N 26,57. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_4$ vyrátané C 49,18, H 3,77, N 26,53 %.

Príklad 53

3-bróm-5-(2-etoxy-5-nitropyridin-3-yl)-2-metyl-2,6-dihydro-
7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Zmes titulnej zlúčeniny z príkladu 52 (6,9 g, 21,8 mmol), brómu (1,35 ml, 26,2 mmol) a octanu sodného (2,7 g, 32,7 mmol) v kyseline octovej (100 ml) sa 7 hodín zohrieva ku spätnému toku, nechá vychladnúť a pridá sa k nej ďalší bróm (0,35 ml, 6,8 mmol). Reakčná zmes sa ďalších 18 hodín mieša za izbovej teploty a potom skoncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa azeotropicky predestiluje s toluénom. Zvyšok sa rozdelí medzi dichlórmetán a vodu. Vzniklá zrazenina sa odfiltruje, premyje dichlórmetánom, vodou a dietyléterom a vysuší. Filtrát sa rozdelí a organická vrstva sa premyje nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom horečnatým a odparí za zníženého tlaku na žltý pevný zvyšok. Izolované pevné látky sa spoja, suspendujú v etylacetátu. Etylacetátová suspenzia sa 30 minút mieša, potom sa z nej odfiltruje pevná látka, ktorá sa vysuší. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (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) $^+$.

Nájdene : C 39,51, H 2,80, N 21,27. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrN}_5\text{O}_4$ vyrátané
C 39,63, H 2,73, N 21,36 %.

Príklad 54

3-bróm-5-(5-amino-2-etoxypyridin-3-yl)-2-metyl-2,6-dihydro-
7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Chlorid titaničitý (20,93 g, 140 ml 15 % roztoku v

kyseline chlorovodíkovej) sa pridá k roztoku 3-bróm-5-(2-etoxy-5-nitropyridin-3-yl)-2-metyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-7-onu (z príkladu 53) (7,66 g, 19,4 mmol) v kyseline octovej (100 ml). Po 2 hodinách sa kyselina octová odparí a zvyšok sa azeotropicky predestiluje s toluénom. Zvyšok sa rozdelí medzi roztok hydrogenuhlíčitanu sodného a dichlórmetán. Titaničitá soľ sa odfiltruje, aby sa uľahčilo rozdelenie na vodnú a organickú fázu. Vodná vrstva sa nasýti chloridom sodným a extrahuje dichlórmetánom. Spojené organické vrstvy sa vysušia síranom horečnatým a skoncentruje na pevný zvyšok, ktorý sa triture s etylacetátom. Získa sa 3 g čistého produktu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ = 1,40 (t, 3H), 3,80 (br s, 3H), 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) $^+$.

Príklad 55

3-bróm-5-(2-etoxy-5-jód-3-pyridyl)-2-metyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Butylnitrit (282 mg, 2,74 mmol) sa za izbovej teploty prikvapne k miešanej suspenzii titulnej zložieniny z príkladu 54 (200 mg, 0,55 mmol) v dijódmétáne (2 ml). Po 1 hodine sa reakčná zmes 2 hodiny zohrieva na 40° až 50° C, potom sa ochladí a priamo prečistí okamihovou chromatografiou na stípci za použitia elučného gradientu dichlórmetán až 98 % dichlórmetán/5 % metanol. Získa sa produkt vo forme hnedej pevnej 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) $^+$.

Príklad 56 (preparatívny)

3-bróm-5-(2-etoxy-5-trimetylsilyletynyl-3-pyridyl)-2-metyl-
2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v
príklade 14 za použitia zlúčeniny z príkladu 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)⁺.

Príklad 57

3-bróm-5-(2-etoxy-5-etynyl-3-pyridyl)-2-metyl-2,6-dihydro-
7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v
príklade 15 za použitia zlúčeniny z príkladu 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)⁺.

Príklad 58

5-(5-acetyl-2-etoxy-3-pyridyl)-3-bróm-2-metyl-2,6-dihydro-
7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Zmes 3-bróm-5-(2-etoxy-5-etynyl-3-pyridyl)-2-metyl-2,6-
dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-onu (z príkladu 57) (750

mg, 2 mmol), 1M kyseliny sírovej (2 ml) a síranu ortuťnatého (50 mg, 0,17 mmol) v acetóne (25 ml) sa 10 hodín mieša za teploty spätného toku a potom 14 hodín za izbovej teploty, potom sa k nej pridá ďalšia kyselina sírová (5 ml, 1M). V refluxovaní sa 4 hodiny pokračuje. Zmes sa potom ochladí a odparí sa z nej rozpúšťadlo. Zvyšok sa rozdelí medzi dichlórmetán a vodu. Po zalkalizovaní pevným hydrogenuhlíčitonom sodným sa vyzráža biela pevná látka, ktorá sa odfiltruje, a potom sa oddelia fáze. Organická vrstva sa vysuší síranom horečnatým, skoncentruje a spojí s predtým odfiltrovanou pevnou látkou. Získa sa titulná zlúčenina vo forme ťažko rozpustnej pevnej 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)⁺.

Príklad 59

5-(5-acetyl-2-etoxy-3-pyridyl)-3-[6-(dimetylamino)-3-pyridyl]-2-metyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Uhličitan cézny (35 mg, 0,25 mmol), dihydrochlorid 6-(dimetylamino)pyridin-3-ylboronovej kyseliny (42 mg, 0,25 mmol) a 5-(5-acetyl-2-etoxy-3-pyridyl)-3-bróm-2-metyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (z príkladu 58) (50 mg, 0,13 mmol) sa suspendujú v zmesi dioxánu a vody (2 ml, 4 : 1). Reakčná zmes sa na 5 minút ponorí do olejového kúpeľa vopred zohriateho na 120° C, potom ochladí a pridá sa k nej tetrakis(trifenylfosfín)paládium(0) (14 mg, 0,012 mmol). Výsledná zmes sa 2 hodiny zohrieva ku spätnému toku, pridá sa k nej ďalší tetrakis(trifenylfosfín)paládium(0) (15 mg, 0,012 mmol) a dihydrochlorid 6-(dimetylamino)pyridin-3-ylboronovej

kyseliny (32 mg, 0,25 mmol). Reakčná zmes sa ďalších 14 hodín zohrieva ku spätnému toku, ochladí a skoncentruje. Zvyšok sa rozdelí medzi dichlórmetán a vodu a prefiltruje cez vrstvu celitu. Organická vrstva sa premyje nasýteným hydrogenuhlíčitanom sodným a vodným chloridom sodným, vysuší síranom horečnatým, prefiltruje a filtrát sa odparí. Žltý pevný zvyšok sa prečistí okamihovou chromatografiou na stĺpci za použitia elučného gradientu dichlórmetán/0,2 % amoniak až 99 % dichlórmetán/metal/0,5% amoniak. Získa sa 30 mg zlúčeniny uvedenej v nadpise. Po prečistení tritúráciou s éterom a prekryštalizovaní z izopropylalkoholu sa získa 18 mg čistého produktu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 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)⁺.

Príklad 60

5-(5-amino-2-etoxy-3-pyridyl)-2-metyl-3-propyl- 2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Terc-butoxid draselný (15,5 g, 0,14 mol) sa pridá k miešanému roztoku titulnej zlúčeniny z preparatívneho postupu 23 (12 g, 35 mmol) v terc-butanole (300 ml). Vzniklá zmes sa 39 hodín zohrieva ku spätnému toku, ochladí (reakcia ešte nie je dokončená) a za zníženého tlaku sa z nej odstráni rozpúšťadlo. Hustý zvyšok sa rozpustí vo vode. Vodný roztok sa 2M kyselinou chlorovodíkovou okyslí na pH 5 a extrahuje dichlórmetánom (3x). Organické vrstvy sa vysušia síranom horečnatým a skoncentrujú. Zvyšok sa prečistí okamihovou chromatografiou na stĺpci za použitia etylacetátu ako elučného činidla. Získa sa 1,5 g požadovaného produktu a regenerovaná východzia 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).

Príklad 61

N-[6-etoxy-5-(2-metyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-3-pyridyl]metansulfonamid

Metansulfonylchlorid (0,056 ml, 7,24 mmol) sa pridá k miešanému roztoku 5-(5-amino-2-etoxy-3-pyridyl)-2-metyl-3-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-onu (z príkladu 60) (158 mg, 0,48 mmol) v pyridíne (3 ml) 16 hodín za izbovej teploty. Výsledná zmes sa rozdelí medzi 3 % roztok hydrogenuhličitanu sodného a etylacetát. Organická vrstva sa premyje 0,5M kyselinou chlorovodíkovou a vodou, vysuší síranom horečnatým a odparí. Získa sa 0,1 g žltej pevnej 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) $^+$.

Príklad 62

N-[6-etoxy-5-(2-metyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-3-pyridyl]nikotínamid

Nikotínová kyselina (68 mg, 0,55 mmol) v dichlórmetáne (2 ml) sa pod atmosférou dusíku zmieša s oxalylchloridom (0,24 ml, 2,75 mmol). Ku vzniklej zmesi sa pridá 1 kvapka N,N-dimetylformamidu. Zo zmesi sa po 2 hodinách azeotropickou destiláciou s toluénom (2 x) odstráni rozpúšťadlo. K pevnému

zvyšku sa pridá 5-(5-amino-2-etoxy-3-pyridyl)-2-metyl-3-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (z príkladu 60) (150 mg, 0,46 mmol), dichlórmetán (5 ml) a trietylamín (0,16 ml, 1,15 mmol). Reakčná zmes sa 2 hodiny mieša a potom naleje do nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Výsledná zmes sa extrahuje etylacetátom (2x). Spojené organické vrstvy sa vysušia síranom horečnatým a skoncentrujú. Běžový polotuhý zvyšok sa prečistí okamihovou chromatografiou na stĺpci za použitia elučného gradientu 5 % metanol : dichlórmetán až 10 % metanol : dichlórmetán. Získa sa 35 mg produktu vo forme běžovej pevnej 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 % metanol : dichlórmetán) - R_f = 0,42

Príklad 63

5-(2-propoxy-5-jód-3-pyridyl)-3-etyl-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]nikotínát

Roztok titulnej zlúčeniny z preparatívneho postupu 32 (1,0 g, 2,3 mmol) v n-propanole (10 ml) a etylacetátu (0,5 ml) sa zmieša s terc-butoxidom draselným (253 mg, 2,3 mmol). Výsledná zmes sa 24 hodín zohrieva ku spätnému toku a potom odparí do sucha. Zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát a vodu, pričom dôjde k vyzrážaniu pevnej látky, ktorá sa odfiltruje. Organická fáza sa oddelí, vysuší síranom sodným, skoncentruje a zvyšok sa spojí s predtým získanou pevnou látkou. Spojené pevné látky sa premyjú etylacetátom a prekryštalujú z horúcej zmesi metanolu a dichlórmetánu. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (553 mg, 1,3 mmol).

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) : δ = 0,90 (t, 3H), 1,30 (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 : Nájdene C 42,40, H 3,69, N 16,39. Vyrátané pre C $_{15}$ H $_{16}$ N $_2$ O $_2$ C 42,37, H 3,796, N 16,47 %.

Príklad 64 a 65

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

a

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

Roztok titulnej zlúčeniny z príkladu 63 (450 mg, 1,1 mmol) v N,N-dimetylformamidu (10 ml) sa zmieša s uhličitanom céznym (345 mg, 1,1 mmol) a terc-butylbrómacetátom (156 μ l, 1,1 mmol). Vzniklá zmes sa 2 hodiny mieša za izbovej teploty a pridá sa k nej ďalší terc-butylbrómacetát (50 μ l, 0,3 mmol). reakčná zmes sa 0,5 hodiny mieša a potom zriedi vodou (75 ml). Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom (4 x 25 ml). Spojené organické extrakty sa premyjú vodným chloridom sodným (25 ml), vysušia síranom sodným a skoncentrujú. Zvyšok sa prečistí okamihovou chromatografiou na stĺpci za použitia zmesi dichlórmetánu, metanolu a 0,88 amoniaku v pomere 95 : 5 : 0,5 ako elučné činidlo. Prvý izomér eluovaný zo stĺpca je terc.-butyl-[3-etyl-5-(5-jód-2-propoxy-3-pyridyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-1-yl]acetát (príklad 64), ktorý sa prekryšťaľuje z diizopropyléteru (83 mg, 0,15 mmol).

^1H NMR (300 MHz, CDCl $_3$) : δ = 1,10 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,5 (s, 9H), 1,9-2,05 (m, 2H), 3,05 (q, 2H), 4,50 (t, 2H), 5,25 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 11,0 (br s, 1H).

LRMS (TSP) : 541 (MH) $^+$.

Analýza : Nájdené C 46,76, H 4,83, N 12,85. Vyrátané pre $C_{21}H_{26}IN_5O_4$ C 46,75, H 4,86, N 12,98 %.

Ďalší izomér, terc.butyl-[3-etyl-5-(5-jód-2-propoxy-3-pyridyl)-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl]-acetát (príklad 65) sa tiež prekryšťaľuje z diizopropyléteru (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 (MNH₄)⁺.

Analýza : Nájdené C 46,71, H 4,83, N 12,86. Vyrátané pre $C_{21}H_{26}N_5O_4I$ C 46,75, H 4,86, N 12,98 %.

Izoméry sa rozlíšia skúškami nOe.

Príklad 66

[3-etyl-5-(5-jód-2-propoxy-3-pyridyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-1-yl]octová kyselina

Titulná zlúčenina z príkladu 64 (50 mg, 0,1 mmol) sa rozpustí v trifluóroctovej kyseline (0,5 ml). Výsledný roztok sa cez noc nechá stáť za izbovej teploty, potom sa z nej odparí trifluóroctová kyselina. Živičný zvyšok sa vyberie do etylacetátu (2 ml). Vykryšťaľuje biela pevná látka, ktorá sa premyje ďalším etylacetátom. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (výťažok 63 %).

^1H NMR (400 MHz, F_3CCO_2D) : 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- pozitívny ion) 484 (MH⁺), 506 (MNa⁺).

(ES- negatívny ion) 438 (M-CO₂H), 482 (M-H).

Príklad 67

[3-etyl-5-(5-jód-2-propoxy-3-pyridyl)-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl]octová kyselina

Spôsobom popísaným v príklade 66 sa z terc.butyl-[3-etyl-5-(5-jód-2-propoxy-3-pyridyl)-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl]acetátu (zlúčeniny z príkladu 65) vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (výťažok 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- pozitívny ion) 484 (MH^+), 506 (MNa^+).

(ES- negatívny ion) 438 ($\text{M-CO}_2\text{H}$), 482 (M-H).

Príklad 68

[5-(5-acetyl-2-propoxy-3-pyridyl)-3-etyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-1-yl]octová kyselina

Produkt z príkladu 64 (100 mg, 0,19 mmol) sa pri 30° C rozpustí v acetonitrile (3 ml) a ku vzniklému roztoku sa pridá tri-o-tolylfosfín (10 mg, 0,03 mmol) octan paládnatý (3,5 mg, trietylamín (44 μl , 0,32 mmol) a butylvinyléter (51 μl , 0,39 mmol). Vzniklá zmes sa 10 hodín zahrieva ku spätnému toku, nechá ochladiť na izbovú teplotu a pridá sa k nej kyselina chlorovodíková (6M, 1,5 ml). Výsledná zmes sa 6 hodín mieša za izbovej teploty a potom sa k nej pridá voda (5 ml). Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom (3 x 5 ml). Spojené organické extrakty sa premyjú nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysušia síranom sodným a skoncentrujú. Žltý živičný zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou za použitia zmesi

dichlórmetánu, metanolu a kyseliny octovej v pomere 90 : 10 : 1 ako elučné činidlo. Produkt sa prekryšťaľuje z etylacetátu a ďalej prečistí stĺpcovou chromatografiou za použitia zmesi dichlórmetánu, metanolu a kyseliny octovej v pomere 90 : 10 : 1 ako elučné činidlo a prekryšťaľuje z etylacetátu. Získa sa biela 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- negatívny ion) 354 (M-CO₂H), 398 (M-H).

Príklad 69

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

Titulná zlúčenina z preparatívneho postupu 33 (1,0 g, 2,1 mmol) sa rozpustí v propanole (25 ml). Ku vzniklému roztoku sa pridá terc-butoxid draselný (200 mg, 1,8 mmol). Výsledná zmes sa 3,5 hodiny zohrieva ku spätnému toku a za zníženého tlaku sa z nej odstráni propanol. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou za použitia zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 99 : 1 ako elučné činidlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (0,83 g, 86 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 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- negatívny ion) 452 (M-H), (ES - pozitívny ion) 454 (MH⁺).

Analýza : Nájdene : C 44,92, H 4,36, N 15,33. Vyrátané pre C₁₇H₂₀N₅O₂ : C 45,05, H 4,45, N 15,45.

Príklad 70

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

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v
príklade 35 zo zlúčeniny z príkladu 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^+).

Príklad 71

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

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v
príklade 43 zo zlúčeniny z príkladu 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^+).

Príklad 72

Etyl-3-[5-(1-metyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo-
[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-6-propoxy-3-pyridyl]-2-propynoát

Roztok etylpropiolátu (0,2 ml, 1,9 mmol) v
tetrahydrofuráne (5 ml) sa ochladí na -65°C a pridá sa k nemu

sek-butyllítium (1,3 M v cyklohexáne, 1,5 ml, 1,9 mmol); teplota sa počas prídavku udržiava pod -65°C . Po 1 hodine sa ku vzniklej zmesi pridá roztok chloridu zinočnatého v tetrahydrofuráne (0,5M, 12 ml, 5,7 mmol). Výsledná zmes sa nechá zohriať na izbovú teplotu, 0,5 hodiny mieša, ochladí v ľadovom kúpeli a pridá sa k nej produkt z príkladu 69 (430 mg, 0,95 mmol) v tetrahydrofuráne (5 ml) spolu s chloridom bis(trifenylfosfín)paladnatým (35 mg) v tetrahydrofuráne (2 ml). Reakčná zmes sa 2 hodiny zohrieva na 50°C , pridá sa k nej ďalší chlorid bis(trifenylfosfín)paladnatý (35 mg) a v zohrievaní sa pokračuje ďalšie 3 hodiny. Zmes sa potom ochladí a pridá sa k nej voda (5 ml) a dietyléter (5 ml). Získaná zmes sa prefiltruje cez celit a vodná fáza sa extrahuje dietyléterom (3 x 15 ml). Spojené organické fázy sa premyjú vodným roztokom chloridu sodného (15 ml), vysušia síranom horečnatým a skoncentrujú. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou za použitia zmesi etylacetátu a pentánu v pomere 1 : 4 ako elučné činidlo. Po kryštalizácii z diizopropyléteru sa získa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme svetlo žltej pevnej 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 : Nájdene : C 61,84, H 5,89, N 16,33. Vyrátané pre $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$: C 61,74, H 6,01, N 16,36 %.

Príklad 73

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

Suspensia titulnej zlúčeniny z príkladu 72 (110 mg, 0,3 mmol) v etanole (10 ml) sa pridá k hydrochloridu hydroxylamínu (54 mg, 0,8 mmol) vo vodnom hydroxide sodnom (0,26M, 1 ml). Vzniklý roztok sa 16 hodín zohrieva na 30° C, potom sa z neho za zníženého tlaku odstráni etanol. Ku zvyšku sa pridá voda a vodný roztok sa koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou okyslí na pH 2 a extrahuje etylacetátom (3 x 20 ml). Spojené organické extrakty sa premyjú vodným chloridom sodným (20 ml), vysušia síranom horečnatým a skoncentrujú za zníženého tlaku. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou za použitia elučného gradientu etylacetát : pentán 90 : 10. Produkt sa vykryštaluje z metanolu. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (35 mg, 0,1 mmol) o teplote topenia 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 : Nájdene : C 58,41, H 5,41, N 20,31. Vyrátané pre C₂₂H₂₂N₆O₄ : C 58,53, H 5,40, N 20,48 %.

Príklad 74

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

a

Príklad 74a

Benzyl-5-(1-metyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo-
[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-6-propoxy-3-pyridylkarbamát

Titulná zlúčenina z príkladu 36 (3,0 g, 6,1 mmol) a hexametyldisilazid draselný - (1,97 g, 12,2 mmol) v terc-butanole (200 ml) sa 2 hodiny zohrievajú na 80° C. Vzniklá zmes sa nechá vychladnúť a skoncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte (150 ml) a etylacetátový roztok sa premyje vodou (75 ml) a vodným chloridom sodným (50 ml), vysuší síranom horečnatým a prečistí stĺpcovou chromatografiou za použitia elučného gradientu etylacetát : pentán 20 : 80 až 50 : 50. Izolujú sa dve zložky. Lipofílnejšia zložka ($R_f = 0,75$ v zmesi etylacetátu a pentánu v pomere 1 : 1) je benzyl-5-(1-metyl-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 polárnejšia zložka ($R_f = 0,5$ v zmesi etylacetátu a pentánu v pomere 1 : 1) je titulná zlúčenina (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^+).

Príklad 75

{[5-(1-metyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo-[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-6-propoxy-3-pyridyl]amino}octová kyselina

Roztok brómacetátu sodného (48 mg, 0,33 mmol) vo vode (1 ml) sa pridá k titulnej zlúčenine z príkladu 74 (100 mg, 0,3 mmol). Vzniklá zmes sa 5 dní zohrieva ku spätnému toku, pridá sa k nej ďalší alikvot brómacetátu sodného (48 mg, 0,33 mmol) a v zohrievaní sa pokračuje ďalší deň. Zmes sa potom ochladí a extrahuje etylacetátom (3 x 2,5 ml). Spojené extrakty sa vysušia síranom horečnatým a prečistia stĺpcovou chromatografiou za použitia zmesi dichlórmetánu, metanolu a

kyseliny octovej v pomere 390 : 10 : 1 ako elučné činidlo. Po triturácii s diizopropyléterom sa získa žltá 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 - negatívny ion) : 399 (M-H).

Analýza : Nájdené : C 56,61, H 5,98, N 20,43. Vyrátané pre $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_4 + 0,2 \text{H}_2\text{O}$: C 56,48, H 6,09, N 20,80 %.

Príklad 76

N-[5-(1-metyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo-[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-6-propoxy-3-pyridyl]-N-(metylsulfonyl)-metansulfonamid

Metansulfonylchlorid (0,02 ml, 0,3 mmol) sa pridá k roztoku titulnej zlúčeniny z príkladu 74 (100 mg, 0,3 mmol) a trietylamínu (0,08 ml, 0,6 mmol) v dichlórmetáne (5 ml). Reakčná zmes a 6 hodín mieša za izbovej teploty a potom zriedi dichlórmetánom (5 ml). Dichlórmetánová zmes sa premyje vodou (5 ml) a vodným chloridom sodným (5 ml), vysuší síranom horečnatým a skoncentruje. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou za použitia elučného gradientu etylacetát : pentán 30 : 70 až 50 : 50. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej 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 (t, 3H), 4,6 (t, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 10,9 (br s, 1H).

LRMS (TSP) : 499 (MH^+).

Analýza : Nájdené : C 45,58, H 5,16, N 16,67. Vyrátané pre $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_3$: C 45,77, H 5,26, N 16,86 %.

Príklad 77

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

Titulná zlúčenina z príkladu 76 (56 mg, 0,1 mmol) sa rozpustí v propanole (1,4 ml) a vodnom roztoku hydroxidu draselného (1M, 0,14 ml). Vzniklá zmes sa 2,5 hodiny zohrieva na 45° C a potom skoncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa zriedi vodou (2 ml). Vodná zmes sa koncentovanou kyselinou chlorovodíkovou okyseli na pH 2 až 3, pričom vznikne zrazenina, ktorá sa odfiltruje, premyje vodou a dietyléterom a vysuší. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme špinavo bielej pevnej látky (26 mg, 0,06 mmol).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 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), 4,45 (t, 2H), 6,25 (br s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,65 (d, d 1H), 11 (br s, 1H).

LRMS (ES - negatívny ion) : 419 (M-H).

Príklad 78

Metyl-3-{[5-(1-metyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo-[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-6-propoxy-3-pyridyl]amino}-3-oxopropanoát

Metylmalonylchlorid (31 μ l, 0,3 mmol) sa prikvapne k miešanému roztoku titulnej zlúčeniny z príkladu 74 (100 mg, 0,3 mmol) a trietylamínu (0,08 ml, 0,6 mmol) v dichlórmetáne (5 ml). Reakčná zmes sa 24 hodín mieša za izbovej teploty, zriedi dichlórmetánom (5 ml), premyje vodou (2 x 2,5 ml), vysuší síranom horečnatým a skoncentruje. Oranžovohnedý pevný zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou za použitia etylacetátu ako elučné činidlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej 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- pozitívny ion) 443 (MH^+).

Analýza : Nájsené : C 56,88, H 5,87, N 18,74. Vyrátané pre $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_5$: C 57,00, H 5,92, N 18,70 %.

Príklad 79

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

Hydroxid sodný (2M vodný roztok, 1 ml) sa pridá k roztoku titulnej zlúčeniny z príkladu 78 (79 mg, 0,18 mmol) v metanole (10 ml). Výsledná zmes sa 19 hodín mieša za izbovej teploty a skoncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustí vo vode (20 ml). Vodný roztok sa premyje dichlórmétánom (20 ml). Vodná fáza sa 2M kyselinou chlorovodíkovou okyslí na pH 2 až 3 a vzniklá zrazenina sa odfiltruje a vysuší. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (58 mg, 0,14 mmol) o teplote topenia 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 - negatívny ion) 427 (M-H).

Analýza : Nájsené : C 54,32, H 5,47, N 18,86. Vyrátané pre $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_5 \cdot 0,75 \text{H}_2\text{O}$: C 54,35, H 5,82, N 19,02 %.

Príklad 80

([5-(1-metyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo-[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-6-propoxy-3-pyridyl]amino)sulfonyl)octová kyselina

Chlórsulfonylchlorid (878 mg, 4,6 mmol) v acetonitrile (10 ml) sa zmieša s vodou (0,08 ml, 4,6 mmol). Vodná zmes sa 10 minút mieša za izbovej teploty a skoncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustí v dichlórmetáne (10 ml). 1,17 ml tohoto roztoku sa prikvapne k miešanému roztoku titulnej zlúčeniny z príkladu 74 (200 mg, 0,6 mmol) a trietylamínu (0,16 ml, 1,2 mmol) v dichlórmetáne (10 ml). Po 14 hodinách sa reakčná zmes extrahuje vodným hydroxidom sodným (2M, 2 x 10 ml). Spojené vodné extrakty sa koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou okyselia na pH 3 a extrahujú dichlórmetánom (3 x 10 ml). Spojené organické extrakty sa vysušia síranom horečnatým a skoncentrujú za zníženého tlaku. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou za použitia elučného gradientu dichlórmetán : metanol 95 : 5 až 80 : 20. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme krémovo zfarbenej pevnej 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 - negatívny ion) 463 (M-H).

Analýza : Nájdene : C 54,32, H 5,47, N 18,86. Vyrátané pre $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_5 \cdot 0,75 \text{H}_2\text{O}$: C 54,35, H 5,82, N 19,02 %.

Príklad 81

1-metyl-5-(5-{4-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-1-piperaziny]-2-propoxy-3-pyridyl)-3-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo-[4,3-d]pyrimidin-7-on

N,N-bis(2-chlóretyl)-4-metylbenzensulfonamid (86 mg, 0,3 mmol) sa pridá k miešanej suspenzii titulnej zlúčeniny z príkladu 74 (100 mg, 0,3 mmol) v N,N-diizopropyletylamínu (0,5 ml). Vzniklá zmes sa zohrieva ku spätnému toku a po 3 až 6

hodinách sa k nej pridajú ďalšie dve dávky N,N-bis(2-chlóretyl)-4-metylbenzensulfonamidu (vždy 86 mg, 0,3 mmol). Po celkom 21 hodinách sa reakčná zmes nechá vychladnúť na izbovú teplotu a zriedi etylacetátom (2,5 ml). Etylacetátová zmes sa prečistí stĺpcovou chromatografiou (vopred naadsorbovaná) za použitia elučného gradientu etylacetát : pentán 20 : 80 až 30 : 70. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme žltej pevnej 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 - negatívny ion) 564 (M-H).

Príklad 82

Metyl-([5-(1-metyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo-[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-6-propoxy-3-pyridyl]amino)acetát

Titulná zlúčenina z príkladu 74 (200 mg, 0,6 mmol) a metylbrómacetát (50 μl , 0,58 mmol) sa rozpustí v N,N-diizopropylamíne (2 ml). Výsledná zmes sa 20 hodín zohrieva ku spätnému toku, ochladí, vopred naadsorbuje na silikagéli a prečistí stĺpcovou chromatografiou za použitia zmesi etylacetátu a pentánu v pomere 50 : 50 ako elučné činidlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme špinavo bielej látky (139 mg, 0,34 mmol) o teplote topenia 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 - negatívny ion) 413 (M-H).

Analýza : Nájdene : C 57,86, H 6,32, N 20,21. Vyrátané pre $C_{20}H_{26}N_6O_4$: C 57,96, H 6,32, N 20,28 %.

Príklad 83

Metyl-2-([5-(1-metyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo-[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-6-propoxy-3-pyridyl]amino)propanoát

Titulná zlúčenina z príkladu 79 (300 mg, 0,9 mmol) a metyl-2-brómpropionát (98 μ l, 0,9 mmol) sa rozpustí v N,N-diizopropyletylamínu (3 ml). Vzniklá zmes sa 14 hodín mieša za izbovej teploty, pridá sa k nej ďalší metyl-2-brómpropionát (24 μ l, 0,2 mmol) a v refluxovaní sa pokračuje ešte 6 hodín. Ochladená reakčná zmes sa skoncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou (vopred naadsorbovaný) za použitia zmesi etylacetátu a pentánu v pomere 3 : 10 ako elučné činidlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (258 mg, 0,6 mmol) o teplote topenia 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 - negatívny ion) 427 (M-H).

Analýza : Nájdene : C 58,77, H 6,62, N 19,13. Vyrátané pre $C_{21}H_{28}N_6O_4$. 0,1 EtOAc : C 58,78, H 6,64, N 19,22 %.

Príklad 84

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

Titulná zlúčenina z príkladu 83 v metanole (5 ml) sa zmieša s roztokom hydroxidu sodného (64 mg, 1,6 mmol) vo vode (2 ml). Reakčná zmes sa 14 hodín mieša za izbovej teploty a potom skoncentruje za zníženého tlaku. Ku zvyšku sa pridá voda (5 ml) a vodný roztok sa okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou (5 ml). Vznikne biela zrazenina, ktorá sa odfiltruje a vysuší za vákua. Získa sa titulná zlúčenina vo forme špinavo bielej pevnej 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 - negatívny ion) 413 (M^-), 827 (M_2^-).
Analýza : Nájdene : C 57,12, H 6,23, N 19,92. Vyrátané pre $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_4 \cdot 0,3 \text{H}_2\text{O}$: C 57,21, H 6,39, N 20,02 %.

Príklad 85

2-[2-(dimetylamino)etyl]-5-(2-etoxy-5-jód-3-pyridyl)-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidín-7-on

Titulná zlúčenina z preparatívneho postupu 39 (2,1 g, 4,1 mmol) sa rozpustí v terc-butanole (40 ml). Vzniklý roztok sa odplynuje a zmieša s hexametyldisilazidom draselným (2,66 g, 16,4 mmol). Výsledná zmes sa 24 hodín zahrieva na 60° C a skoncentruje. Zvyšok sa vyberie do vody (200 ml) a extrahuje dichlórmetánom (3 x 100 ml). Spojené organické extrakty sa vysušia síranom horečnatým a skoncentrujú. Zvyšok sa nechá vykryštalovať z etylacetátu. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej 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^+).

Príklad 86

5-{2-[2-(dimetylamino)etyl]-3-etyl-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl}-6-etoxynikotínová kyselina

Titulná zlúčenina z príkladu 85 (1,27 g, 2,6 mmol) v metanole (100 ml) sa zmieša s dimetylsulfoxidom (5 ml), trietylamiénom (2,6 ml, 18,4 mmol), 1,3-bis(difenylfosfino)-propánom (434 mg, 1 mmol) a octanom paladnatým (414 mg, 1,8 mmol). Výsledná zmes sa 14 hodín pod atmosférou oxidu uhoľnatého (482,6 kPa) zahrieva na 75° C, potom prefiltruje cez Arbocel a rozdelí medzi dichlórmetán (150 ml) a vodu (150 ml). Organická fáza sa oddelí, vysuší síranom horečnatým a skoncentruje. Oranžový olejovitý zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou za použitia elučného gradientu dichlórmetán : metanol 100 : 0 až 90 : 10. Získa sa metyl-5-(2-[2-(dimetylamino)etyl]-3-etyl-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-6-etoxynikotínát vo forme mierne znečistenej svetlo oranžovej pevnej látky (1,18 g).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 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 metylester (1,18 g) sa vyberie do dioxánu (20 ml) a dioxánový roztok sa zmieša s hydroxidom sodným (2M, 3,4 ml). Vzniklý roztok sa 14 hodín mieša za izbovej teploty, potom sa z neho za zníženého tlaku odstráni dioxán. Výsledný vodný roztok sa premyje toluénom (150 ml), okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH 2 a skoncentruje. Po triturácii s horúcim etanolom (70 ml) sa získa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej 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^+).

Príklad 87

5-{2-[2-(dimetylamino)etyl]-3-etyl-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl}-6-etoxy-N-metoxy-N-metyl-nikotínamid:

Titulná zlúčenina z príkladu 86 (710 mg, 1,8 mmol) sa rozpustí v dichlórmetáne (150 ml). Ku vzniklému roztoku sa pridá hydrát 1-hydroxybenzotriazolu (263 mg, 1,95 mmol), N,N-diizopropyletylamín (1,26 ml, 7 mmol) a hydrochlorid 1-(3-dimetylamino)propyl)-3-etylkarbodiimidu (374 mg, 1,95 mmol) a potom hydrochlorid N,O-dimetylhydroxylamínu (173 mg, 1,8 mmol). Vzniklá zmes sa 14 hodín mieša za izbovej teploty, pridá sa k nej nasýtený vodný roztok hydroxidu uhličitého (80 ml) a dichlórmetán (50 ml). Organická fáza sa oddelí a vodná fáza sa extrahuje dichlórmetánom (2 x 50 ml). Spojené organické fáze sa vysušia síranom horečnatým a skoncentrujú. Zvyšok sa prečistí stípcovou chromatografiou za použitia elučného gradientu dichlórmetán až 10 % metanol v dichlórmetáne. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme žltého oleja (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^+).

Príklad 88

5-[2-(cyklobutyloxy)-5-nitro-3-pyridyl]-1-metyl-3-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Titulná zlúčenina z preparatívneho postupu 45 (1,0 g, 2,66 mmol) a hexametyldisilazid draselný (1,72 g, 10,63 mmol) sa suspendujú v cyklobutanole (5 ml) a etylacetátu (0,5 ml). Vzniklá suspenzia sa 14 hodín zohrieva ku spätnému toku. Reakčná zmes sa ochladí a za zníženého tlaku sa z nej odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa vyberie do vody (20 ml) a vodná zmes sa extrahuje metylenchloridom (3 x 50 ml). Spojené organické extrakty sa premyjú vodným chloridom sodným (50 ml), vysuší síranom horečnatým a skoncentrujú za zníženého tlaku. Žltý pevný zvyšok (asi 800 mg) sa prečistí stĺpcovou chromatografiou za použitia zmesi etylacetátu a pentánu v pomere 3 : 7 ako elučné činidlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (295 mg, 0,76 mmol) o teplote topenia 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 : Nájdene : C 56,03, H 5,28, N 21,63. Vyrátané pre $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_4$: C 56,24, H 5,24, N 21,86 %.

Príklad 89

N-[6-(cyklobutyloxy)-5-(1-metyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-3-pyridyl]acetamid

a

Príklad 90

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

Titulná zlúčenina z príkladu 88 (266 mg, 0,69 mmol) sa rozpustí v ľadovej kyseline octovej (10 ml) a do nádoby sa naváži 5 % paládium na uhlíku (20 mg). Reakčná zmes sa 14 hodín mieša pod atmosférou vodíku (412,2 kPa), potom sa z nej filtráciou cez Arbocel odstráni katalyzátor. Filtrát sa skoncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa vyberie do vody (5 ml). Vodná zmes sa 5 % roztokom hydrogenuhličitanu sodného zalkalizuje na pH 8 a extrahuje metylénchloridom (3 x 20 ml). Spojené organické extrakty sa premyjú vodným chloridom sodným (20 ml), vysušia síranom horečnatým a skoncentrujú za zníženého tlaku. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou za použitia najprv zmesi metylénchloridu a metanolu v pomere 98 : 2 a potom zmesi etylacetátu, pentánu a 0,88 amoniaku ako elučné činidlo. Získa sa 5-[5-amino-2-(cyklobutyloxy)-3-pyridyl]-1-metyl-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-metyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-3-pyridyl]acetamidom (34 mg, 0,09 mmol).

5-[5-amino-2-(cyklobutyloxy)-3-pyridyl]-1-metyl-3-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on :

Teplota topenia 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 (s, 1H), 11,3 (br s, 1H).

LRMS (TSP) 355 (MH⁺).

Analýza : Nájdene : C 60,73, H 6,37, N 22,89. Vyrátané pre C₁₈H₂₂N₆O₂·0,1 H₂O : C 60,85, H 6,33, N 23,14 %.

N-[6-(cyklobutyloxy)-5-(1-metyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-3-pyridyl]acetamid :

Teplota topenia 279° až 281° C

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 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^+).

Príklad 91

N-[6-(propoxy)-5-(1-metyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-3-pyridyl]-N,N-dimetyl-močovina

Dimetylkarbamoylchlorid (0,03 ml, 0,32 mmol) sa pridá k roztoku titulnej zlúčeniny z príkladu 74 (100 mg, 0,29 mmol), 4-dimetylamínopyridínu (2 mg) a trietylaminu (0,08 ml, 0,58 mmol) v metylenchloridu (5 ml). Vzniklá zmes sa 10 dní mieša za izbovej teploty a potom sa skoncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou za použitia etylacetátu ako elučné činidlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (105 mg, 0,25 mmol) o teplote topenia 219° až 220° C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ = 1,02 (t, 3H), 1,13 (t, 3H), 1,8-1,9 (m, 2H), 1,9-2,0 (m, 2H), 2,9 (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 : Nájdene : C 57,96, H 6,58, N 23,65. Vyrátané pre $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_3$: C 58,10, H 6,58, N 23,71 %.

Príklad 92

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

Acetanhydrid (30 ml, 0,35 mmol) sa pridá k roztoku titulnej zlúčeniny z príkladu 74 (100 mg, 0,29 mmol) v tetrahydrofuráne (1 ml). Výsledný roztok sa 2 hodiny mieša za izbovej teploty, potom sa k nemu pridá nasýtený uhličitan sodný (10 ml) a etylacetát (10 ml). Vodná fáza sa oddelí a extrahuje etylacetátom (2 x 10 ml). Spojené organické vrstvy sa premyjú vodou (20 ml) a vodným chloridom sodným (20 ml), vysušia síranom horečnatým a skoncentrujú. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (101 mg, 0,26 mmol) o teplote topenia 252° až 253° C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ = 1,02 (t, 3H), 1,13 (t, 3H), 1,8-2,0 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,9 (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 : Nájdene : C 59,08, H 6,26, N 21,45. Vyrátané pre $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 0,1 \text{ H}_2\text{O}$: C 59,09, H 6,32, N 21,76 %.

Príklad 93

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

Titulná zlúčenina z príkladu 74 (100 mg, 0,29 mmol) sa pridá k 37 % vodnému roztoku formamidu (0,13 ml, 1,74 mmol) a kyseliny formiovej (0,21 ml, 5,6 mmol). Vzniklá zmes sa 24 hodín zohrieva na 90° C, nechá vychladnúť a zriedi vodou (20 ml). Vodná zmes sa zneutralizuje hydroxidom sodným (2M) a extrahuje etylacetátom (2 x 20 ml). Spojené extrakty sa premyjú vodou (20 ml), vysušia síranom horečnatým a skoncentrujú za zníženého tlaku. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou za použitia zmesi etylacetátu a pentánu v pomere 1 : 4 ako elučné činidlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme žltej pevnej látky (24 mg, 0,06 mmol) o teplote topenia 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), 2,9 (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 : Nájdene : C 61,46, H 7,08, N 22,62. Vyrátané pre $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2$: C 61,60, H 7,08, N 22,59 %.

Príklad 94

Propyl-5-(1-metyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo-[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-6-propoxy-3-pyridylkarbamát

Titulná zlúčenina z preparatívneho postupu 36 (114 mg, 0,23 mmol) v propanole (15 ml) sa zmieša s bis(trimetylsilyl-amidom) draselným (148 mg, 0,92 mmol). Vzniklá zmes sa 4,5 hodiny zahrieva na 80°C , nechá vychladnúť a skoncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozdelí medzi vodu (20 ml) a etylacetát (20 ml). Vodná fáza sa oddelí a extrahuje etylacetátom (2 x 20 ml). Spojené organické vrstvy sa premyjú vodou (20 ml), vodným chloridom sodným (20 ml) a vysušia síranom horečnatým a skoncentrujú. Špinavo biely zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou za použitia zmesi etylacetátu a pentánu v pomere 3 : 10 ako elučné činidlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (60 mg, 0,14 mmol) o teplote topenia 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), 2,9 (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 : Nájdene : C 58,88, H 6,63, N 19,61. Vyrátané pre $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4$: C 58,86, H 6,59, N 19,61 %.

Príklad 95

3-etyl-5-(5-jód-2-propoxy-3-pyridyl)-1-[2-(4-morfolinyl)-etyl]
1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Titulná zlúčenina z preparatívneho postupu 48 (15,78 mg, 28,4 mmol) sa rozpustí v n-propanole (200 ml). Ku vzniklému roztoku sa pridá etylacetát (6 ml) a terc-butoxid draselný (3,2 g, 28,4 mmol). Vzniklá zmes sa 6 hodín zohrieva ku spätnému toku a pridá sa k nej ďalší terc-butoxid draselný (1,6 g, 14,2 mmol). Zmes sa zohrieva ďalšie 2 hodiny a potom sa z nej za zníženého tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa rozdelí medzi vodu (50 ml) a metylenchlorid (100 ml). Organické fáze sa oddeľia. Vodná fáza sa extrahuje dichlórmetanom (2 x 100 ml). Spojené organické extrakty sa vysušia síranom horečnatým a skoncentrujú. Žltý pevný zvyšok (asi 17 g) sa prečistí stĺpcovou chromatografiou za použitia etylacetátu ako elučné činidlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (13,3 g, 24,1 mmol) a regenerovaná východzila látka (2,31 g, 4,2 mmol). Teplota topenia 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 : Nájdene : C 46,79, H 5,01, N 15,44. Vyrátané pre $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_3\text{I}$: C 46,85, H 5,05, N 15,61 %.

Príklad 96

5-(2-butoxy-5-jód-3-pyridyl)-1-etyl-1-[2-(4-morfolinyl)-etyl]
1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Titulná zlúčenina z preparatívneho postupu 49 (1,25 g, 2,3 mmol) v odplynenom n-butanole (12 ml) sa zmieša s hexametyldisilazidom draselným (2,18 g, 10,9 mmol). Reakčná zmes sa 60 hodín zohrieva ku spätnému toku, potom sa z nej za zníženého tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa rozdelí medzi voľu a metylenchlorid. Hodnota pH zmesi sa 2M kyselinou chlorovodíkovou upraví na 7. Vodná vrstva sa oddelí a extrahuje metylenchloridom. Spojené organické extrakty sa premyjú vodným chloridom sodným, vysušia síranom horečnatým a skoncentrujú. Zvyšok sa tritureuje s pentánom. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (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).

Príklad 97

4- $\{[5-(2\text{-etoxy-5-jód-3-pyridyl})-3\text{-etyl-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo}[4,3\text{-d}]\text{pyrimidin-2-yl}]\text{metyl}\}$ benzonitril

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v príklade 95 za použitia zlúčeniny z preparatívneho postupu 50 v etanole.

^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^+).

Príklad 98

5-(2-propoxy-5-jód-3-pyridyl)-3-etyl-2-(2-pyridylmetyl)-2,6-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v príklade 95 zo zlúčeniny z príkladu 51.

Teplota topenia 228,9° až 233,8° C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ = 1,05 (t, 3H), 1,25 (t, 3H), 1,90 (m, 2H), 3,0 (q, 2H), 4,5 (t, 2H), 5,65 (s, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,60 (t, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,95 (s, 1H), 10,7 (s, 1H).

LRMS (ES - pozitívny ion) 517 (MH^+).

Analýza : Nájdené C 48,73, H 3,89, N 16,14. Vyrátané pre $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}_6\text{I}$: C 48,85, H 4,10, N 16,28.

Príklad 99

terc.butyl-3-[3-etyl-5-(5-jód-2-propoxy-3-pyridyl)-7-oxo
6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl]-1-azetidin-
karboxylát

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v príklade 95 za použitia zlúčeniny z preparatívneho postupu 52.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ = 1,05 (t, 3H), 1,30 (t, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,87-1,96 (m, 2H), 3,0 (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 - pozitívny ion) 598,1 (MNH_4^+).

Analýza : Nájdené C 47,54, H 5,02, N 14,09. Vyrátané pre $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{N}_6\text{I}$: C 47,60, H 5,04, N 14,48.

Príklad 100

terc.butyl-4-[3-etyl-5-(5-jód-2-propoxy-3-pyridyl)-7-oxo
6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl]-1-piperidin-
karboxylát

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v príklade 95 za použitia zlúčeniny z preparatívneho postupu 53.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ = 1,10 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,92 (m, 4H), 2,4 (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 - pozitívny ion) 609,7 (MH^+), 509,0 ($\text{MH}^+ - \text{BOC}$).

Príklad 101

3-etyl-1-[2-(4-morfolinyl)etyl]-5-(2-propoxy-5-[(trimetylsilyl)etynyl]-3-pyridyl)-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v príklade 14 za použitia zlúčeniny z príkladu 95.

Teplota topenia 132° až 134° C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 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), 11,0 (br s, 1H).

LRMS (ES - negatívny ion) 507 (M-H^-). (ES - pozitívny ion) 509 (MH^+).

Analýza : Nájdene C 61,18, H 7,12, N 16,53. Vyrátané pre $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_3\text{Si}$: C 61,39, H 7,13, N 16,52 %.

Príklad 102

5-(2-butoxy-5-[(trimetylsilyl)etynyl]-3-pyridyl)-3-etyl-1-[2-(4-morfolinyl)etyl]-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v príklade 14 za použitia zlúčeniny z príkladu 96 vo výťažku 69 % (550 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 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^+).

Príklad 103

4-[(5-(etoxy-5-[(trimetylsilyl)etynyl]-3-pyridyl)-3-etyl-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl)-metyl]benzonitril

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v príklade 14 zo zlúčeniny z príkladu 97.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 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).

Príklad 104

3-etyl-5-{2-propoxy-5-[(trimetylsilyl)etynyl]-3-pyridyl}-2-(2-pyridylmetyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v príklade 14 zo zlúčeniny z príkladu 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, 1H), 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 - pozitívny ion) 487,5 (MH^+).

Príklad 105

terc-butyl-3-(3-etyl-7-oxo-5-(2-propoxy-5-[(trimetylsilyl)-etynyl]-3-pyridyl)-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl)-1-azetidinkarboxylát

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v príklade 14 zo zlúčeniny z príkladu 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 - pozitívny ion) 569 (MNH_4^+), 452 (MH^+).

Analýza : Nájdene C 60,82, 6,90, N 15,15. Vyrátané pre $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{N}_6\text{Si}$: C 61,07, H 6,95, N 15,26.

Príklad 106

terc-butyl-4-(3-etyl-7-oxo-5-(2-propoxy-5-[(trimetylsilyl)-etynyl]-3-pyridyl)-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl)-1-piperidinkarboxylát

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v príklade 14 zo zlúčeniny z príkladu 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 - pozitívny ion) 580 (MH^+), 479 ($\text{MH}^+ - \text{BOC}$).

Analýza : Nájdene C 61,86, H 7,24, N 14,30. Vyrátané pre $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{N}_6\text{Si} \cdot 0,2 \text{H}_2\text{O}$: C 61,87, H 7,34, N 14,43.

Príklad 107

3-etyl-5-(5-etynyl-2-propoxy-3-pyridyl)-1-[2-(4-morfolinyl)
etyl]-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v
príklade 15 zo zlúčeniny z príkladu 101.

Teplota topenia 137° až 139° C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 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), 11,0 (br s, 1H).

LRMS (ES - negatívny ion) 435 (M-H)⁻. (ES - pozitívny ion) 437
(MH⁺).

Analýza : Nájdene C 62,75, H 6,47, N 18,79. Vyrátané pre
C₂₃H₂₈N₆O₄·0,2 H₂O : C 63,79, H 6,47, N 19,25 %.

Príklad 108

5-(2-butoxy-5-etynyl-3-pyridyl)-3-etyl-1-[2-(4-morfolinyl)
etyl]-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v
príklade 15 zo zlúčeniny z príkladu 15 v 88 % výťažku (543 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 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⁺).

Príklad 109

4-([5-(2-etoxy-5-etynyl-3-pyridyl)-3-etyl-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl]metyl)benzonitril

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v príklade 15 zo zlúčeniny z príkladu 103 v 79 % výťažku (147 mg).

^1H NMR (400 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, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 10,83 (s, 1H).

Príklad 110

3-etyl-5-(5-etynyl-2-propoxy-3-pyridyl)-2-(2-pyridylmetyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v príklade 15 zo zlúčeniny z príkladu 104.

Teplota topenia 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 - pozitívny ion) 415 (MH^+).

Analýza : Nájdene C 65,05, H 5,46, N 19,16. Vyrátané pre $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_6 \cdot 0,7 \text{H}_2\text{O}$: C 64,68, H 5,52, N 19,68.

Príklad 111

terc-butyl-3-[3-etyl-5-(5-etynyl-2-propoxy-3-pyridyl)-
7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl]-1-
azetidinkarboxylát

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v
príklade 15 zo zlúčeniny z príkladu 105.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 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 - pozitívny ion) 496 (MNH_4^+).

Príklad 112

terc-butyl-4-[3-etyl-5-(5-etynyl-2-propoxy-3-pyridyl)-
7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl]-1-
piperidinyľkarboxylát

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v
príklade 15 zo zlúčeniny z príkladu 106. Teplota topenia 221°C .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 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 - pozitívny ion) 507 (MH^+), 524 (MNH_4^+).

Príklad 113

5-(5-acetyl-2-propoxy-3-pyridyl)-3-etyl-1-[2-(4-morfolinyl)
etyl]-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v príklade 16 zo zlúčenín z príkladu 107.

Teplota topenia 140° až 143° C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 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 - negatívny ion) 453 (M-H)⁻. (ES - pozitívny ion) 455 (MH⁺).

Analýza : Nájdené C 60,43, H 6,66, N 18,22. Vyrátané pre $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_4 \cdot 0,15 \text{H}_2\text{O}$: C 60,43, H 6,68, N 18,38 %.

Príklad 114

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

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v príklade 16 zo zlúčeniny z príkladu 108 v 73 % výťažku (0,32 mmol).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 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 - pozitívny ion) 469 (MH⁺).

Príklad 115

4-([5-(5-acetyl-2-etoxy-3-pyridyl)-3-etyl-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl]metyl}benzonitril

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v príklade 16 zo zlúčeniny z príkladu 109 v 65% výťažku (110 mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 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^+).

Príklad 116

5-(5-acetyl-2-propoxy-3-pyridyl)-3-etyl-2-(2-pyridyl-metyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v príklade 16 zo zlúčeniny z príkladu 110.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 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 - pozitívny ion) 433,4 (MH^+).

Analýza : Nájdené C 58,21, H 5,52, N 17,18. Vyrátané pre $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_6 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O} \cdot 0,5 \text{DCM}$: C 58,32, H 5,42, N 17,37.

Príklad 117

5-(5-acetyl-2-propoxy-3-pyridyl)-2-(3-azetidiny)-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Titulná zlúčenina z príkladu 111 (1,44 g, 3,0 mmol) v acetóne (50 ml) a kyselina sírová (1M, 3 ml) sa zmieša so síranom ortuťnatým (268 mg, 9,0 mmol). Výsledná zmes sa 6 hodín

zohrieva ku spätnému toku, za zníženého tlaku skoncentruje na objem asi 20 ml a naleje do nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (20 ml). Vzniklá zmes sa extrahuje metylenchloridom (6 x 10 ml). Spojené organické vrstvy sa premyjú vodným chloridom sodným (20 ml), vysušia síranom horečnatým a skoncentrujú. Hnedý olejovitý zvyšok sa vyberie do 40 % trifluóroctovej kyseliny v metylenchloridu (50 ml) a vode (1 ml). Získaná zmes sa 1 hodinu mieša za izbovej teploty a potom odparí za zníženého tlaku. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou za použitia zmesi metylenchloridu, metanolu a 0,88 amoniaku v pomere 95 : 5 : 1 ako elučné činidlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej hygroskopickkej peny (1,65 g). Teplota topenia 128,5° až 130° 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 - pozitívny ion) 397 (MH^+).

Príklad 118

5-(5-acetyl-2-propoxy-3-pyridyl)-3-etyl-2-(4-piperidiny)-
2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v príklade 117 za použitia zlúčeniny z príkladu 112.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 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 - pozitívny ion) 425 (MH^+).

Analýza : Nájdene C 51,36, H 5,91, N 15,18. Vyrátané pre $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_6$.1,45 DCM : C 51,43, H 5,69, N 15,35.

Príklad 119

5-(5-acetyl-2-propoxy-3-pyridyl)-3-etyl-2-(1-etyl-3-azetidiny)-
2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Kyanoborhydrid sodný (92 mg, 1,47 mmol) sa pod atmosférou dusíku za izbovej teploty pridá k miešanému roztoku titulnej zlúčeniny z príkladu 117 (500 mg, 0,98 ml) a octanu sodného (161 mg, 1,96 mmol) v metanole (10 ml). Po 1 hodine sa roztok naleje do nasýteného vodného hydrogenuhličitanu sodného (20 ml) a extrahuje dichlórmétanom (3 x 15 ml). Spojené organické vrstvy sa vysušia síranom horečnatým a skoncentrujú za zníženého tlaku. Surový produkt sa prečistí stĺpcovou chromatografiou za použitia elučného gradientu etylacetát : metanol : 0,88 amoniak 95 : 5 : 0,5 až 80 : 20 : 1. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej 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 - pozitívny ion) 426 (MH^+).

Príklad 120

5-(5-acetyl-2-propoxy-3-pyridyl)-3-etyl-2-(1-metyl-3-azetidiny)-
2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v príklade 51 za použitia zlúčeniny z príkladu 117.

Teplota topenia 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 - pozitívny ion) 411,6 (MH^+).

Analýza : Nájdené C 59,70, H 6,46, N 19,81. Vyrátané pre $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_6 \cdot 0,7 \text{H}_2\text{O}$: C 59,62, H 6,53, N 19,86.

Príklad 121

2-(1-acetyl-3-azetidiny)-5-(5-acetyl-2-propoxy-3-pyridyl)- 3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Titulná zlúčenina z príklad 117 (100 mg, 0,25 mmol) sa rozpustí v metylenchloridu (15 ml). Ku vzniklému roztoku sa pridá pyridín (20 ml, 0,25 mmol) a acetanhydrid (24 ml, 0,25 mmol). Výsledná zmes sa 1 hodinu mieša za izbovej teploty a potom naleje do vody. Organická fáza sa oddelí a vodná fáza sa extrahuje metylenchloridom (2 x 20 ml). Spojené organické extrakty sa premyjú kyselinou chlorovodíkovou (1M, 10 ml), vysušia síranom horečnatým a skoncentrujú za zníženého tlaku. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou za použitia zmesi metylenchloridu, metanolu a amoniaku v pomere 90 : 10 : 1 ako elučné činidlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (48 mg, 0,11 mmol).

Teplota topenia 229,3° až 230,1° C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 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, 2H), 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 - pozitívny ion) 439 (MH^+), 456 (MNH_4^+).

Analýza : Nájdené C 56,56, H 5,82, N 17,46. Vyrátané pre $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_6 \cdot 0,45 \text{CH}_2\text{Cl}_2$: C 56,56, H 5,69, N 17,63.

Príklad 122

2-(1-acetyl-4-piperidiny)-5-(5-acetyl-2-propoxy-3-pyridyl)-
3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v príklade 121 zo zlúčeniny z príkladu 118. Teplota topenia 213° až 214° C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 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 - pozitívny ion) 467 (MH^+), 484 (MNH_4^+), 489 (MNa^+).

Analýza : Nájdené C 59,67, H 6,37, N 17,15. Vyrátané pre $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{N}_6 \cdot 0,4 \text{H}_2\text{O} \cdot 0,15 \text{CH}_2\text{Cl}_2$: C 59,62, H 6,44, N 17,27.

Príklad 123

5-(5-acetyl-2-propoxy-3-pyridyl)-2-(1-sec-butyl-3-azetidiny)-
3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v príklade 51 za použitia zlúčeniny z príkladu 117 a but-2-onu. Teplota topenia 176,5° až 177,7° C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 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 - pozitívny ion) 453 (MH^+).

Analýza : Nájdené C 60,03, H 6,93, N 17,14. Vyrátané pre $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{N}_6 \cdot 0,4 \text{H}_2\text{O} \cdot 0,3 \text{CH}_2\text{Cl}_2$: C 60,15, H 6,94, N 17,32.

Príklad 124

5-(5-acetyl-2-propoxy-3-pyridyl)-3-etyl-2-(1-izopropyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v príklade 51 za použitia zlúčeniny z príkladu 117 a acetonu.

Teplota topenia 162,8° až 163,6° C.

^1H NMR (400 MHz, MeOD) : δ = 1,0 (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 - pozitívny ion) 439 (MH^+).

Analýza : Nájdene C 61,92, H 6,84, N 18,70. Vyrátané pre $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{N}_6 \cdot 0,1 \text{CH}_2\text{Cl}_2$: C 62,07, H 6,81, N 18,80.

Príklad 125

5-(5-acetyl-2-propoxy-3-pyridyl)-3-etyl-2-(1-metyl-4-piperidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v príklade 51 zo zlúčeniny z príkladu 118.

Teplota topenia 219,0° až 220,0° C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 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 - pozitívny ion) 439 (MH^+).

Analýza : Nájdene C 61,68, H 6,72, N 18,61. Vyrátané pre $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{N}_6 \cdot 0,2 \text{H}_2\text{O} \cdot 0,1 \text{DCM}$: C 61,57, H 6,84, N 18,65.

Príklad 126

5-(5-acetyl-2-propoxy-3-pyridyl)-3-etyl-2-(1-etyl-4-piperidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v príklade 51 za použitia zlúčeniny z príkladu 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 - pozitívny ion) 453 (MH^+).

Analýza : Nájdene C 62,13, H 7,05, N 17,65. Vyrátané pre $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{N}_6 \cdot 0,2 \text{H}_2\text{O} \cdot 0,1 \text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 0,1 \text{CH}_3\text{OH}$: C 62,13, H 7,11, N 17,96.

Príklad 127

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

Titulná zlúčenina z preparatívneho postupu 56 (240 mg, 0,60 mmol) a uhličitan cézny (587 mg, 1,80 mmol) sa rozpustí v n-butanole (12 ml). Vzniklá zmes sa pod atmosférou dusíku 5 hodín zohrieva ku spätnému toku, potom sa z nej za zníženého tlaku odstráni n-butanol. Zvyšok sa rozdelí medzi dichlórmetan (30 ml) a vodu (30 ml). Organická vrstva sa oddelí a vodná vrstva sa extrahuje dichlórmetánom (2 x 30 ml). Spojené organické vrstvy sa vysušia síranom horečnatým a skoncentrujú za zníženého tlaku. Surový produkt sa prečistí okamihovou chromatografiou na stĺpci za použitia zmesi metylenchloridu a metanolu v pomere 99 : 1 ako elučné činidlo a potom

prekryšťaľuje zo zmesi dichlórmetánu a diizopropyléteru. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme krémovo zfarbenej pevnej látky (48 mg, 0,12 mmol).

Teplota topenia 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 - pozitívny ion) 410 (MH^+).

Analýza : Nájdene C 64,28, H 6,66, N 17,03. Vyrátané pre $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}_5$: C 64,53, H 6,65, N 17,10.

Príklad 128

2-[5-(5-acetyl-2-etoxy-3-pyridyl)-2-(cyklopropyl)metyl]-
3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Titulná zlúčenina z preparatívneho postupu 56 (250 mg, 0,63 mmol) a uhličitan cézny (612 mg, 1,88 mmol) sa rozpustí v etanole (15 ml) za prítomnosti práškoveho molekulárneho sita. Výsledná zmes sa 16 hodín pod atmosférou dusíku zohrieva ku spätnému toku, pridá sa k nej ďalší uhličitan cézny (103 mg, 0,32 mmol) a práškové molekulárne sito. Zmes sa prevedie do bomby, kde sa 6 hodín zohrieva na 100° C, potom sa zriedi etylacetátom (50 ml) a prefiltruje, čím sa z nej odstráni molekulárne sito. Filtrát sa skoncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozdelí medzi dichlórmetan (50 ml) a vodu (50 ml). Organická vrstva sa oddelí a vodná vrstva sa extrahuje dichlórmetanom (2 x 30 ml). Spojené organické vrstvy sa vysušia síranom horečnatým a skoncentrujú za zníženého tlaku. Surový produkt sa prečistí okamihovou chromatografiou na stĺpci za použitia zmesi metylenchloridu a metanolu v pomere 99 : 1 a potom zmesi etylacetátu a pentánu v pomere 1 : 1 ako elučné

činidlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme krémovo sfarbenej pevnej látky (45 mg, 0,12 mmol) o teplote topenia 200° až 201° C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 0,45 (d, 2H), 0,60 (d, 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 - pozitívny) 382 (MH⁺).

Analýza : Nájdene C 59,89, H 5,80, N 17,01. Vyrátané pre C₂₀H₂₃O₃N₅·0,3 CH₂Cl₂ : C 59,92, H 5,85, N 17,21.

Príklad 129

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

Titulná zlúčenina z preparatívneho postupu 62 (3,70 g, 7,00 mmol) a uhličitan cézny (6,84 g, 21,0 mmol) sa rozpustia v n-butanole (60 ml) za prítomnosti práškoveho molekulárneho sita. Výsledná zmes sa 2 hodiny pod atmosférou dusíku zohrieva ku spätnému toku a potom sa z nej za zníženého tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát (100 ml) a vodu (50 ml). Organická vrstva sa oddelí a vodná vrstva sa extrahuje etylacetátom (2 x 50 ml). Spojené organické vrstvy sa vysušia síranom horečnatým a skoncentrujú za zníženého tlaku. Surový produkt sa prečistí okamihovou chromatografiou na stípci za použitia zmesi metylenchloridu a metanolu v pomere 99 : 1 ako elučné činidlo. Po prídavku dietyléteru sa získa titulná zlúčenina vo forme bieleho prášku (1,55 g, 2,88 mmol). Teplota topenia 194° až 195° C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 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 - pozitívny) 539 (MH^+), 439 ($\text{MH}^+ - \text{BOC}$).

Analýza : Nájdene C 62,15, H 7,17, N 15,53. Vyrátané pre $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{N}_6$: C 62,44, H 7,11, N 15,60.

Príklad 130

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

Trifluóroctová kyselina (7 ml, 40 % obj.) sa pridá k roztoku titulnej zlúčeniny z príkladu 129 v suchom metylenchloridu (10 ml). Výsledná zmes sa pod atmosférou dusíku 45 minút mieša za izbovej teploty a potom skoncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozdelí medzi nasýtený vodný hydrogenuhličitan sodný (50 ml) a metylenchlorid (100 ml). Organická vrstva sa oddelí (emulzia) a premyje vodou (50 ml). Organická vrstva sa oddelí a vodná vrstva sa extrahuje metylenchloridom (2 x 50 ml). Spojené organické vrstvy sa vysušia síranom horečnatým a skoncentrujú sa za zníženého tlaku. Surový produkt sa prečistí stĺpcovou chromatografiou za použitia zmesi metylenchloridu, metanolu a 0,88 amoniaku v pomere 95 : 5 : 0,5 ako elučné činidlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (obsahujúca stopové množstvo nečistoty; pre ďalší stupeň sa táto použije v surovom stave).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 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 - pozitívny) 439 (MH^+).

Príklad 131

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

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v
príklade 121 z titulnej zlúčeniny z príkladu 130.

Teplota topenia 156° až 157° C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 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 - pozitívny) 481 (MH^+).

Analýza : Nájdené C 60,21, H 6,58, N 16,68. Vyrátané pre $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{N}_6 \cdot 0,3 \text{H}_2\text{O} \cdot 0,2 \text{CH}_2\text{Cl}_2$: C 60,18, H 6,61, N 16,71.

Príklad 132

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

Titulná zlúčenina z príkladu 119 (120 mg, 0,28 mmol) a uhličitan cézny (274 mg, 0,84 mmol) sa rozpustí v n-butanole (4 ml). Vzniklý roztok sa 96 hodín pod atmosférou dusíku zohrieva na 90° C. Reakčná zmes sa potom rozdelí medzi vodu (10 ml) a dichlórmetán (10 ml). Organická vrstva sa oddelí a vodná vrstva sa extrahuje ďalším dichlórmetánom (3 x 15 ml). Spojené organické vrstvy sa vysušia síranom horečnatým a skoncentrujú za zníženého tlaku. Surový produkt sa prečistí okamihovou chromatografiou na stĺpci za použitia elučného gradientu etylacetát : metanol : 0,88 amoniak 95 : 5 : 0,5 až 90 : 10 : 1. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného skla (77 mg, 0,18 mmol).

Teplota topenia 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 - pozitívny) 430 (MH^+).

Analýza : Nájdene C 60,73, H 7,06, N 18,03. Vyrátané pre $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{N}_6 \cdot 0,2 \text{ MeOH} \cdot 0,1 \text{ DIPE}$: C 60,88, H 7,26, N 17,90.

Príklad 133

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

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v príklade 32 zo zlúčeniny z príkladu 116.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 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 - pozitívny) 447 (MH^+).

Analýza : Nájdene C 63,73, H 5,91, N 18,02. Vyrátané pre $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_6 \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0,1 \text{ EtOAc}$: C 63,74, H 5,98, N 18,28.

Príklad 134

5-(5-acetyl-2-izobutoxy-3-pyridyl)-3-etyl-2-(2-pyridylmetyl)-
2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v príklade 132 zo zlúčeniny z príkladu 116.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 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 - pozitívny) 447 (MH^+).

Analýza : Nájdene C 62,47, H 5,87, N 16,70. Vyrátané pre $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_6 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O} \cdot 0,5 \text{EtOAc}$: C 62,51, H 6,25, N 16,82.

Príklad 135

5-(5-acetyl-2-izobutoxy-3-pyridyl)-3-etyl-2-(1-metyl-4-piperidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v príklade 132 zo zlúčeniny z príkladu 125.

Teplota topenia 195° až 196° C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 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 - pozitívny) 453 (MH^+).

Analýza : Nájdene C 63,15, H 7,24, N 17,90. Vyrátané pre $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_6 \cdot 0,3 \text{H}_2\text{O} \cdot 0,1 \text{DIPE}$: C 63,11, H 7,32, N 17,95.

Príklad 136

5-(5-acetyl-2-izobutoxy-3-pyridyl)-3-etyl-2-(1-metyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v príklade 132 zo zlúčeniny z príkladu 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 - pozitívny) 425,5 (MH^+).

Príklad 137

2-(1-acetyl-4-piperidiny-5-[2-butoxy-5-(1-hydroxyetyl)-3-pyridyl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Tetrahydroboritan sodný (6 mg, 0,15 mmol) sa pod atmosférou dusíku pri 0°C pridá k suspenzii titulnej zlúčeniny z príkladu 131 (140 mg, 0,3 mmol) v suchom metanole (3 ml). Po 30 minútach sa zo vzniklej zmesi odstráni rozpúšťadlo a zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát (20 ml) a vodu (20 ml). Organická vrstva sa oddelí a vodná vrstva sa extrahuje ďalším etylacetátom (2 x 20 ml). Spojené organické vrstvy sa premyjú vodným chloridom sodným (20 ml), vysušia síranom horečnatým a skoncentrujú za zníženého tlaku. Surový produkt sa prečistí okamihovou chromatografiou na stĺpci za použitia elučného gradientu metylenchlorid : metanol 98 : 2 až 95 : 5. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej peny (120 mg, 0,25 mmol).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 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 - pozitívny) 483,8 (MH^+).

Príklad 138

5-(5-acetyl-2-etoxy-3-pyridyl)-3-etyl-1-[(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)metyl]-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v príklade 128 zo zlúčeniny z príkladu 63. Teplota topenia 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 - pozitívny) 422 (MH⁺).

Analýza : Nájdené C 59,50, H 5,46, N 23,11. Vyrátané pre C₂₁H₂₃O₃N₇ : C 59,85, H 5,50, N 23,26.

Príklad 139

5-(2-butoxy-5-tetrahydro-2-furyl-3-pyridyl)-3-etyl-2-(2-metoxetyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

K roztoku titulnej zlúčeniny z príkladu 12 (50 mg, 0,11 mmol) v etanole (10 ml) sa pridá 10 % paládium na uhlíku (15 mg). Výsledná zmes sa 6 hodín mieša za izbovej teploty za tlaku vodíku 412,2 kPa, potom sa z nej odfiltruje rozpúšťadlo. Filtrát sa skoncentruje za zníženého tlaku a zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou za použitia elučného gradientu metylenchlorid až metylenchlorid 98 : 2. Po vyzrážaní z dietyléteru sa získa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (15 mg, 0,03 mmol).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 1,00 (t, 3H), 1,4 (t, 3H), 1,45-1,60 (m, 2H), 1,80-1,95 (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⁺).

Príklad 140

5-[5-acetyl-2-(2-metoxyetoxy)-3-pyridyl]-3-[6-(dimetylamino)-3-pyridyl]-2-metyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom popísaným v 132 zo zlúčeniny z príkladu 59 za použitia 2-metoxyetanolu vo výťažku 28 % (25 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 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 - pozitívny) 464 (MH^+).

Príklad 141

5-(5-jód-2-izobutoxy-3-pyridyl)-2-metyl-3-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí zo zlúčeniny z preparatívneho postupu 64 spôsobom popísaným v 1 za použitia izobutanolu ako rozpúšťadla.

^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 : Nájdené C 46,1, H 4,70, N 14,85. Vyrátané pre $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2\text{I}$: C 46,26, H 4,75, 14,99 %.

Príklad 142

5-[2-izobutoxy-5-(metylsulfinyl)-3-pyridyl]-2-metyl-3-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Titulná zlúčenina z príkladu 141 (500 mg, 1,07 mmol) a tiomočovina (90 mg, 1,18 mmol) sa suspendujú v N,N-dimetylformamidu (3 ml) odplynenom pri 70° C. Výsledná suspenzia sa zmieša s chloridom bis(trifenylfosfín)nikelnatým (20 mg, 0,05 mmol). Ku vzniklej zmesi sa pridá kyanoborhydrid sodný (80 µl 1M roztoku v tetrahydrofuráne, 0,08 mmol). Čierna reakčná zmes sa 0,75 hodiny zohrieva, pridá sa k nej ďalší chlorid bis(trifenylfosfín)nikelnatý (60 mg, 0,16 mmol) a kyanoborhydrid sodný (160 µl 1M roztoku v tetrahydrofuráne, 0,16 mmol). Reakčná zmes sa zohrieva ďalších 6 hodín. Získaná zelená zmes sa nechá vychladnúť na izbovú teplotu a pridá sa k nej oxid vápenatý (90 mg, 1,6 mmol) a po 1 hodine metyljodid (150, 2,4 mmol). Vzniklá zmes sa 1 hodinu mieša a potom zriedi etylacetátom (20 ml) a kyselinou citrónovou (10 % vodnou, 20 ml). Organická fáza sa oddelí a premyje ďalšou kyselinou citrónovou (2 x 20 ml) a vodným chloridom sodným (20 ml) a vysuší síranom horečnatým. Získa sa surový 5-[2-izobutoxy-5-(metylsulfinyl)-3-pyridyl]-2-metyl-3-propyl- 2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on.

Surový sulfid (284 mg, odhadom 0,73 mmol) sa rozpustí v ľadovo chladnom metylenchloridu (4 ml) a izopropylalkoholu (1 ml). Výsledná zmes sa zmieša s 3-chlórperbenzoovou kyselinou (230 mg 55 % aktívna, 0,73 mmol). Zmes sa 1 hodinu mieša pri 0° C, potom sa z nej za zníženého tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa vyberie do etylacetátu (20 ml) a etylacetátový roztok sa premyje uhličitanom sodným (10 % vodným, 2 x 5 ml) a vodným chloridom sodným (5 ml), vysuší síranom horečnatým a skoncentruje na pevnú látku. Tento zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou za použitia zmesi etylacetátu a pentánu v pomere 1 : 1 a potom etylacetátu a metanolu v pomere 99 : 1 ako elučné činidlo. Získa sa analytická vzorka titulnej zlúčeniny (50 mg, 0,13 mmol) spolu so sulfoxidovou nečistotou (66 mg, 0,16 mmol).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 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^+).

Príklad 143

5-[2-izobutoxy-5-(metylsulfonyl)-3-pyridyl]-2-metyl-3-propyl-
2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

Titulná zlúčenina z príkladu 142 (36 mg, 0,09 mmol) v ľadovo chladnom metylenchloridu (3 ml) sa zmieša s 3-chlórperoxobenzooovou kyselinou (36 mg, o 50 % čistote, 0,09 mmol). Výsledná zmes sa 2 hodiny mieša za chladenia ľadom, potom sa zriedi metylenchloridom (20 ml) a premyje uhličitanom sodným (10 % vodným, 2 x 20 ml) a vodným chloridom sodným, vysuší síranom horečnatým a skoncentruje. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (37 mg, 0,09 mmol).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 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, s), 9,2 (1H, s), 10,6 (1H, br s).
LRMS (TSP) 420 (MH^+).

Biologická aktivita

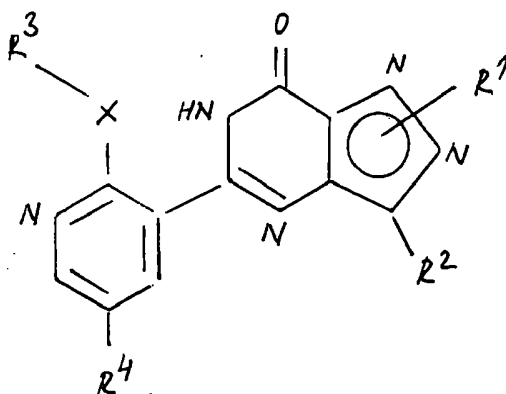
Zistilo sa, že zlúčeniny podľa vynálezu vykazujú in vitro aktivitu ako inhibítory cGMP PDE5 s hodnotami IC_{50} menej ako asi 100 nM.

V nasledujúcej tabuľke je ilustrovaná in vitro aktivita rôznych zlúčenín podľa vynálezu ako inhibítorov cGMP PDE5.

Príklad	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
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. Zlúčeniny všeobecného vzorca I



(I)

kde

X predstavuje kyslík alebo skupinu NR^5 ;

R^1 predstavuje vodík, nižšiu alkylskupinu, Het, alkylHet, arylskupinu alebo alkylarylskupinu, pričom každá z piatich posledných uvedených skupín je poprípade substituovaná a/lebo zakončená jedným alebo viacej substituentami zvolenými zo súboru pozostávajúceho z halogénu, kyanoskupiny, nitroskupiny, nižšej alkylskupiny, halogén(nižšej 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^2 predstavuje vodík, halogén, kyanoskupinu, nitroskupinu, OR^6 , $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$, $SO_2NR^{14}R^{15}$, nižšiu alkylskupinu, Het, alkylHet, arylskupinu alebo alkylarylskupinu, pričom každá z piatich posledných uvedených skupín je poprípade substituovaná a/lebo zakončená jedným alebo viacej substituentami zvolenými zo súboru pozostávajúceho z halogénu, kyanoskupiny, nitroskupiny, nižšej alkylskupiny, halogén(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 predstavuje vodík, nižšiu alkylskupinu, alkylHet alebo alkylarylskupinu, pričom každá z troch posledných uvedených skupín je poprípade substituovaná a/lebo zakončená jedným alebo viacej substituentami zvolenými zo súboru pozostávajúceho z halogénu, kyanoskupiny, nitroskupiny, nižšej alkylskupiny, halogén(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 predstavuje vodík, halogén, kyanoskupinu, nitroskupinu, halogén(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} , $C(O)AZ$, nižšiu alkylskupinu, nižšiu alkenylskupinu, nižšiu alkynylskupinu, Het, alkylHet, arylskupinu alebo alkylarylskupinu, pričom každá zo siedmich posledných uvedených skupín je poprípade substituovaná a/lebo zakončená jedným alebo viacej substituentami zvolenými zo súboru pozostávajúceho z halogénu, kyanoskupiny, nitroskupiny, nižšej alkylskupiny, halogén(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 predstavuje uhlík alebo skupinu $S(O)$;

A predstavuje nižšiu alkylenskupinu;

Z predstavuje skupinu OR^6 , halogén, Het alebo arylskupinu, pričom každá z dvoch posledných uvedených skupín je poprípade substituovaná jedným alebo viacej substituentami zvolenými zo súboru pozostávajúceho z halogénu, kyanoskupiny, nitroskupiny, nižšej alkylskupiny, halogén(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} predstavuje nezávisle vodík alebo nižšiu alkylskupinu, pričom posledne uvedená skupina je poprípade substituovaná a/lebo zakončená jedným alebo viacej substituentami zvolenými zo súboru pozostávajúceho z halogénu, kyanoskupiny, nitroskupiny, nižšej alkylskupiny, halogén(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 $NR^{20}S(O)R^{21}$ alebo Het alebo arylskupiny poprípade substituované jednou alebo viacej skupinami zvolenými z trinástich posledných uvedených skupín, alebo jeden z R^{10} a R^{11} môže predstavovať nižšiu alkoxy skupinu, aminoskupinu alebo Het, pričom každá z dvoch posledných uvedených skupín je poprípade substituovaná nižšou alkylskupinou;

R^{10a} a R^{11a} predstavuje R^{10} a R^{11} , ktoré sú definované vyššie, s tou výnimkou, že nepredstavujú skupiny, ktoré zahŕňujú nižšiu alkylskupinu, Het alebo arylskupinu, pokiaľ sú tieto tri skupiny substituované a/lebo zakončené, podľa toho, čo je vhodné, jedným alebo viacej substituentami, ktoré zahŕňujú jednu alebo viacej zo skupín $C(O)NR^{10a}R^{11a}$ a/lebo $NR^{12}R^{13}$;

R^{12} a R^{13} predstavuje nezávisle vodík alebo nižšiu alkylskupinu, pričom posledne uvedená skupina je poprípade substituovaná a/lebo zakončená jedným alebo viacej substituentami zvolenými z OR^6 , $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{22}R^{23}$ a $NR^{24}R^{25}$, alebo jeden z R^{12} a R^{13} môže predstavovať skupinu $C(O)$ -nižší alkyl alebo $C(O)Het$, pričom Het je poprípade substituovaný nižšou alkylskupinou, alebo R^{12} a R^{13} spolu predstavujú alkylenskupinu s 3 až 7 atómami uhlíku, pričom táto alkylenskupina je poprípade nenasýtená, poprípade substituovaná jednou alebo viacej nižšími alkylskupinami a/lebo poprípade prerušená kyslíkom alebo skupinou NR^{26} ;

R^{14} a R^{15} nezávisle predstavuje vodík alebo nižšiu alkylskupinu, alebo R^{14} a R^{15} spolu s atómom dusíku, ku ktorému sú viazané, tvoria heterocyklický kruh;

R^{16} a R^{17} nezávisle predstavuje vodík alebo nižšiu alkylskupinu, pričom posledná uvedená skupina je poprípade substituovaná a/lebo zakončená jedným alebo viacej substituentami zvolenými z OR^6 , $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{22}R^{23}$ a $NR^{24}R^{25}$, alebo jeden z R^{16} a R^{17} môže predstavovať Het alebo arylskupinu, pričom každá z týchto dvoch posledných uvedených skupín je poprípade substituovaná nižšou 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} predstavuje nezávisle vodík alebo nižšiu alkylskupinu;

R^{18} a R^{19} nezávisle predstavuje nižšiu alkylskupinu;

R^{21} predstavuje nižšiu alkylskupinu alebo arylskupinu;

R^{26} predstavuje vodík, nižšiu alkylskupinu, arylskupinu alebo skupinu $C(O)R^{27}$ alebo $S(O)_2R^{28}$;

R^{27} predstavuje vodík, nižšiu alkylskupinu alebo arylskupinu;

R^{28} predstavuje nižšiu alkylskupinu alebo arylskupinu;

Het predstavuje poprípade substituovanú štvor- až dvanáctičlennú heterocyklickú skupinu, ktorá obsahuje jeden alebo viacej heteroatómov zvolených z dusíku, kyslíku a síry;

a ich farmaceuticky a veterinárne vhodné soli a solváty týchto zlúčenín.

s tou podmienkou, že

(i) R^4 nepredstavuje MH_2 ak : R^1 predstavuje alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíku poprípade substituovanou fenylskupinou, Het alebo N-viazanou heterocyklickou skupinou zvolenou z piperidinylskupiny a morfolinylskupinu, pričom uvedená fenylskupina je poprípade substituovaná jedným alebo viacej substituentami zvolenými z alkoxy skupiny s 1 až 4 atómami uhlíku; halogénu, CN, CF_3 , OCF_3 alebo alkylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíku, pričom táto alkylskupina s 1 až 4 atómami uhlíku je poprípade substituovaná halogenalkylskupinou s 1 až 4 atómami uhlíku, z ktorých každá je substituovaná jedným alebo viacej atómami halogénu; a R^2 predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíku;

(ii) R^4 nepredstavuje skupinu NH_2 alebo NO_2 , ak : X predstavuje kyslík; a R^2 predstavuje vodík, halogén, poprípade substituovanú nižšiu 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 alebo alkylHet, pričom každá z posledných skupín je poprípade substituovaná; a

(iii) R^4 nepredstavuje vodík, ak : X predstavuje kyslík; a R^2 predstavuje vodík, poprípade substituovanú nižšiu 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 alebo alkylHet, pričom každá z posledných skupín je poprípade substituovaná; a

a kde

aryl predstavuje šesť- až desaťčlennú karbocyklickú aromatickú skupinu, ktorá je poprípade substituovaná jedným alebo viacej substituentami zvolenými z arylskupiny, ktorá však už nemôže byť substituovaná ďalšími arylskupinami, nižšie alkylskupiny, Het, halogénu, kyanoskupiny, nitroskupiny, OR^6 , $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)R^9$, $C(O)NR^{10a}R^{11a}$, $NR^{12a}R^{13a}$, kde R^{12} a R^{13a} predstavuje nezávisle R^{12} a R^{13} , pričom však :

- (i) nepredstavuje skupinu $C(O)Het$, kde Het je substituovaný jedným alebo viacej substituentami, ktoré zahŕňujú jednu alebo viacej skupín $C(O)NR^{10a}R^{11a}$ a/lebo $NR^{12a}R^{13a}$; alebo
- (II) spolu nepredstavujú alkylen s 3 až 7 atómami uhlíku prerušený zvyškom NR^{26} ; a $SO_2NR^{14}R^{15}$;

a kde

každá z vyššie definovaných skupín Het je poprípade substituovaná jedným alebo viacej substituentami zvolenými z halogénu, kyanoskupiny, nitroskupiny, oxoskupiny, nižšej alkylskupiny, pričom nižšia alkylskupina môže byť sama poprípade substituovaná alebo zakončená spôsobom definovaným ďalej, OR^6 , $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)R^9$, $C(O)NR^{10a}R^{11a}$, $NR^{12a}R^{13a}$ a $SO_2NR^{14}R^{15}$, pričom skupina Het môže byť substituovaná na kruhovom atóme uhlíku, alebo - v prípade, že je to vhodné - na jednom či viacej heteroatómoch, a môže byť vo forme N-oxidu;

a kde

nižší alkyl, do ktorého rozsahu tiež patria alkylové časti skupín alkylHet a alkylarylskupín, predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíku, ktorá v prípade, že obsahuje dostatočný počet atómov uhlíku, môže byť lineárna alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, cyklická, acyklická alebo zčasti cyklická/acyklická a/lebo môže byť substituovaná jedným alebo viacej atómami halogénu;

a kde

nižší alkenyl a nižší alkynyl zahrnuje skupiny s 2 až 6 atómy uhlíku, ktoré obsahujú jednu alebo viacej dvojných alebo trojných väzieb uhlík - uhlík;

a kde

nižší alkylen zahrnuje skupiny s 2 až 6 atómy uhlíku, ktoré sa môžu viazať prostredníctvom dvoch väzobných miest a inak je definovaný rovnakým spôsobom ako nižší alkyl;

a kde

acyl zahrnuje skupiny vzorca C(O)-nižší alkyl;

a kde

alkylHet a alkylaryl zahrnujú skupiny alkylHet s 1 až 6 atómy uhlíku v alkylovej časti a alkylarylskupiny s 1 až 6 atómy uhlíku v alkylovej časti, pričom pokiaľ tieto alkylové časti, napríklad alkylskupiny s 1 až 6 atómy uhlíku, skupín alkylHet a alkylarylskupín obsahujú dostatočný počet atómov uhlíku, môžu byť lineárne alebo rozvetvené, nasýtené alebo nenasýtené a/alebo môžu byť prerušené kyslíkom.

2. Zlúčeniny podľa nároku 1, kde R^1 predstavuje poprípade substituovanú nižšiu alkylskupinu.

3. Zlúčeniny podľa nároku 2, kde R^1 predstavuje nižšiu alkylskupinu, nižšiu alkylskupinu zakončenú nižšou alkoxykupinou, nižšiu alkylskupinu zakončenú skupinou $NR^{12}R^{13}$ alebo nižšiu alkylskupinu zakončenú morfolinoskupinou.

4. Zlúčeniny podľa nároku 1, kde R^1 predstavuje 4-piperidylskupinu, ktorá je na atóme dusíku piperidylovej skupiny substituovaná nižšou alkylskupinou alebo skupinou $C(O)OR^9$.

5. Zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, kde R^2 predstavuje skupinu $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$, nižšiu alkylskupinu poprípade prerušenú jedným alebo viacej atómami kyslíku, síry alebo dusíku, poprípade substituovanú na dusíku nižšou alkylskupinou alebo acylskupinou, alebo poprípade substituovanú arylskupinou alebo Het.

6. Zlúčeniny podľa nároku 5, kde R^2 predstavuje skupinu $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíku poprípade prerušenú kyslíkom alebo dusíkom, poprípade substituovanú na dusíku nižšou alkylskupinou, poprípade substituovanú fenylskupinu alebo poprípade substituovanú 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-yl-skupinu.

7. Zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6, kde R^3 predstavuje nižšiu alkylskupinu.

8. Zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 7, kde X predstavuje kyslík.

9. Zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 8, kde R^4 predstavuje halogén, poprípade substituovanú skupinu Het, poprípade substituovanú arylskupinu, skupinu $C(O)R^8$, $C(O)AZ$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$ alebo $NR^{16}Y(O)R^{17}$.

10. Zlúčeniny podľa nároku 9, kde R^4 predstavuje $COCH_3$ alebo NHB , kde B predstavuje vodík, SO_2CH_3 alebo $C(O)Het$.

11. Zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 8, kde R^4 predstavuje jód, nižšiu alkylskupinu, nižšiu alkynylskupinu, pričom každá z dvoch posledných uvedených skupín je substituovaná a/lebo zakončená skupinou $C(O)OR^9$, kde R^9 predstavuje vodík alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíku; $N(H)Y(O)R^{17}$, $N[Y(O)R^{17}]_2$, poprípade substituovanú skupinu Het alebo $NR^{12}R^{13}$, kde R^{12} a R^{13} spolu predstavujú alkylén s 3 až 5 atómami uhlíku prerušený kyslíkom alebo $N-S(O)_2$ - (poprípade substituovaný aryl).

12. Zlúčeniny podľa nároku 11, kde R^4 predstavuje skupinu $N(H)Y(O)R^{17}$, kde R^{17} predstavuje alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíku, ktorá je poprípade substituovaná a/lebo zakončená skupinou $C(O)OH$ alebo skupinou $C(O)O$ -nižší alkyl alebo nižšia alkynylskupina zakončená skupinou $C(O)O$ -alkyl s 1 až 4 atómami uhlíku v alkylovej časti.

13. Zlúčeniny podľa nároku 1, ktorými sú :

5-(2-butoxy-5-jód-3-pyridyl)-3-etyl-2-(2-metoxyetyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

5-(2-butoxy-5-jód-3-pyridyl)-3-etyl-1-(2-metoxyetyl)-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

5-(5-jód-2-izobutoxy-3-pyridyl)-2-metyl-3-propyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

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

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

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

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

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

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

[3-etyl-5-(5-jód-2-propoxy-3-pyridyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-1-yl]octová kyselina;

[3-etyl-5-(5-jód-2-propoxy-3-pyridyl)-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl]octová kyselina;

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

2-[2-(dimethylamino)etyl]-5-(2-etoxy-5-jód-3-pyridyl)-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

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

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

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

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

6-izobutoxy-N,N-dimetyl-5-(2-metyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)nikotinamid;

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

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

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

5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridyl)-2-[2-(4-piperidyl)etyl]-3-etyl-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-piperidin-karboxylát;

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]octovú 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;

5-[5-(3-hydroxy-5-izoxazolyl)-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 kyselinu;

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

N-[5-(1-metyl-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-metyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-5-yl)-6-propoxy-3-pyridyl]amino)sulfonyl)octovú kyselinu;

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

5-(2-[2-(dimetylamino)etyl]-3-etyl-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-6-etoxynikotínovú kyselinu; a

5-(2-[2-(dimetylamino)etyl]-3-etyl-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-6-etoxy-N-metoxý-N-metyl-nikotínamid.

14. Zlúčeniny podľa ktoréhokovek z nárokov 1 až 13 bez obmedzujúcich podmienok pre použitie ako liečivo.

15. Zlúčeniny podľa ktoréhokovek z nárokov 1 až 13 bez obmedzujúcich podmienok pre použitie ako veterinárne liečivo.

16. Formulácia, vyznačujúca sa tým, že obsahuje zlúčeninu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 13 bez obmedzujúcich podmienok v zmesi s farmaceuticky alebo veterinárne vhodným adjuvans, riedidlom alebo nosičom.

17. Formulácia podľa nároku 16, vyznačujúca sa tým, že je farmaceutická.

18. Formulácia podľa nároku 16, vyznačujúca sa tým, že je veterinárna.

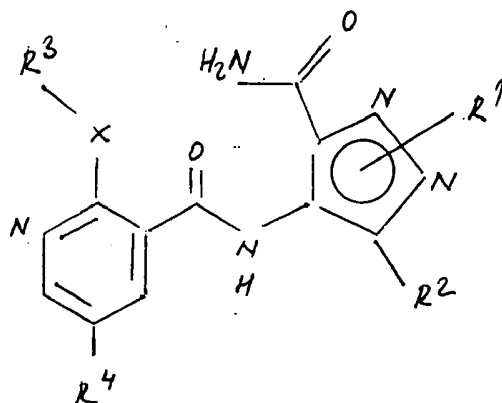
19. Použitie zlúčeniny podľa akéhokoľvek z nárokov 1 až 13 bez obmedzujúcich podmienok pri výrobe liečiva pre kuratívne alebo profylaktické liečenie zdravotného stavu, kedy je žiadúce inhibovať cGMP PDE5.

20. Spôsob liečenia alebo prevencia zdravotného stavu, kedy je žiadúce inhibovať cGMP PDE5, vyznačujúci sa tým, že sa pacientovi, ktorý takéto liečenie potrebuje, podáva terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa akéhokoľvek z nárokov 1 až 13 bez obmedzujúcich podmienok.

21. Použitie podľa nároku 19 alebo spôsob podľa nároku 20, vyznačujúci sa tým, že stavom je samčia erektilná dysfunkcia, MED; impotencia; sexuálna dysfunkcia u samíc, FSD; klitoriálna dysfunkcia; hypoaktívna porucha sexuálnej túžby u samíc; porucha sexuálnej vzrušivosti u samíc; bolestivá sexuálna porucha u samíc alebo dysfunkcia orgasmu u samíc, FSOD.

22. Spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že sa

a) cyklizuje zodpovedajúca zlúčenina všeobecného vzorca II



(II)

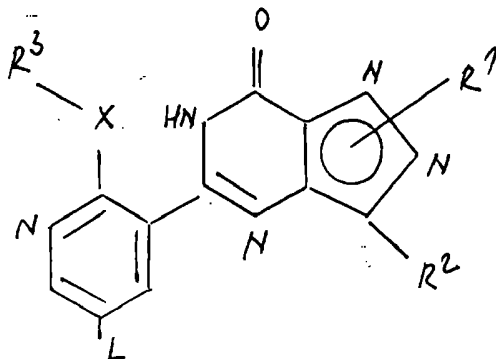
kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a X majú význam uvedený v nároku 1;

b) za účelom výroby zlúčenín všeobecného vzorca I, kde R^1 predstavuje nižšiu alkylskupinu, Het, arylskupinu, alkylHet alebo alkylarylskupinu, pričom každá z piatich posledných uvedených skupín je poprípadе substituovaná spôsobom uvedeným v definícii R^1 , alkyluje zodpovedajúca zlúčenina všeobecného vzorca I, kde R^1 predstavuje vodík;

c) uskutoční, odstráni alebo zavedie substituent arylovej alebo heteroarylovej skupiny v alebo na fenyllovej/pyridylovej alebo pyrazolovej časti zlúčeniny všeobecného vzorca I;

d) jedna skupina R^3 uskutoční na inú skupinu R^3 alkoxidovú výmenu alebo výmenu aminoskupiny za skupinu alkoxidu;

e) zodpovedajúca zlúčenina všeobecného vzorca VIII



(VIII)

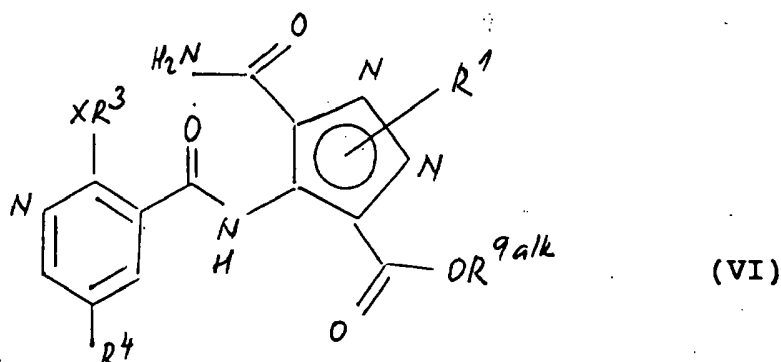
kde L predstavuje odstupujúcu skupinu a R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a X majú význam uvedený vyššie v definícii zlúčenín všeobecného vzorca I, nechá sa reagovať so zlúčeninou obsahujúcou skupinu R^{4a} , ktorá je schopná výmeny za L;

f) chránený derivát zlúčeniny všeobecného vzorca I podrobí deprotekcii;

g) za účelom výroby zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R^2 predstavuje skupinu $C(O)NR^{10}R^{11}$, kde R^{10} a R^{11} majú význam

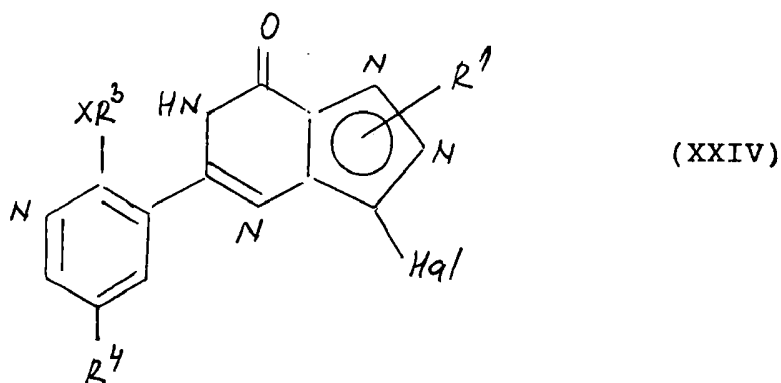
uvedený v definícii všeobecného vzorca I, zlúčenina všeobecného vzorca I, kde R^2 predstavuje skupinu $C(O)OH$ alebo jej derivát na skupine karboxylovej kyseliny, nechá reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca $HNR^{10}R^{11}$, kde R^{10} a R^{11} majú význam uvedený v definícii všeobecného vzorca I;

h) za účelom výroby zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R^2 predstavuje skupinu $C(O)OR^9$, cyklizuje zodpovedajúca zlúčenina všeobecného vzorca VI



kde R^1 , R^3 , R^4 a X majú význam uvedený v definícii všeobecného vzorca I a R^{9alk} predstavuje poprípade substituovanú nižšiu alkylskupinu definovanú vyššie, a nasledovne sa odstráni alkylskupina R^{9alk} , pokiaľ je to potrebné, hydrolýzou a/lebo, pokiaľ je to potrebné, sa vymení za ďalšiu poprípade substituovanú alkylskupinu;

i) za účelom výroby zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R^2 predstavuje poprípade substituovanú nižšiu alkylskupinu, ktorá je rozvetvená a nenasýtená na uhlíkovom atóme, ktorým je pripojená ku zvyšku molekuly, $NR^{12}R^{13}$, kyanoskupinu, arylskupinu alebo Het, pričom skupina Het je aromatická alebo nenasýtená na uhlíkovom atóme, ktorým je pripojená ku zvyšku molekuly, sa zlúčenina všeobecného vzorca XXIV



kde Hal predstavuje chlór, bróm alebo jód, a R^1 , R^3 , R^4 a X majú význam uvedený v nároku 1, podrobí krížovej kopulácii za použitia zlúčeniny všeobecného vzorca



kde R^{2a} predstavuje poprípade substituovanú nižšiu alkylskupinu, ktorá je rozvetvená a nenasýtená na uhlíku, ktorým je pripojená k M, $NR^{12}R^{13}$, kyanoskupinu, arylskupinu alebo Het, pričom skupina Het je aromatická alebo nenasýtená na uhlíkovom atóme, ktorým je pripojená k M, R^{12} a R^{13} majú význam uvedený v nároku 1 a M predstavuje poprípade substituovanú skupinu kovu alebo bóru, pričom táto skupina je vhodná pre krížovú kopulačnú reakciu;

j) za účelom výroby zlúčenín všeobecného vzorca IA alebo IB, kde R^2 predstavuje nižšiu acylskupinu, nižšiu alkoxykarbonylskupinu alebo nižšiu alkynylskupinu, uskutoční sa krížová kopulačná reakcia zodpovedajúcej zlúčeniny všeobecného vzorca XXIV s činidlom alebo činidlami schopnými dodať nižšiu acylskupinu, nižšiu alkoxykarbonylskupinu alebo nižšiu alkynylskupinu alebo ekvivalent takej skupiny.

23. Zlúčeniny všeobecného vzorca IIA alebo IIB definované v nároku 22.

24. Použitie podľa nároku 19 alebo spôsob podľa nároku 20, vyznačujúci sa tým, že stavom je samčia erektilná dysfunkcia, MED; impotencia; sexuálna dysfunkcia u samíc, FSD; klitoriálna dysfunkcia; hypoaktívna porucha sexuálnej túžby u samíc; porucha sexuálnej vzrušivosti u samíc; bolestivá sexuálna porucha u samíc alebo dysfunkcia orgasmu u samíc, FSOD.

25. Použitie podľa nároku 19 alebo spôsob podľa nároku 20, vyznačujúci sa tým, že stavom je samčia erektilná dysfunkcia, MED.