

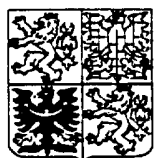
# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

# 281 316

ČESKÁ  
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2109-92**

(22) Přihlášeno: 07. 07. 92

(30) Právo přednosti:  
09. 07. 91 GB 91/9114760

(40) Zveřejněno: 13. 10. 93

(47) Uděleno: 20. 06. 96

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 14. 08. 96

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:

**C 07 D 487/04**

**A 61 K 31/505**

// (C 07 D 487/04,

C 07 D 239:70, C 07 D 231:64)

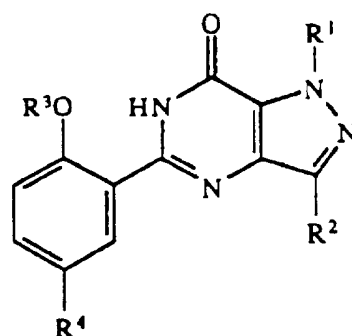
(73) Majitel patentu:  
PFIZER INC., New York, NY, US;

(72) Původce vynálezu:  
Bell Andrew Simon, Deal, CT, US;  
Terrett Nicholas Kenneth dr., Worth, CT, US;

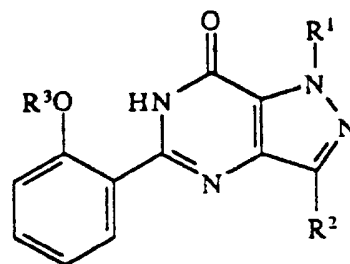
(54) Název vynálezu:  
**Pyrazolopyrimidinonové deriváty,  
způsob jejich přípravy, jejich použití  
a farmaceutický prostředek, který je  
obsahuje**

(57) Anotace:  
Pyrazolopyrimidinonové deriváty obecného vzorce I, ve kterém znamená  $R^1$  vodík,  $C_1$ - $C_3$  alkyl, popřípadě substituovaný, nebo  $C_3$ - $C_5$  cykloalkyl;  $R^2$  je vodík nebo  $C_1$ - $C_6$  alkyl, popřípadě substituovaný;  $R^3$  je  $C_1$ - $C_6$  alkyl, popřípadě substituovaný,  $C_3$ - $C_5$  cykloalkyl,  $C_3$ - $C_6$  alkenyl nebo  $C_3$ - $C_6$  alkinyl;  $R^4$  znamená  $C_1$ - $C_4$  alkyl, popřípadě substituovaný,  $C_2$ - $C_4$  alkenyl, popřípadě substituovaný,  $C_2$ - $C_4$  alkanoyl, popřípadě substituovaný skupinou  $NR^5R^6$ , dále  $C_2$ - $C_4$  hydroxyalkyl, popřípadě substituovaný skupinou  $NR^5R^6$ , dále  $C_2$ - $C_3$ -alkoxy- $C_1$ - $C_2$ -alkyl, popřípadě substituovaný skupinou OH nebo  $NR^5R^6$ , dále  $CONR^5R^6$ ,  $CO_2R^7$ , halogen,  $NHSO_2NR^5R^6$ ,  $NHSO_2R^8$  nebo fenylovou nebo heterocyklickou skupinu, popřípadě substituované;  $R^5$  a  $R^6$  jsou každý nezávisle vodík nebo  $C_1$ - $C_4$  alkyl nebo společně s atomem dusíku tvoří různé zbytky;  $R^7$  představuje vodík nebo  $C_1$ - $C_4$  alkyl;  $R^8$  znamená  $C_1$ - $C_3$  alkyl, popřípadě substituovaný skupinou  $NR^5R^6$ ; a  $R^9$  je vodík,  $C_1$ - $C_3$  alkyl, popřípadě substituovaný fenylem, dále  $C_2$ - $C_3$  hydroxyalkyl nebo  $C_1$ - $C_4$  alkanoyl; s určitými podmínkami, a farmaceuticky přijatelné soli, které jsou selektivními inhibitory cGMP

PDE vhodnými pro léčení kardiovaskulárních onemocnění. Postup přípravy uvedených sloučenin, při kterém se vychází ze sloučenin obecného vzorce II.



(I)



(II)

CZ 281 316 B6

Pyrazolopyrimidinonové deriváty, způsob jejich přípravy, jejich použití a farmaceutický prostředek, který je obsahuje

### Oblast techniky

Vynález se týká pyrazolopyrimidinonových derivátů, konkrétně pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-onů, které představují účinné a selektivní inhibitory fosfodiesterázy cyklického guanosin-3',5'-monofosfátu (cGMP PDE), přičemž tyto sloučeniny je možno použít pro různé terapeutické účely, jako například pro léčení různých kardiovaskulárních poruch, jako je angína, hypertenze, selhání srdce a atheroskleróza. Vynález se také týká způsobu přípravy těchto shora uvedených sloučenin, farmaceutického prostředku a použití těchto sloučenin pro shora uvedené účely.

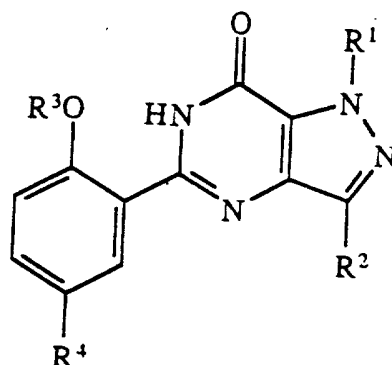
### Dosavadní stav techniky

Sloučeniny podle uvedeného vynálezu projevují selektivitu při inhibování cGMP PDE v porovnání s fosfodiesterázami cyklického adenosin-3',5'-monofosfátu (cAMP PDE), přičemž jako důsledek tohoto selektivního inhibování se zvýší hladina cGMP, což může mít příznivý účinek na aktivitu proti destičkám, neutrofilům, vazospasům a vazodilatační aktivitu, a také tak to může znamenat zesílení účinku endoteliálního relaxačního faktoru (EDRF) a nitrovazodilatátorů. Ze shora uvedeného vyplývá, že sloučeniny podle uvedeného vynálezu je možno použít při léčení četných poruch, jako je například stabilní, nestabilní a variantní (Prinzmetalova) angína, hypertenze, plicní hypertenze, městnavé srdeční selhání, atheroskleróza, stav snížené průchodnosti krevních cév, to znamená stav po perkutánní transluminální koronární angioplastice (post-PTCA), dále onemocnění periferních cév, mrtvice, bronchitida, chronické astma, alergické astma, alergická rinitida (rýma), glaukom a nemoci charakterizované poruchami střevní motility, jako je například syndrom dráždivého tračníku (IBS).

Pokud se týče dosavadního stavu techniky uvádí se v evropské patentové přihlášce EP-A-0201188 určité typy pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-onů, které představují antagonisty adenosinového receptoru a inhibitory PDE, přičemž tyto sloučeniny je možno použít pro léčení kardiovaskulárních poruch, jako je například selhání srdeční činnosti nebo srdeční nedostatečnost. Ovšem tyto sloučeniny nepředstavují ani nijak zvláště účinné inhibitory PDE ani není o nich známo, že by byly selektivními inhibitory cGMP PDE.

### Podstata vynálezu

Podstatu uvedeného vynálezu představují pyrazolopyrimidinonové sloučeniny obecného vzorce I:



(I)

ve kterém znamená:

R<sup>1</sup> atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jedním nebo více atomy fluoru jako substituenty, nebo cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 5 atomů uhlíku;

R<sup>2</sup> znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, která je popřípadě substituována jedním nebo více atomy fluoru jako substituenty nebo cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku;

R<sup>3</sup> znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, která je popřípadě substituována jedním nebo více atomy fluoru jako substituenty nebo cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, dále znamená cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 5 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku nebo alkinylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku;

R<sup>4</sup> znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována skupinou OH, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CN, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> nebo CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, dále znamená alkenylovou skupinu obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována skupinou CN, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> nebo CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, dále znamená alkanoylovou skupinu obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována skupinou NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, dále znamená hydroxyalkylovou skupinu obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována skupinou NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, dále znamená alkoxyalkylovou skupinu obsahující v alkoxy části 2 až 3 atomy uhlíku a v alkylové části 1 až 2 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována skupinou OH nebo NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, dále znamená skupinu CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, atom halogenu, NHSO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> nebo fenylovou skupinu nebo heterocyklickou skupinu, přičemž libovolná z uvedených skupin je popřípadě substituována methylovou skupinou;

R<sup>5</sup> a R<sup>6</sup> jsou každý nezávisle atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří tyto substituenty pyrrolidinovou skupinu, piperidinovou skupinu, morfolinovou skupinu, 4-(NR<sup>9</sup>)-piperazinylovou skupinu nebo imidazolylovou skupinu, při-

čemž uvedená skupina je popřípadě substituována methylovou skupinou nebo hydroxyskupinou;

$R^7$  představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

$R^8$  znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována skupinou  $NR^5R^6$ ; a

$R^9$  je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována fenylovou skupinou, dále hydroxyalkylová skupina obsahující 2 až 3 atomy uhlíku nebo alkanoylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

s tou podmínkou, že jestliže  $R^1$  znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,  $R^2$  je methylová skupina a  $R^3$  je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, potom  $R^4$  nemůže být alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo atom halogenu,

a farmaceuticky přijatelné soli odvozené od těchto sloučenin.

Do výhodné skupiny pyrazolpyrimidinonových sloučenin podle uvedeného vynálezu patří sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém znamená:

$R^1$  atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu;

$R^2$  je alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku;

$R^3$  představuje alkylovou skupinu obsahující 2 až 3 atomy uhlíku;

$R^4$  je alkylová skupina obsahující 1 až 2 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována hydroxylovou skupinou OH, skupinou  $NR^5R^6$ ,  $CONR^5R^6$  nebo  $CO_2R^7$ , dále znamená acetylovou skupinu, která je popřípadě substituována skupinou  $NR^5R^6$ , dále hydroxyethylovou skupinu, která je substituována skupinou  $NR^5R^6$ , dále ethoxymethylovou skupinu, která je popřípadě substituována hydroxylovou skupinou OH nebo skupinou  $NR^5R^6$ , dále skupiny  $CH=CHCN$ ,  $CH=CHCONR^5R^6$ ,  $CH=CHCO_2R^7$ ,  $CO_2H$ ,  $CONR^5R^6$ , Br,  $NHSO_2R^8$  nebo pyridylovou skupinu nebo imidazolylovou skupinu, přičemž libovolná z uvedených skupin je substituována methylovou skupinou;

$R^5$  a  $R^6$  každý nezávisle představuje atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu nebo společně s atomem dusíku, ke kterému jsou tyto substituenty připojeny, tvoří piperidinovou skupinu, morfolinovou skupinu,

4-( $NR^9$ )-1-piperazinylovou skupinu nebo imidazolylovou skupinu, přičemž uvedená skupina je popřípadě substituována methylovou skupinou nebo hydroxylovou skupinou;

$R^7$  je atom vodíku nebo t-butylová skupina;

$R^8$  je methylová skupina nebo skupina  $CH_2CH_2CH_2NR^5R^6$ ; a

$R^9$  znamená atom vodíku, methylovou skupinu, benzylovou skupinu, 2-hydroxyethylou skupinu nebo acetylovou skupinu,

s touto podmínkou, že jestliže  $R^1$  je methylová skupina nebo ethylová skupina,  $R^2$  je methylová skupina a  $R^3$  je alkylová skupina obsahující 2 až 3 atomy uhlíku, potom  $R^4$  nemůže být methylová skupina, ethylová skupina nebo atom bromu.

Z této skupiny jsou výhodné pyrazolpyrimidinonové sloučeniny, ve kterých:

$R^1$  je methylová skupina;

$R^2$  znamená n-propylovou skupinu;

$R^3$  je ethylová skupina nebo n-propylová skupina;

$R^4$  představuje skupiny  $CH_2NR^5R^6$ ,  $CH_2OCH_2CH_2NR^5R^6$ ,  $CH_2OCH_2CH_3$ ,  $CH_2OCH_2CH_2OH$ ,  $COCH_2NR^5R^6$ ,  $CH(OH)CH_2NR^5R^6$ ,  $CH=CHCON(CH_3)_2$ ,  $CH=CHCO_2R^7$ ,  $CO_2H$ ,  $CONR^5R^6$ ,  $Br$ ,  $NHSO_2NR^5R^6$ ,  $NHSO_2NR^5R^6$ ,  $NHSO_2CH_2CH_2CH_2NR^5R^6$ , 2-pyridylová skupina, 1-imidazolylová skupina nebo 1-methyl-2-imidazolylová skupina;

$R^5$  a  $R^6$  společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojeny tvoří piperidinovou skupinu, 4-hydroxypiperidinovou skupinu, morfolinovou skupinu, 4-( $NR^9$ )-1-piperazinylovou skupinu nebo 2-methyl-1-imidazolylovou skupinu;

$R^7$  znamená atom vodíku nebo t-butylovou skupinu; a

$R^9$  představuje atom vodíku, methylovou skupinu, benzylovou skupinu, 2-hydroxyethylou skupinu nebo acetylovou skupinu.

Nejvýhodnějšími pyrazolpyrimidinonovými sloučeninami podle vynálezu jsou:

5-[2-ethoxy-5-(1-methyl-2-imidazolyl)fenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

5-[2-ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinylylkarbonyl)fenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

5-[5-(4-acetyl-1-piperazinylyl)acetyl-2-ethoxyfenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

5-(2-ethoxy-5-morfolinoacetylfenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on; a

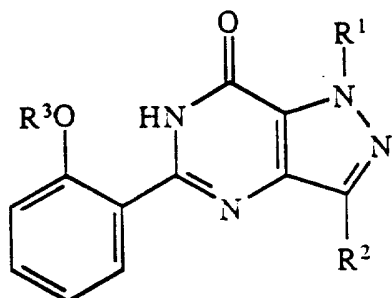
5-(5-morfolinoacetyl-2-n-propoxyfenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on; a farmaceuticky přijatelné soli odvozené od těchto sloučenin.

Do rozsahu vynálezu také náleží farmaceutický prostředek, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje některou z uvedených pyrazolpyrimidinonových sloučenin obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelnou sůl odvozenou od této sloučeniny, společně s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičovou látkou.

Pyrazolpyrimidinonové sloučeniny obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelné soli odvozené od těchto sloučenin jsou podle vynálezu vhodné pro přípravu léčiva pro použití v medicíně, přičemž toto použití také náleží do rozsahu vynálezu.

Do rozsahu vynálezu také náleží použití shora uvedených pyrazolpyrimidinonových sloučenin obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelných solí odvozených od těchto sloučenin pro přípravu léčiva pro léčení takových nemocí jako je stabilní, nestabilní a variantní (Prinzmetalova) angína, hypertenze, plicní hypertenze, městnavé srdeční selhání, atheroskleróza, mrtvice, stav snížené průchodnosti krevních cév, onemocnění periferních cév, bronchitida, chronické astma, alergické astma, alergická rinitida (rýma), glaukom a nemoci charakterizované poruchami střevní motility.

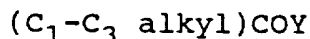
Podstata postupu přípravy uvedených pyrazolpyrimidinonových sloučenin obecného vzorce I spočívá podle vynálezu v tom, že se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce II:



(II)

ve kterém substituenty  $R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  mají již shora uvedený význam, v případě, že v připravované sloučenině obecného vzorce I, ve které substituentem  $R^4$  je

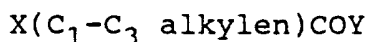
(A) alkanoylová skupina obsahující 2 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylová skupina obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, s acylhalogenidem obecného vzorce



ve kterém Y znamená atom halogenu, v přítomnosti Lewisovy kyseliny, přičemž potom popřípadě následuje redukce takto získaného ketonu na odpovídající alkohol;

(B) alkanoylová skupina obsahující 2 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylová skupina obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, přičemž každá z nich je substituována skupinou  $NR^5R^6$ , ve které

substituenty  $R^5$  a  $R^6$  mají již shora uvedený význam,  
s halogenidemacylhalogenidem obecného vzorce

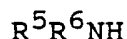


ve kterém znamená:

X atom halogenu a

Y má stejný význam jako bylo uvedeno shora

v přítomnosti Lewisovy kyseliny, přičemž potom následuje reakce  
takto získaného halogenketonu buďto s aminem obecného vzorce



ve kterém  $R^5$  a  $R^6$  mají již shora uvedený význam,

přičemž potom popřípadě následuje redukce takto získaného výsled-  
ného aminoketonu,

nebo s chráněným aminem obecného vzorce



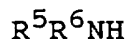
ve kterých P a P' jsou vhodné chránicí skupiny aminové skupiny,

přičemž potom popřípadě následuje redukce takto získaného výsled-  
ného aminoketonu před nebo po odstranění chránicích skupin P nebo  
P';

(C) alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,  
popřípadě substituovaná hydroxylovou skupinou OH, skupinami  
 $NR^5R^6$ ,  $CONR^5R^6$  nebo  $CO_2R^7$ , ve kterých substituenty  $R^5$ ,  $R^6$  a  $R^7$   
mají stejný shora uvedený význam nebo atom bromu,

(I) za chlormethylačních podmínek, přičemž po získání chlor-  
methylového meziproductu následuje:

- (a) redukce, nebo
- (b) reakce s hydroxidem alkalického kovu, nebo
- (c) reakce s aminem obecného vzorce



ve kterém mají  $R^5$  a  $R^6$  shora uvedený význam,  
nebo

- (d) reakce s kyanidem alkalického kovu, přičemž potom  
popřípadě následuje převedení takto získaného nitri-  
lu na odpovídající amid, kyselinu nebo ester, nebo

(II) za podmínek bromace aromatického kruhu, přičemž po zís-  
kání bromového derivátu následuje:

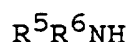
- (a) výměnná reakce lithium-brom, přičemž potom následuje  
reakce takto získaného aryllithiového derivátu

s ethylenoxidem za vzniku 2-hydroxyethylového derivátu; nebo

(b) reakce s allylalkoholem, po které následuje katalytická hydrogenace získaného alkenu na 3-hydroxypropylový derivát; nebo

(c) reakce s 3-buten-1-olem, přičemž potom následuje katalytická hydrogenace takto získaného alkenu za vzniku 4-hydroxybutylového derivátu,

a potom popřípadě následuje převedení libovolného z uvedených alkoholů na odpovídající alkan, amin nebo nitril aktivací odpovídající hydroxyskupiny za vzniku chloridu nebo mesylátu, přičemž potom následuje redukce nebo reakce s aminem obecného vzorce



ve kterém mají  $R^5$  a  $R^6$  již shora uvedený význam, nebo reakce s kyanidem alkalického kovu a potom popřípadě další převedení získaného nitrilu na odpovídající amid nebo ester;

(D) alkenylová skupina obsahující 2 až 4 atomy uhlíku substituovaná v poloze 2 skupinami CN,  $CONR^5R^6$  nebo  $CO_2R^7$  nebo alkylová skupina obsahující 2 až 4 atomy uhlíku substituovaná v poloze 2 skupinami CN,  $CONR^5R^6$ ,  $CO_2R^7$  nebo  $CH_2NH_2$ , kde substituenty  $R^5$ ,  $R^6$  a  $R^7$  mají stejný význam jako bylo uvedeno shora,

po získání bromového derivátu (C)(II), který je uveden shora, se vhodným  $\alpha, \beta$ -nenasyceným nitrilem, amidem nebo esterem, přičemž potom následuje hydrolýza kteréhokoliv získaného esteru, redukce vzniklé alkenylové skupiny a v případě nitrilu následně provedená nebo současně provedená redukce nitrilové skupiny na odpovídající primární amin;

(E) alkenylová skupina obsahující 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkylová skupina obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, přičemž každá z nich je popřípadě substituována skupinami CN,  $CONR^5R^6$  nebo  $CO_2R^7$ , ve kterých  $R^5$ ,  $R^6$  a  $R^7$  mají již shora uvedený význam, po získání bromového derivátu (C)(II), který je uveden shora, s reakčním činidlem na výměnu lithium-brom, přičemž potom se podrobí takto získaný aryllithiový derivát formylaci a získaný aldehyd se uvádí do reakce se vhodnou popřípadě CN-substituovanou,  $CONR^5R^6$ -substituovanou nebo  $CO_2R^7$ -substituovanou alkylfosfoniovou solí obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku nebo fosfonátem, přičemž potom popřípadě následuje hydrolýza libovolného získaného esteru a redukce vzniklé alkenylové skupiny;

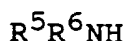
(F) alkoxyalkylová skupina obsahující v alkoxylové části 2 až 3 atomy uhlíku a v alkylové části 1 až 2 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována hydroxylovou skupinou OH nebo skupinou  $NR^5R^6$ , ve které substituenty  $R^5$  a  $R^6$  mají stejný význam jako bylo uvedeno shora,



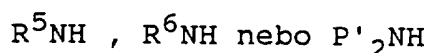
(I) po získání chlormethylového derivátu (C)(I), který je uveden shora, buď

- (a) s alkanolem obsahujícím 2 až 3 atomy uhlíku,  
nebo
- (b) s diolem obsahujícím 2 až 3 atomy uhlíku,

příčemž potom popřípadě následuje aktivace hydroxylové skupiny za vzniku mesylátu a reakce buď s aminem obecného vzorce



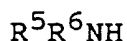
ve kterém  $R^5$  a  $R^6$  mají stejný shora uvedený význam, nebo s chráněným aminem obecného vzorce



ve kterých P a P' mají stejný význam jako bylo uvedeno shora, nebo

(II) po získání bromového derivátu (C)(II), který je uveden shora, s reakčním činidlem na výměnu lithium-brom, přičemž potom následuje reakce takto získaného aryllithiového derivátu s ethylenoxidem za vzniku 2-hydroxyethylového derivátu a aktivování hydroxyskupiny a další reakce stejně jako ve stupni (I)(a) nebo (I)(b);

(G) skupina  $CONR^5R^6$  nebo  $CO_2R^7$ , ve kterých  $R^5$ ,  $R^6$  a  $R^7$  mají stejný význam jako bylo uvedeno shora, po získání bromového derivátu (C)(II), který je uveden shora, s reakčním činidlem na výměnu lithium-brom, přičemž potom následuje reakce takto získaného aryllithiového derivátu s oxidem uhličitým a převedení vhodně aktivované formy takto získané karboxylové kyseliny na amidový nebo esterový derivát reakcí s aminem obecného vzorce



ve kterém  $R^5$  a  $R^6$  mají stejný shora uvedený význam, nebo s alkoholem obecného vzorce

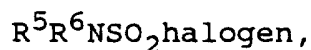


ve kterém má  $R^7$  stejný shora uvedený význam;

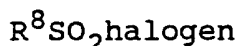
(H) skupina  $NH_2$ , halogen, skupina  $NHSO_2NR^5R^6$  nebo skupina  $NHSO_2R^8$ , kde uvedeným halogenem je fluor, chlor, brom nebo jód a substituenty  $R^5$ ,  $R^6$  a  $R^8$  mají stejný shora uvedený význam,

za podmínek aromatické nitrace, přičemž potom následuje redukce takto získané nitrosloučeniny na odpovídající primární amin a tento amin se podrobí

- (a) běžnému diazotačně-halogenáčnickému postupu, nebo
- (b) reakci buď se sulfamoylhalogenidem obecného vzorce



nebo se sulfonylhalogenidem obecného vzorce



kde halogenem je ve výhodném provedení chlor, nebo reakci se sulfamidem, jestliže oba substituenty  $R^5$  a  $R^6$  jsou atom vodíku;

(I) fenylová skupina nebo heterocyklická skupina, které jsou popřípadě substituovány methylovou skupinou, po získání bromového derivátu (C)(II), který je uveden shora buď

(I) v případě, že  $R^4$  je popřípadě substituovaná fenylová skupina nebo heterocyklická skupina navázaná na uhlík, se vhodně substituovaným fenylovým nebo heterocyklickým zinečnatanovým derivátem v přítomnosti paládia jako katalyzátoru,

nebo

(II) v případě, že  $R^4$  je heterocyklická skupina vázaná na atom dusíku, se vhodným heterocyklem v přítomnosti měděného bronzu, jódu nebo bazické látky;

přičemž potom následuje ve všech případech popřípadě izolování nebo příprava farmaceuticky přijatelné soli tohoto produktu.

Ve výhodném provedení tohoto postupu:

- ve stupni (A) znamená Y chlor nebo brom, Lewisovou kyselinou je chlorid hlinitý nebo bromid hlinitý a redukčním činidlem je boro-hydrid sodný;

- ve stupni (B) znamenají X a Y chlor nebo brom, P je benzylová skupina a tato skupina se odstraní katalytickou hydrogenací, a P' je t-butoxykarbonylová skupina a tato skupina se odstraní za použití chlorovodíku;

- ve stupni (C):

(I) chlormethylační reakce se provádí za použití paraformaldehydu a koncentrované kyseliny chlorovodíkové, a

- (a) redukce se provádí hydrogenací za použití paládia jako katalyzátoru,
- (b) hydroxidem alkalického kovu je hydroxid sodný nebo hydroxid draselný,
- (c) reakce s  $R^5R^6NH$  se provádí za použití přebytku tohoto aminu,
- (d) kyanidem alkalického kovu je kyanid sodný nebo kyanid draselný;

(II) bromace aromatického kruhu se provádí za použití N-brom-sukcinimidu, a

- (a) výměnná reakce lithium-brom se provádí za použití n-butyllithia,

- (b) reakce s alkylalkoholem se provádí za podmínek Heckovy reakce,
- (c) reakce s 3-buten-1-olem se provádí za podmínek Heckovy reakce;

- ve stupni (D) se reakce se vhodným  $\alpha, \beta$ -nenasyceným nitrilem, amidem nebo esterem provádí za podmínek Heckovy reakce, přičemž se použije tri-*o*-tolylfosfinu, acetátu paladnatého a triethylaminu, případná hydrolýza esteru se provádí za použití vodného roztoku hydroxidu sodného v methanolu, případná redukce alkenylové skupiny se provádí hydrogenací v přítomnosti paládia jako katalyzátoru a případná následně prováděná redukce nebo současně prováděná redukce nitrilové skupiny se provádí za použití Raneyova niklu v ledové kyselině octové;

- ve stupni (E) se výměnná reakce lithium-brom provádí za použití *n*-butyllithia, formylačním reakčním činidlem je dimethylformamid a alkenová redukce se provádí katalytickou hydrogenací;

- ve stupni (F) se reakce

(a) s alkanolem obsahujícím 2 nebo 3 atomy uhlíku provádí v přítomnosti jednoho ekvivalentu kovového sodíku nebo

(b) s diolem obsahujícím 2 nebo 3 atomy uhlíku se tato reakce provádí v přítomnosti jednoho ekvivalentu kovového sodíku, přičemž hydroxyskupina se převede na mesylátovou skupinu za použití mesylchloridu v pyridinu jako rozpouštědla, a reakce  $R^5R^6NH$  se provádí za použití přebytku uvedeného aminu,  
a

(II) výměnná reakce lithium-brom se provádí za použití *n*-butyllithia;

- ve stupni (G) se výměnná reakce lithium-brom provádí za použití *n*-butyllithia a karboxylová kyselina se aktivuje za použití karbodiimidu v kombinaci s 1-hydroxybenzotriazolem;

- ve stupni (H) se nitrace provádí za použití koncentrované kyseliny dusičné v kombinaci s koncentrovanou kyselinou sírovou, přičemž nitrosloučenina se redukuje katalytickou hydrogenací, reakce se sulfamoylchloridem nebo se sulfonylchloridem se provádí v přítomnosti přebytku pyridinu nebo triethylaminu a popřípadě v přítomnosti 4-dimethylaminopyridinu, a reakce se sulfamidem se provádí při teplotě asi 100 °C;

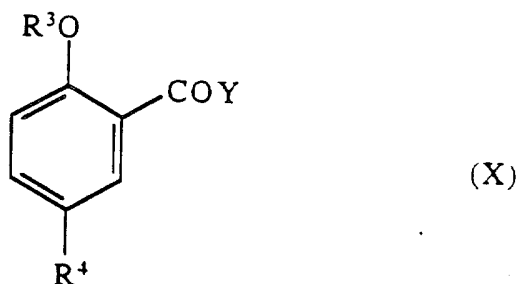
- ve stupni (I)

(I) použitým paladiovým katalyzátorem je tetrakis(trifenylfosfin)paládium a popřípadě substituovaný fenylový nebo heterocyklický zinečnatanový derivát se získá z odpovídajícího popřípadě substituovaného fenylového nebo heterocyklického lithiového derivátu a bezvodého chloridu zinečnatého, a

(II) heterocyklická sloučenina je přítomna v přebytku a bazickou sloučeninou je bezvodý uhličitán draselný.

Ve výhodném provedení se postup přípravy pyrazolpyrimidinových sloučenin obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelných solí odvozených od těchto sloučenin, ve kterém  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  mají stejný význam jako bylo uvedeno shora, provádí tak, že se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce II, ve kterém je substituentem  $R^3$  vodík a  $R^1$  a  $R^2$  mají stejný význam jako bylo uvedeno shora, a postup probíhá libovolným způsobem, uvedeným shora, přičemž potom následuje O-alkylace fenolické skupiny za účelem zavedení substituentu  $R^3$  a případné oddělení nebo příprava farmaceuticky přijatelné soli odvozené od tohoto produktu.

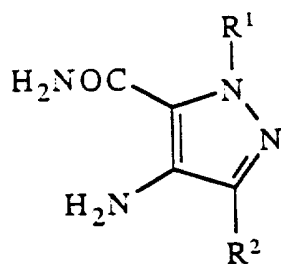
Podstata alternativního postupu přípravy pyrazolpyrimidinových sloučenin obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelných solí odvozených od těchto sloučenin, ve kterém  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  mají stejný význam jako bylo uvedeno, spočívá v tom, že se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce X



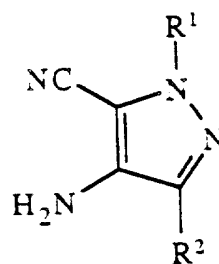
ve kterém znamená:

Y chlor nebo brom, a

$R^3$  a  $R^4$  mají stejný shora uvedený význam, s aminopyrazolem obecného vzorce VII nebo VIII



(VII)



(VIII)

ve kterých mají substituenty  $R^1$  a  $R^2$  stejný význam jako bylo uvedeno shora, přičemž potom následuje cyklizace takto získaných odpovídajících amidů zpracováním s bazickou sloučeninou, popřípadě v přítomnosti peroxidu vodíku, a případné oddělení nebo příprava farmaceuticky přijatelné soli tohoto produktu.

Ve výhodném provedení tohoto postupu se O-alkylace provádí za použití vhodného alkylchloridu, bromidu nebo sulfonátu v přítomnosti uhličitanu draselného.

Ve shora uvedených definicích, pokud nebude výslovně uvedeno jinak, se alkylovými skupinami, které obsahují tři a více atomů uhlíku, míní alkylové skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem. Kromě toho také alkenylové nebo alkinylové skupiny, které obsahují čtyři nebo více atomů uhlíku nebo alkoxy skupiny, které obsahují tři atomy uhlíku, mohou být také s přímým nebo rozvětveným řetězcem. Termínem atom halogenu se míní atom fluoru, chloru, bromu nebo jódu, přičemž heterocyklickou skupinou se míní zbytek vybraný ze skupiny zahrnující thienylovou skupinu, pyridylovou skupinu, pyrazolylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, triazolylovou skupinu, oxazolylovou skupinu, thiazolylovou skupinu a pyrimidinylovou skupinu.

Sloučeniny obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu mohou obsahovat jedno nebo více asymetrických center, z čehož vyplývá, že mohou existovat ve formě enantiomerů nebo diastereoisomerů. Kromě toho je nutno uvést, že určité sloučeniny obecného vzorce I, které obsahují alkenylové skupiny mohou existovat ve formě cis-isomerů nebo trans-isomerů. V každém případě náleží do rozsahu uvedeného vynálezu jak směsi tak i oddělené jednotlivé isomery.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou také existovat v tautomerních formách, přičemž do rozsahu uvedeného vynálezu náleží jak směsi, tak i oddělené jednotlivé tautomerní formy.

V rozsahu uvedeného vynálezu jsou také radioaktivně značené deriváty sloučenin obecného vzorce I, které jsou vhodné pro biologické účely.

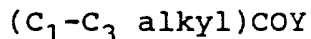
Farmaceuticky přijatelné soli odvozené od sloučenin podle uvedeného vynálezu obecného vzorce I, které obsahují základní centrum, představují adiční soli s kyselinami, které se vytvoří reakcí s farmaceuticky přijatelnými kyselinami. Jako příklad těchto solí je možno uvést soli odvozené od kyseliny chlorovodíkové, bromovodíkové, sírové nebo hydrogensírové, od kyseliny fosforečné nebo hydrogenfosforečné, od kyseliny octové, benzoové, jantarové, fumarové, maleinové, mléčné, citronové, vinné, glukonové, methansulfonové, benzensulfonové a p-toluensulfonové. Sloučeniny obecného vzorce I mohou také tvořit farmaceuticky přijatelné kovové soli, zejména soli s alkalickými kovy, reakcí s bazickými látkami. Jako příklad je možno uvést sodné soli a draselné soli.

Postup přípravy pyrazolopyrimidinových sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu bude v dalším popsán podrobněji. V závislosti na povaze substituentu  $R^4$  se sloučeniny obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu připraví různými způsoby, přičemž se vychází ze sloučenin obecného vzorce II:

ve kterém mají substituenty  $R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  stejný význam jako bylo uvedeno shora.

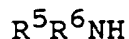
Například je možno uvést, že jestliže je substituentem  $R^4$  alkanoylová skupina obsahující 2 až 4 atomy uhlíky, potom se požadovaný produkt připraví obvyklou Friedel-Craftsovou acylační reakcí, která je běžně známa z dosavadního stavu techniky, a při kte-

ré se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce II s asi dvojnásobným přebytkem halogenidu kyseliny obecného vzorce:



ve kterém znamená:

Y atom halogenu, ve výhodném provedení atom chloru nebo bromu, v přítomnosti asi trojnásobnému přebytku Lewisovy kyseliny, jako je například chlorid hlinitý nebo bromid hlinitý, ve vhodném rozpouštědle, jako je například dichlormethan, při teplotě pohybující se v rozmezí od asi 0 °C do teploty varu reakčního média při použití zpětného chladiče. V případě, že substituent  $R^4$  znamená alkanoylovou skupinu obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, která je substituována skupinou  $NR^5R^6$ , ve které substituenty  $R^5$  a  $R^6$  mají stejný význam jako bylo uvedeno shora, potom se konečný produkt získá ze sloučeniny obecného vzorce II přes mezistupeň, ve kterém je meziproduktem odpovídající halogenketon, to znamená sloučenina obecného vzorce I, ve kterém substituentem  $R^4$  je skupina  $CO(C_1-C_3 \text{ alkyl})X$ , kde X je halogen, ve výhodném provedení chlor nebo brom, a dále následuje reakce tohoto vhodného halogenketonu s požadovaným aminem obecného vzorce:

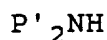


ve kterém  $R^5$  a  $R^6$  mají stejný shora uvedený význam, v přítomnosti přinejmenším jednoho ekvivalentu bazické látky k zachycení uvolněné kyseliny jako vedlejšího produktu reakce (HX) a ve vhodném rozpouštědle, jako je například acetonitril, přičemž tato reakce se provádí při přibližně teplotě místnosti. Touto bazickou látkou může být například anorganická sůl, jako je například bezvodý uhličitán draselný, terciální amin, jako je například triethylamin, nebo amin použitý jako reakční složka, který se použije v přebytku. V případě, že buď  $R^5$ , nebo  $R^6$  představuje atom vodíku, potom může být výhodně použit chráněného aminu obecného vzorce:



ve kterém znamená:

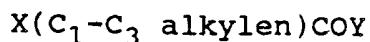
P kompatibilní chránicí skupinu, jako je například benzylová skupina, kterou je možno v následující fázi odstranit katalytickou hydrogenací. V případě, že oba substituenty  $R^5$  a  $R^6$  znamenají atom vodíku, potom je možno výhodně použít odpovídající amoniakovou sloučeninu obecného vzorce:



ve kterém znamená:

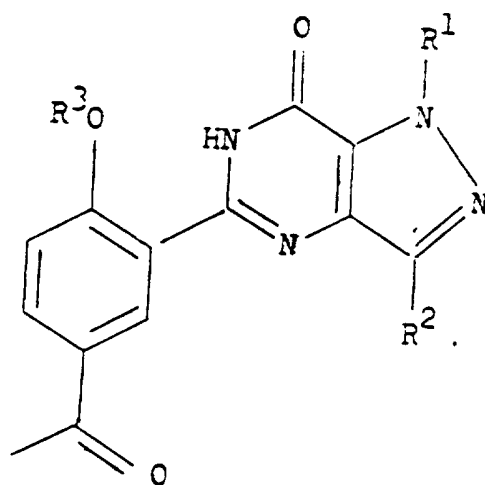
P' chránicí skupinu, jako je například t-butoxykarbonylová skupina.

V tomto případě se pro reakci s uvedeným halogenketonem použije draselné soli nebazického aminačního reakčního činidla, přičemž odstranění chránicí skupiny se provede kyselou hydrolyzou za použití například chlorovodíku, což umožní oddělení požadovaného aminoketonu ve formě hydrochloridové soli běžně známým způsobem. Uvedený halogenketon, který představuje meziprodukt tohoto postupu, je možno také připravit Friedel-Craftsovou metodou, jak je to uvedeno shora, v tomto případě reakcí mezi sloučeninou obecného vzorce II a vhodným halogenacylhalogenidem obecného vzorce:



ve kterém mají X a Y stejný význam jako je uvedeno shora.

Shora uvedené ketony obecného vzorce IA



(IA)

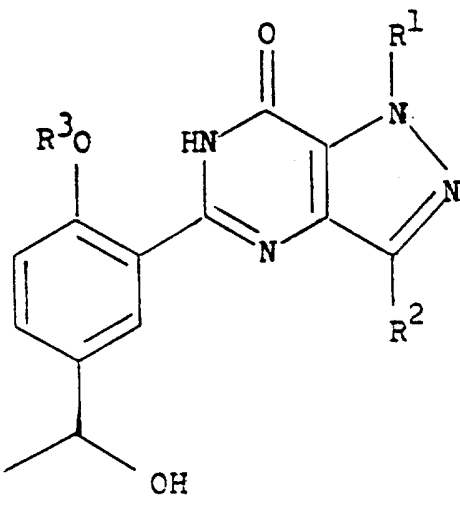
$R^{10}(C_1-C_3 \text{ alkylen})$

ve kterém znamená:

$R^{10}$  buď atom vodíku, nebo skupinu  $NR^5R^6$ , a

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  a  $R^6$  mají stejný význam jako bylo uvedeno shora,

je možno redukovat za vzniku odpovídajících alkoholových derivátů obecného vzorce IB:



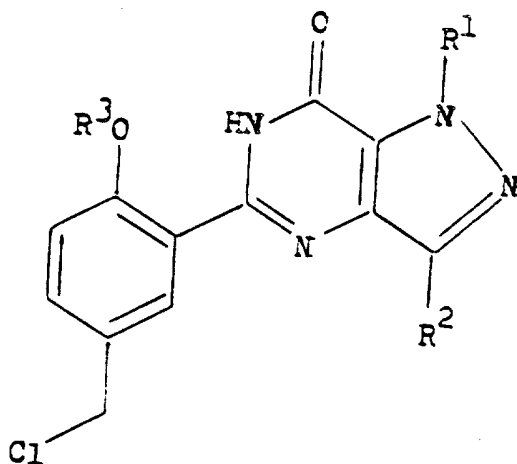
(IB)

$R^{10}(C_1-C_3 \text{ alkylen})$

ve kterém mají  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^{10}$  stejný význam jako bylo uvedeno shora.

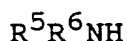
Použitým redukčním činidlem je ve výhodném provedení borohydrid sodný a uvedenou reakci je možno provést ve vhodném rozpouštědle, jako je například ethanol, při přibližné teplotě místnosti.

Sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém substituentem  $R^4$  je hydroxymethylová skupina a substituenty  $R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  mají již shora uvedený význam, je možno připravit tak, že se sloučenina obecného vzorce II podrobí standardní chlormethylační reakci za běžných chlormethylačních podmínek, jako je například použití paraformaldehydu a koncentrované kyseliny chlorovodíkové a reakční teplota v rozmezí od asi teploty místnosti do asi 120 °C, přičemž se získá nejdříve meziproduct, to znamená chlormethylový derivát obecného vzorce III, a tento meziproduct se potom zpracuje hydroxidem alkalického kovu, jako je například hydroxid sodný nebo hydroxid draselný, ve vhodném rozpouštědle, jako je například směs ethylenglykolu a dimethylsulfoxidu, a při teplotě pohybující se v rozmezí od asi teploty místnosti do asi 100 °C.



(III)

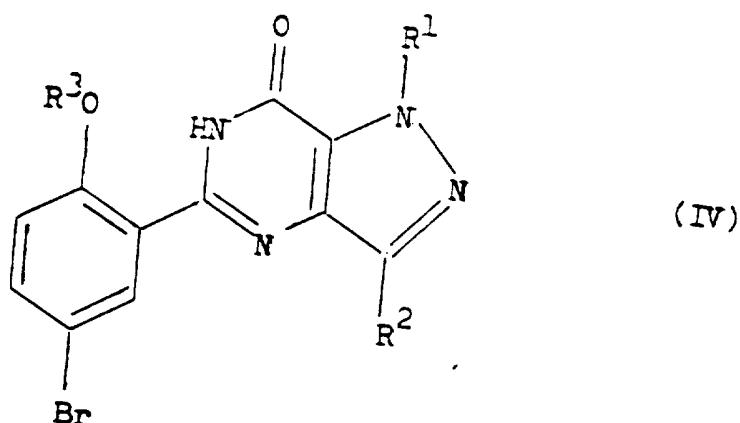
Shora uvedené chlormethylové deriváty obecného vzorce III, ve kterých substituenty  $R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  mají shora uvedený význam, představují cenné meziproducty pro syntézu dalších sloučenin obecného vzorce I. Například je možno uvést, že zpracováním sloučenin obecného vzorce III alkanolem obsahujícím 2 až 3 atomy uhlíku v přítomnosti asi jednoho ekvivalentu alkalického kovu, ve výhodném provedení se použije sodíku, při přibližné teplotě místnosti, se získají odpovídající alkoxy-methylové deriváty obsahující 2 až 3 atomy uhlíku. Podobně je možno uvést, že jestliže se použije pro uvedenou reakci diol obsahující 2 až 3 atomy uhlíku, potom se připraví analogické hydroxy( $C_2$ - nebo  $C_3$ -alkoxy)methylové sloučeniny. Takto získaná sloučenina může být dále zpracovávána aktivováním koncové hydroxyskupiny, jako je například běžně prováděná mesylace za použití asi 10 % přebytku mesylchloridu, v pyridinu jako rozpouštědle při teplotě asi 0 °C až asi teplotě místnosti, přičemž potom následuje popřípadě reakce takto získaného mesylátu s například aminovou sloučeninou obecného vzorce:





ve kterém mají  $R^5$  a  $R^6$  již shora uvedený význam. Ve výhodném provedení se tato reakce provádí s použitím pětinasobného přebytku aminu ve vhodném rozpouštědle, jako je například acetonitril, při teplotě varu pod zpětným chladičem reakčního média. Jak již bylo shora uvedeno, v případě, že buď  $R^5$  nebo  $R^6$  představují atom vodíku nebo oba tyto substituenty jsou atom vodíku, potom je možno s výhodou použít metody s chráněním aminové skupiny a s odstraňováním této chránicí skupiny. Tímto způsobem je možno například připravit sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém znamená substituent  $R^4$  alkyloxymethylovou skupinu obsahující 2 až 3 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována hydroxylovou skupinou OH nebo skupinou  $NR^5R^6$ , a  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  a  $R^6$  mají již shora uvedený význam.

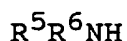
Vyšší homology shora uvedených sloučenin, to znamená takové sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých substituentem  $R^4$  je alkoxyethylová skupina obsahující 2 až 3 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována buď hydroxylovou skupinou OH, nebo skupinou  $NR^5R^6$ , mohou být synteticky připraveny podobnými metodami za použití výchozích 2-chlorethylových, 2-bromethylových nebo 2-mesyloxyethylových analogických sloučenin obecného vzorce III, které je možno zase získat z odpovídajících 2-hydroxyethylových prekurzorů za použití standardních postupů. Tento prekurzor je možno například připravit ze sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém substituent  $R^4$  znamená atom bromu a substituenty  $R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  mají již shora uvedený význam, to znamená ze sloučeniny obecného vzorce IV



přičemž se nejdříve provede výměna lithium-brom za použití n-butyllithia a potom následuje reakce takto získaného aryl-lithiového meziproductu (specifikovaného viz dále) s ethylenoxidem.

Shora uvedené chlormethylové meziproducty obecného vzorce III je možno také použít pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, ve kterých substituentem  $R^4$  je skupina  $CH_2NR^5R^6$  a substituenty

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  a  $R^6$  mají již shora uvedený význam, reakcí se vhodnou aminovou sloučeninou obecného vzorce:



nebo s touto sloučeninou v chráněné formě, viz dále. Ve výhodném provedení se tato reakce provádí s použitím asi trojnásobného přebytku aminové sloučeniny ve vhodném rozpouštědle, jako je například 2-butanon, při teplotě od asi 0 °C do teploty varu reakčního média pod zpětným chladičem. Analogickým způsobem je možno připravit sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém substituentem  $R^4$  je ( $C_2$ - $C_4$  alkylen) $NR^5R^6$ , což se provede obvyklým způsobem, při kterém se vychází ze vhodného chlorového, bromového nebo mesyloxy prekurzoru, který je možno získat z odpovídajícího alkoholu (viz shora uvedený syntetický postup, při kterém byl v jednom stupni připraven 2-hydroxyethylový derivát). Kromě toho je možno 3-hydroxypropylové a 4-hydroxybutylové deriváty připravit katalytickou hydrogenací alkenolů získaných za shora uvedených bromových sloučenin obecného vzorce IV, přičemž při tomto postupu se uvedené bromové sloučeniny podrobí zpracovávání za podmínek Heckovy reakce (viz dále), přičemž se použije allylalkoholu a 3-buten-1-olu.

Shora uvedené chlormethylové meziproducty je možno v dalším postupu použít k přípravě odpovídajících methylových derivátů, to znamená sloučenin obecného vzorce I, ve kterých substituentem  $R^4$  je methylová skupina  $CH_3$  a substituenty  $R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  mají stejný shora uvedený význam. Toto je možno provést katalytickou hydrogenací za použití paladia na aktivním uhlí ve vhodném rozpouštědle, jako je například ethylester kyseliny octové, při tlaku asi 34,7 kPa, a při teplotě místnosti. Analogickým způsobem je možno, v případě, že substituentem  $R^4$  je ethylová skupina, n-propylová skupina nebo n-butylová skupina, tyto sloučeniny obecného vzorce I připravit z odpovídajících alkylchloridů, které jsou zase odvozeny od vhodných alkoholů, jak již bylo shora uvedeno, za použití běžných metod. Také je možno použít i jiných alkoholových derivátů, jako jsou odpovídající bromidy nebo mesyláty.

Shora uvedené bromové deriváty obecného vzorce IV, které představují cenné meziproducty pro syntetickou přípravu dalších sloučenin obecného vzorce I, je možno připravit ze sloučenin obecného vzorce II přímou bromací prováděnou ve vhodném rozpouštědle. Například je možno tento postup provést buď za použití asi 60% přebytku N-bromsukcinimidu v dimethylformamidu při teplotě místnosti, nebo za použití podobného přebytku bromu v ledové kyselině octové při teplotě pohybující se přibližně od teploty místnosti do asi 100 °C. V alternativním provedení je možno sloučeniny obecného vzorce IV a odpovídající fluorové, chlorové a jodové deriváty připravit z odpovídajících primárních aminů (viz dále) klasickou metodou zahrnující postupnou diazotaci-halogenaci provedenou například za použití Schiemannovy, Sandmeyerovy a Gattermanovy reakce.

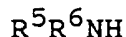
Za použití Heckovy metody je možno shora uvedené bromové meziprodukty obecného vzorce IV převést na sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých substituent  $R^4$  znamená skupiny  $\text{CH}=\text{CHCN}$ ,  $\text{CH}=\text{CHCONR}^5\text{R}^6$  nebo  $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}^7$  a substituenty  $R^1, R^2, R^3, R^5, R^6$  a  $R^7$  mají již shora uvedený význam, přičemž se při těchto reakcích použije akrylonitrilu nebo vhodného amidu akrylové kyseliny nebo esterového derivátu akrylové kyseliny. Tato reakce se obecně provádí za použití asi 50% přebytku jak alkenového reakčního činidla, tak terciárního aminu, jako je například triethylamin, v přítomnosti asi 0,1 ekvivalentu terciárního arylfosfinu, ve výhodném provedení se použije tri-*o*-tolyfosfin, a asi 0,05 ekvivalentu acetátu paladnatého, přičemž reakce se provádí ve vhodném rozpouštědle, jako je například acetonitril, a při teplotě varu reakčního média pod zpětným chladičem. V případě potřeby je možno takto získané výsledné estery kyseliny akrylové hydrolyzovat, například za použití vodného roztoku hydroxidu sodného a methanolu jako korozpouštědla, přičemž se získají odpovídající kyseliny skořicové. Kromě toho je nutno uvést, že všechny takto synteticky připravené alkenylové produkty je možno podrobit katalytické hydrogenaci, například za použití 5% paladia na aktivním uhlí ve vhodném rozpouštědle, při tlaku asi 10,3 kPa a při teplotě místnosti, přičemž se získají sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých je substituentem  $R^4$  skupina  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONR}^5\text{R}^6$  nebo  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^7$  a substituenty  $R^1, R^2, R^3, R^5, R^6$  a  $R^7$  mají stejný význam jako bylo uvedeno v souvislosti se sloučeninou obecného vzorce I. Při alternativně prováděném redukčním postupu, při kterém se akrylonitrilový derivát (cinamonitrilová analogická sloučenina) zcela hydrogenuje za použití Raneyova niklu v ledové kyselině octové, se připraví sloučenina obecného vzorce I, ve které je substituentem  $R^4$  3-aminopropylová skupina a substituenty  $R^1, R^2$  a  $R^3$  mají stejný shora uvedený význam.

Vyšší homology, to znamená sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém substituent  $R^4$  znamená buď alkylovou skupinu obsahující 3 až 4 atomy uhlíku, nebo alkenylovou skupinu obsahující 3 až 4 atomy uhlíku substituovanou skupinou  $\text{CN}$ ,  $\text{CONR}^5\text{R}^6$  nebo  $\text{CO}_2\text{R}^7$ , nebo 4-aminobutylovou skupinu je možno odvodit od shora uvedených alkenolů, které se připraví za použití shora uvedené Heckovy reakce mezi bromovou sloučeninou obecného vzorce IV a buď allylalkoholem, nebo 3-buten-1-olem. Tyto běžně známé postupy, které jsou nutné k převedení koncové hydroxylové skupiny přes vhodný reaktivní derivát, jako je například odpovídající chlorid, bromid nebo mesylát, na požadované funkční skupiny, budou pro odborníky pracující v daném oboru snadno proveditelné, přičemž tyto postupy je možno odpovídajícím způsobem aplikovat na 2-hydroxyethylový derivát (viz shora), čímž se použije postup alternativní vzhledem k uvedené Heckové metodě. Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých substituentem  $R^4$  znamená skupinu  $\text{CH}_2\text{CN}$ ,  $\text{CH}_2\text{CONR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^7$  nebo  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$  je možno připravit z odpovídajících chlormethylových meziproduktů obecného vzorce III reakcí s kyanidem alkalického kovu, jako například s kyanidem sodným nebo s kyanidem dra-

selným, přičemž potom následuje převedení takto získaného nitrilu na požadovanou sloučeninu, což se provede obvyklým způsobem.

Za použití obecného alternativního postupu vzhledem ke shora uvedené Heckově reakci je možno požadované alkeny (a odvozené alkany získané katalytickou hydrogenací) připravit metodou podle Wittiga a Hornera, při které se aldehyd obecného vzorce I, ve kterém je substituentem  $R^4$  skupina CHO a substituenty  $R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  mají stejný význam jako bylo uvedeno shora, uvádí do reakce se vhodnou fosfoniovou solí nebo s fosfonátem v přítomnosti vhodné bazické sloučeniny. Shora uvedený aldehyd jako takový je možno získat formylací shora uvedeného aryllithového derivátu obecného vzorce IV, například za použití dimethylformamidu, přičemž v analogickém provedení představuje také vhodný prekurzor k přípravě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém substituentem  $R^4$  je alkenylová skupiny obsahující 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkylová skupina obsahující 2 až 4 atomy uhlíku a substituenty  $R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  mají stejný význam jako bylo uvedeno shora.

Tyto shora uvedené aryllithiové meziproducty je možno také použít pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, ve kterých je substituentem  $R^4$  je skupina  $CONR^5R^6$  nebo  $CO_2R^7$  a substituenty  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  a  $R^7$  mají stejný shora uvedený význam. Například je možno uvést, že odpovídající derivát kyseliny benzoové se připraví postupem, při kterém se převede shora uvedená sloučenina obecného vzorce IV na lithiový derivát, což se provádí v suchém tetrahydrofuranu při teplotě asi  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  za použití asi pětinasobného přebytku roztoku n-butyllithia v hexanu, a potom se provede zpracování takto získané aryllithiové sloučeniny oxidem uhličitým při teplotě asi  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  a zpracování této reakční směsi při teplotě asi  $0\text{ }^\circ\text{C}$  včetně opatrného okyselení na hodnotu pH 3. Kyselinu je možno aktivovat zpracováním za mírných podmínek, například za podmínek, při kterých se dosahuje vytvoření peptidové vazby při adičních postupech aminové kyseliny, a potom je možno tuto kyselinu podle potřeby převést na esterový nebo amidový derivát. Například je možno uvést, že při aktivování této kyseliny benzoové za použití kombinace karbodiimid/1-hydroxybenzonitril v přítomnosti požadovaného aminu obecného vzorce:



kde  $R^5$  a  $R^6$  mají stejný shora uvedený význam, nebo alkoholu obecného vzorce:

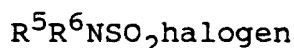


kde  $R^7$  má shora uvedený význam, ve vhodném rozpouštědle, jako je například dichlormethan, při teplotě pohybující se od asi  $0\text{ }^\circ\text{C}$  do teploty místnosti, se připraví odpovídající amid nebo ester.

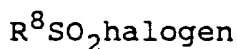
Bromové meziproducty obecného vzorce IV je možno také použít při syntéze sloučenin obecného vzorce I, ve kterých substituentem  $R^4$  je fenylová skupina nebo heterocyklická skupina, přičemž každá z těchto sloučenin je popřípadě substituována methylovou skupi-

nou, a substituenty  $R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  mají stejný význam jako bylo uvedeno shora. V případě, že substituentem  $R^4$  je fenylová skupina nebo heterocyklická skupina připojená na uhlík, potom může být tato skupina zavedena prostřednictvím adice zinečnatanového derivátu vytvořeného in situ z odpovídajícího fenyllithiového nebo heterocyklického lithiového meziprojektu, která je katalyzována paládiem, přičemž shora uvedenou sloučeninu je možno získat podle potřeby buď z odpovídající heterocyklické sloučeniny, nebo halogenheterocyklické sloučeniny zpracováním n-butyllithiem. Tímto způsobem je možno například fenyllithiovou sloučeninu nebo heterocyklickou lithiovou sloučeninu (v přítomnosti asi 1 ekvivalentu n-butyllithia navíc k navázání aktivního vodíkového atomu pocházejícího z pyrazolopyrimidinonového substrátu) zpracovávat asi 2 ekvivalenty bezvodého chloridu zinečnatého v suchém tetrahydrofuranu při teplotě asi  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , přičemž potom následuje zpracování při přibližně teplotě místnosti se sloučeninou obecného vzorce IV v přítomnosti paládiového katalyzátoru, ve výhodném provedení za použití tetrakis(trifenylfosfin)paladia. V případě potřeby je možno tuto reakční směs dále zahřívát při teplotě varu za použití zpětného chladiče s asi 2 ekvivalenty bezvodého chloridu zinečnatého. V případě, že substituentem  $R^4$  je heterocyklická skupina navázaná na dusík, potom je možno tuto reakci provést s asi pětinásobným přebytkem vhodné heterocyklické sloučeniny v přítomnosti asi 10% přebytku bazické látky, jako je například bezvodý uhličitan draselný, za účelem zachycení bromovodíkového vedlejšího produktu, společně s asi 10% přebytkem měděného bronzu a asi 0,25 ekvivalentu jódového katalyzátoru ve vhodném rozpouštědle, jako je například dimethylformamid, přičemž reakce se provádí při teplotě varu reakčního média pod zpětným chladičem.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých je substituentem  $R^4$  skupina  $\text{NHSO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$  nebo skupina  $\text{NHSO}_2\text{R}^8$  a substituenty  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  a  $R^8$  mají stejný význam jako bylo uvedeno shora, je možno synteticky připravit z odpovídajícího primárního aminu, který se získá nitrací sloučeniny obecného vzorce II za použití například běžně používané kombinace koncentrovaná kyselina dusičná/koncentrovaná kyselina sírová, přičemž potom následuje redukce takto získané nitroarenové sloučeniny katalytickou hydrogenací za použití běžně známých metod. Tato reakce se obvykle provádí za použití ekvimolárních množství primárního aminu obecného vzorce I, ve kterém substituentem  $R^4$  je skupina  $\text{NH}_2$  a substituenty  $R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  mají stejný význam jako bylo uvedeno shora, a buď požadovaného sulfamoylhalogenidu, nebo alkylsulfonylhalogenidu (ve výhodném provedení se používá chloridů) obecného vzorce:



nebo

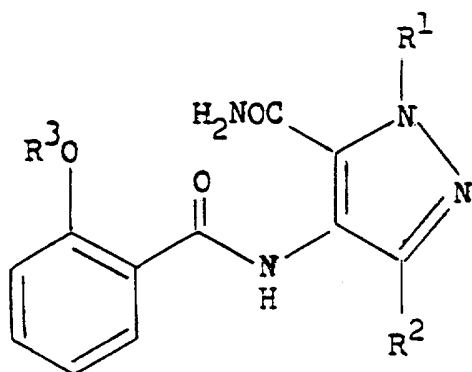


v přítomnosti přebytku terciárního aminu, jako je například triethylamin nebo pyridin, za účelem zachycení kyselého vedlejšího produktu, ve vhodném rozpouštědle, jako je například dichlormethan, a při teplotě pohybuující se v rozmezí od asi  $0\text{ }^\circ\text{C}$  do tep-

loty místnosti. Při provádění této reakce je možno výhodně použít pyridinu, který funguje podle potřeby jednak jako bazická látka a jednak jako rozpouštědlo, přičemž tato shora uvedená reakce může být popřípadě katalyzována přídavkem asi 0,1 až asi 0,2 ekvivalentu 4-t-aminopyridinu, jako je například 4-dimethylamino-pyridin. V případě, že oba substituenty  $R^5$  a  $R^6$  představují vodík, potom je možno požadovaný produkt také získat reakcí primárního aminu se sulfamidem ve vhodném rozpouštědle, jako je například 1,4-dioxan, při teplotě asi 100 °C.

V případě, že při převádění sloučenin obecného vzorce II na sloučeniny obecného vzorce I představuje substituent  $R^3$  skupinu citlivou na reakční podmínky nebo skupinu odstranitelnou za konkrétních použitých podmínek k zavedení substituentu  $R^4$ , potom je možno tuto skupinu  $R^3$  zavést jako takovou až v konečné fázi této syntézy. Tímto způsobem může například fenol obecného vzorce II, ve kterém substituent  $R^3$  znamená atom vodíku a substituenty  $R^1$  a  $R^2$  mají stejný význam jako bylo uvedeno shora, který je připraven například odstraněním chránicí skupiny z O-allylového derivátu, jako je například sloučenina obecného vzorce II, ve které je substituentem  $R^3$  allylová skupina a  $R^1$  a  $R^2$  mají stejný shora uvedený význam, v přítomnosti paladia, sloužit jako substrát pro následující reakce, při kterých se do uvedené sloučeniny zavedou různé substituenty  $R^4$ . Potom je nezbytné provést závěrečnou O-alkylaci fenolické skupiny za účelem přípravy sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém mají substituenty  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  stejný význam jako bylo uvedeno shora. Tuto reakci je možno provést za běžně používaných a známých podmínek, přičemž se použije vhodného alkylchloridu, alkylbromidu nebo alkylsulfonátu v přítomnosti bazické sloučeniny, jako je například bezvodý uhličitán draselný, ve vhodném rozpouštědle, jako je například 2-butanon, při teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem. V alternativním provedení je možno tuto alkylaci provést za obvyklých podmínek Mitsunobuovy reakce.

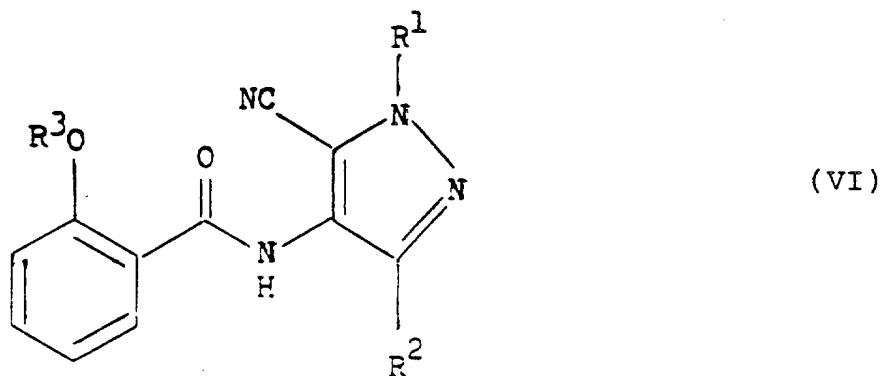
Sloučeniny obecného vzorce II je možno připravit ze sloučenin obecného vzorce V:



(V)

ve kterém substituenty  $R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  mají stejný význam jako bylo uvedeno shora, za použití běžných cyklizačních metod používaných

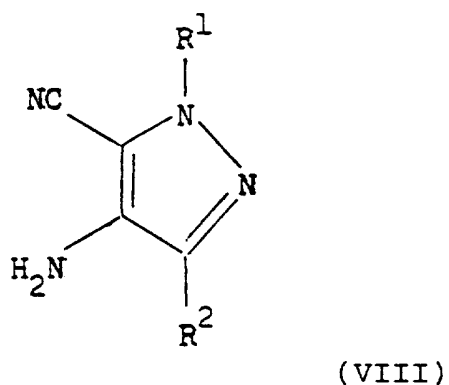
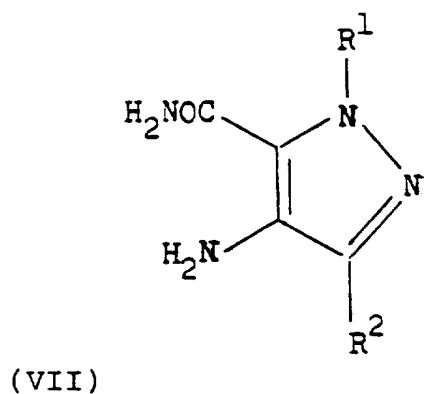
pro tvorbu pyrimidinonového kruhu. Tímto způsobem je možno například cyklizaci provést zpracováním sloučeniny obecného vzorce V s bazickou sloučeninou, jako je například hydroxid sodný nebo uhličitan draselný, popřípadě v přítomnosti peroxidu vodíku, v reakčním médiu ethanol-voda a při teplotě varu reakčního média za použití zpětného chladiče. Za těchto podmínek je možno příbuznou nitrilovou sloučeninu obecného vzorce VI:



ve kterém mají substituenty  $R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  stejný shora uvedený význam, také použít jako perkuzor sloučeniny obecného vzorce IV.

V alternativním provedení této cyklizační reakce je možno sloučeniny obecného vzorce II získat zpracováním sloučeniny obecného vzorce V s polyfosforečnou kyselinou při teplotě asi 140 °C.

Sloučeniny obecného vzorce V a VI je možno připravit ze sloučenin obecného vzorce VII a VIII



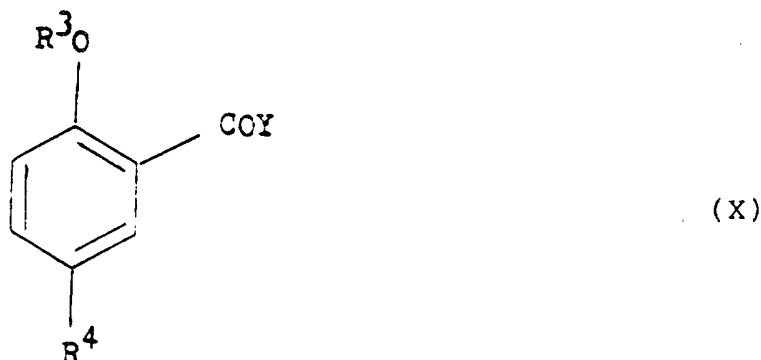
ve kterém mají  $R^1$  a  $R^2$  stejný význam jako bylo uvedeno shora, reakcí se sloučeninou obecného vzorce IX:



ve kterém mají  $R^3$  a  $Y$  stejný význam jako bylo uvedeno shora.

Tato reakce se obvykle provádí za použití přebytku sloučeniny obecného vzorce IX v přítomnosti přebytku terciárního aminu, jako je například triethylamin, který je použit za účelem zachycování kyseliny jako vedlejšího produktu (HY), popřípadě v přítomnosti katalyzátoru, kterým je 4-dimethylaminopyridin, v inertním rozpouštědle, jako je například dichlormethan, a při teplotě pohybující se v rozmezí od asi 0 °C do teploty místnosti.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno připravit jednodušším způsobem ze sloučenin obecného vzorce X:



ve kterém mají  $R^3$ ,  $R^4$  a  $Y$  již shora uvedený význam, v případě, že je tento halogenid kyseliny snadno dostupný, reakcí buď se sloučeninou obecného vzorce VII, nebo se sloučeninou obecného vzorce VIII, přičemž potom následuje uzavření řetězce u produktu, který je popsán shora. Ze shora uvedeného je zcela zřejmé, že tento alternativní syntetický způsob přípravy je vhodný pouze v těch případech, kdy substituent  $R^4$  je kompatibilní s reakčními podmínkami, které se používají v obou uvedených stupních, přičemž jako příklad je možno uvést postup uvedený v příkladu 17, kdy substituentem  $R^4$  je acetylová skupina.

Shora uvedené aminopyrazoly obecného vzorce VII a VIII, halogenidy kyselin obecného vzorce IX a X a meziprodukty používané k zavedení různých substituentů  $R^4$  do sloučenin obecného vzorce II za účelem získání sloučenin obecného vzorce I, v případě, že nejsou ani běžně obchodně dostupné ani není jejich příprava v dalším uváděna, je možno získat běžnými syntetickými postupy podle shora uvedených literárních odkazů, přičemž se vychází ze snadno dostupných výchozích reakčních látek a použije se běžné známých reakčních podmínek.

Některé ze sloučenin obecného vzorce I, ve kterých substituentem  $R^9$  jsou shora uvedené skupiny s výjimkou atomu vodíku, je možno připravit přímo z odpovídajících 4-N-nesubstituovaných piperazinových derivátů, to znamená z prekurzorů, ve kterých substituentem  $R^9$  je atom vodíku, za použití vhodných standardních syntetických postupů.

Všechny shora uvedené reakce jsou zcela běžné, přičemž nezbytné reakční látky a podmínky pro jejich uskutečnění je možno snadno zvolit na základě publikací podle dosavadního stavu tech-



niky, které popisují tyto metody, a také i na základě příkladů uvedených v dalším textu. Pro odborníky pracující v daném oboru také zřejmá různá alternativní provedení a modifikace těchto postupů pro přípravu všech sloučenin obecného vzorce I.

Biologická účinnost sloučenin podle uvedeného vynálezu byla stanovena pomocí následujících testovacích metod.

#### Fosfodiesterázová účinnost

Afinita sloučenin na cGMP a cAMP PDE byla vyhodnocena na základě stanovení hodnot  $IC_{50}$  (koncentrace inhibitoru požadovaná k 50% inhibování aktivity enzymu). Tyto PDE enzymy byly izolovány z destiček králíka a z ledvin krysy, přičemž bylo v podstatě použito metody podle W.J. Thompsona a kol. (viz. Biochem., 1971, 10, 31. Vápník/calmodulin (Ca/CAM)-independentní cGMP PDE a cGMP-inhibované cAMP PDE enzymy byly získány z destiček králíka, zatímco ze čtyř hlavních PDE enzymů v ledvinách krys byl izolován Ca/CAM-dependentní cGMP PDE (frakce I). Tyto testy byly provedeny za pomoci modifikované "vsázkové" metody podle W. J. Thompsona a M.M. Applemana (viz Biochem., 1979, 18, 5228). Získané výsledky jsou uvedeny na konci příkladové části. Získané výsledky ukazují, že tyto sloučeniny podle uvedeného vynálezu jsou účinnými a selektivními inhibitory obou cGMP PDE.

#### Účinnost proti shlukování destiček

Tato účinnost byla odhadnuta na základě schopnosti sloučenin inhibovat shlukování destiček in vitro vyvolané aktivačním faktorem destiček (PAF), a zesilovat protishlukovací účinek aktivátorů guanylátcyklázy, jako je například nitroprusid a EDRF, in vitro. Promyté destičky byly připraveny v podstatě stejným způsobem jako je metoda podle J.F. Mustarda a kol. (viz. Methods in Enzymol., 1989, 169, 3) a shlukování bylo stanovováno za použití standardních turbidimetrických metod, jak je popisuje G.V.R. Born (viz. J. Physiol (Lond), 1962, 162, 67P).

#### Antihypertenzní účinnost

Tento účinek byl odhadnut po intravenozním nebo orálním podání sloučeniny spontánně hypertenzním krysám. Tlak krve byl zaznamenáván pomocí kanyly implantované do karotidy u zvířat buď v bdělém stavu, nebo v anestézi.

V případě podávání uvedených sloučenin podle vynálezu lidem za účelem dosažení léčivého nebo profylaktického účinku při léčbě angíny, hypertenze nebo městnavého srdečního selhání, se orální dávky těchto sloučenin obvykle pohybují v rozmezí od 4 miligramů denně do 800 miligramů denně pro průměrně vzrostlého pacienta (hmotnost 70 kilogramů). Takže v případě typického dospělého pacienta obsahují jednotlivé tablety nebo kapsle 2 až 400 miligramů účinné sloučeniny ve vhodném farmaceuticky přijatelném vehikulu nebo nosičovém materiálu, přičemž tyto tablety nebo kapsle se podávají ve formě jednotlivých nebo několikanásobných dávek, jednou nebo několikrát denně. Dávky pro intravenozní, bukální nebo sublinguální podávání se obvykle pohybují v rozmezí od 1 do 400 miligramů účinné látky na jednu dávku podle konkrétní

potřeby. Při praktickém použití těchto látek stanoví ošetřující lékař nejvhodnější dávkovací režim podle stavu každého jednotlivého pacienta, přičemž tato dávka se mění podle věku, hmotnosti a reakce na prováděné léčení. Shora uvedené dávkování je obvykle průměrem těchto uvedených faktorů, ovšem mohou nastat jednotlivé případy, kdy je zapotřebí použít vyšších nebo nižších dávkovaných rozmezí, přičemž všechny tyto varianty náleží do rozsahu podle uvedeného vynálezu.

V případě využití sloučenin podle uvedeného vynálezu obecného vzorce I u lidí se tyto sloučeniny mohou podávat samotné, ovšem obvykle se podávají ve směsi s farmaceuticky přijatelným nosičem, který je zvolen podle uvažovaného způsobu podávání a podle standardní farmakologické praxe. Například je možno uvést, že je možno tyto sloučeniny podávat orálně, bukálně nebo sublinguálně, ve formě tablet obsahujících vehikulum, jako je například škrob nebo laktóza, nebo ve formě kapslí nebo dražé buď samotných, nebo ve směsi s vehikuly, nebo ve formě elixírů nebo suspenzí obsahujících aromatizační přísady nebo barviva. Tyto sloučeniny je možno také podávat injekcemi parenterálně, například intravenózně, intramuskulárně, subkutánně nebo intrakoronálně. V případě parenterálního podávání se nejlépe tyto sloučeniny použijí ve formě sterilních vodných roztoků, které mohou obsahovat další látky, jako jsou například soli nebo monosacharidy, jako je například mannit nebo glukóza, čímž se roztok upraví na isotonický s krví.

Do rozsahu uvedeného vynálezu tedy také náleží farmaceutické prostředky obsahující sloučeninu obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu nebo farmaceuticky přijatelnou sůl odvozenou od této

sloučeniny, společně s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičovou látkou.

Do rozsahu uvedeného vynálezu také náleží použití sloučeniny obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelné soli odvozené od této sloučeniny nebo farmaceutického prostředku obsahujícího libovolnou uvedenou formu v medicíně.

Do rozsahu uvedeného vynálezu dále náleží použití sloučeniny obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu nebo farmaceuticky přijatelné soli odvozené od této sloučeniny nebo farmaceutického prostředku obsahujícího libovolnou shora uvedenou formu pro přípravu léčiva vhodného pro léčení takových onemocnění, jako je stabilní, nestabilní a variantní (Prinzmetalova) angína, hypertenze, plicní hypertenze, městnavé srdeční selhání, atheroskleróza, stav snížené průchodnosti krevních cév, to znamená stav po perkutánní transluminální koronární angioplastice (post-PTCA), dále onemocnění periferních cév, mrtvice, bronchitida, chronické astma, alergické astma, alergická rinitida (rýma), glaukom a nemoci charakterizované poruchami střevní motility, jako je například syndrom dráždivého tračníku (IBS).

Do rozsahu uvedeného vynálezu také náleží postup léčení nebo způsob prevence takových onemocnění jako je stabilní, nestabilní a variantní (Prinzmetalova) angína, hypertenze, plicní hypertenze, městnavé srdeční selhání, atheroskleróza, stav snížené průchodnosti krevních cév, to znamená stav po perkutánní trans-

luminální koronární angioplastice (post-PTCA), dále onemocnění periferních cév, mrtvice, bronchitida, chronické astma, alergické astma, alergická rinitida (rýma), glaukom a nemoci charakterizované poruchami střevní motility, jako je například syndrom dráždivého tračníku (IBS) u savců včetně lidí, při kterém se savci podává terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelné soli odvozené od této sloučeniny nebo farmaceutický prostředek obsahující shora uvedenou formu.

Do rozsahu uvedeného vynálezu také náleží nové meziprodukty obecného vzorce II, III a IV, uvedené ve shora uvedeném textu.

#### Příklady provedení vynálezu

Sloučeniny podle uvedeného vynálezu a postup jejich přípravy a také tak i meziprodukty používané při tomto postupu přípravy budou v dalším ilustrovány pomocí následujících příkladů praktického provedení a metod přípravy. Čistota těchto sloučenin byla monitorována běžným způsobem chromatografickou analýzou v tenké vrstvě (TLC) za použití silikagelových destiček Merck Kieselgel 60 F<sub>254</sub>. Hodnoty spekter <sup>1</sup>H-nukleární magnetické rezonance byly zaznamenávány pomocí spektrofotometru Nicolet QE-300 nebo Bruker AC-300, přičemž tyto hodnoty ve všech případech odpovídaly předpokládaným strukturním vzorcům.

#### Příklad 1

Postup přípravy 5-(2-ethoxy-5-piperidinacetylfenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-onu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byl piperidin (v množství 0,22 mililitru, což odpovídá 0,0022 molu) přidáván k promíchávané suspenzi 5-(5-bromacetyl-2-ethoxyfenyl)-1-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-onu (viz. Příprava 8, v množství 0,95 gramu, což odpovídá 0,0022 molu) a bezvodého uhličitanu draselného (v množství 0,6 gramu, což odpovídá 0,0044 molu) v acetonitrilu (v množství 50 mililitrů) při teplotě místnosti. Po 18 hodinách byla tato směs odpařena za použití vakua, přičemž takto získaný zbytek byl potom rozpuštěn ve vodě (v množství 50 mililitrů) a tento roztok byl potom extrahován ethylesterem kyseliny octové (ve formě 3 podílů po 30 mililitrech). Takto získané organické extrakty byly potom spojeny, promyty solankou (ve formě tří podílů po 20 mililitrech), potom byl tento podíl sušen za pomoci síranu sodného Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a potom byl odpařen za použití vakua. Tímto způsobem byla připravena žlutá pevná látka, která byla potom zpracovávána chromatografickým způsobem na silikagelu (v množství 12 gramů), přičemž bylo použito methanolu v dichlormethanu jako elučního činidla (s elučním gradientem 0 až 2 % methanolu) a tímto způsobem byla získána šedavě bílá pevná látka. Tato látka byla potom krystalována ze směsi ethylesteru kyseliny octové a hexanu, čímž byla připravena požadovaná sloučenina ve formě šedavě bílého prášku (v množství 0,27 gramu, což odpovídá výtěžku 28 %).

Teplota tání: 149 až 151 °C

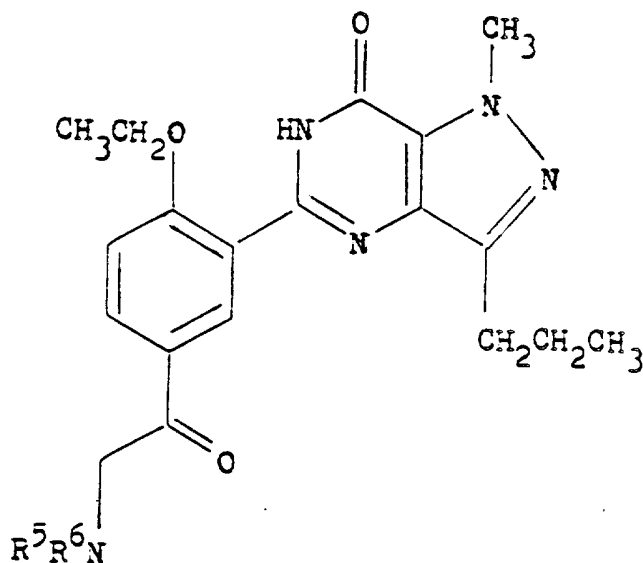
Analýza pro  $C_{24}H_{31}N_5O_5$ 

vypočteno: 65,88 % C, 7,14 % H, 16,01 % N

nalezeno: 66,14 % C 6,90 % H, 15,95 % N.

## Příklady 2-8

Při provádění postupu podle těchto příkladů se postupovalo stejným způsobem jako v příkladu 1, přičemž bylo použito vhodného aminu. Podle těchto příkladů byly připraveny následující sloučeniny.



## Příklad 2

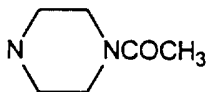
$NR^5R^6$	Výtěžek (%)	Teplota tání (°C)
$N(CH_2CH_3)$	4	120 až 121

## Analýza (%):

(teoretické hodnoty jsou uvedeny v závorce)

C	H	N
65,21	7,31	16,37
(64,92)	(7,34)	(16,46)

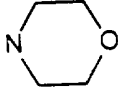
## Příklad 3

$NR^5R^6$	Výtěžek (%)	Teplota tání (°C)
	23	183 až 185

Analýza (%)  
(teoretické hodnoty jsou uvedeny v závorce)

C	H	N
62,48	6,62	17,32
(62,48)	(6,71)	(17,49)

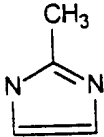
## Příklad 4

NR <sup>5</sup> R <sup>6</sup>	Výtěžek (%)	Teplota tání (°C)
	29	159 až 160

Analýza (%):  
(teoretické hodnoty jsou uvedeny v závorkách)

C	H	N
63,20	6,58	15,87
(62,85)	(6,65)	(15,94)

## Příklad 5

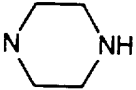
NR <sup>5</sup> R <sup>6</sup>	Výtěžek (%)	Teplota tání (°C)
	21	202 až 204

Analýza (%):  
(teoretické hodnoty jsou uvedeny v závorce)

C	H	N
61,84	6,12	18,68
(62,28)	(6,14)	(18,95) a

Poznámka: a = 0,50 H<sub>2</sub>O

## Příklad 6

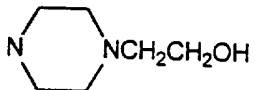
$NR^5R^6$	Výtěžek (%)	Teplota tání (°C)
	39	142 až 143

## Analýza (%):

(teoretické hodnoty jsou uvedeny v závorce)

C	H	N
62,83	7,09	18,90
(63,00)	(6,90)	(19,16)

## Příklad 7

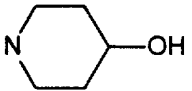
$NR^5R^6$	Výtěžek (%)	Teplota tání (°C)
	36	135 až 136

## Analýza (%):

(teoretické hodnoty jsou uvedeny v závorce)

C	H	N
62,46	6,91	17,36
(62,22)	(7,10)	(17,41)

## Příklad 8

$NR^5R^6$	Výtěžek (%)	Teplota tání (°C)
	40	151 až 152

## Analýza (%):

(teoretické hodnoty jsou uvedeny v závorce)

C	H	N
63,34	*6,80	15,63
(63,56)	(6,89)	(15,44)

---

## Příklad 9

Postup přípravy 5-(2-ethoxy-5-[1-hydroxy-2-(1-piperazinyl)-ethyl]fenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo-[4,3-d]pyrimidin-7-onu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byl borohydrid sodný v množství 0,01 gramu (což odpovídá 0,0027 molu) přidán k promíchávané suspenzi obsahující 5-[2-ethoxy-5-(1-piperazinyl-acetyl)fenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-7-on (v množství 0,12 gramu, což odpovídá 0,0027 molu) v ethanolu (v množství 10 mililitrů) a takto získaný roztok byl potom promícháván při teplotě místnosti po dobu 18 hodin. Použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno odpařováním za použití vakua, přičemž získaný zbytek byl potom suspendován v nasyceném vodném roztoku uhličitanu sodného (v množství 50 mililitrů) a takto získaná reakční směs byla potom extrahována dichlormethanem (ve formě 3 podílů po 20 mililitrech). Takto získané organické extrakty byly potom spojeny, usušeny (za pomoci síranu sodného  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a potom byl tento podíl odpařen za použití vakua, čímž byl získán olejovitý zbytek. Triturací s eterem byla získána pevná látka, která byla potom krystalována ze směsi ethylesteru kyseliny octové a hexanu, čímž byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu ve formě bílého prášku (výtěžek 0,050 gramu, což je 42 %).

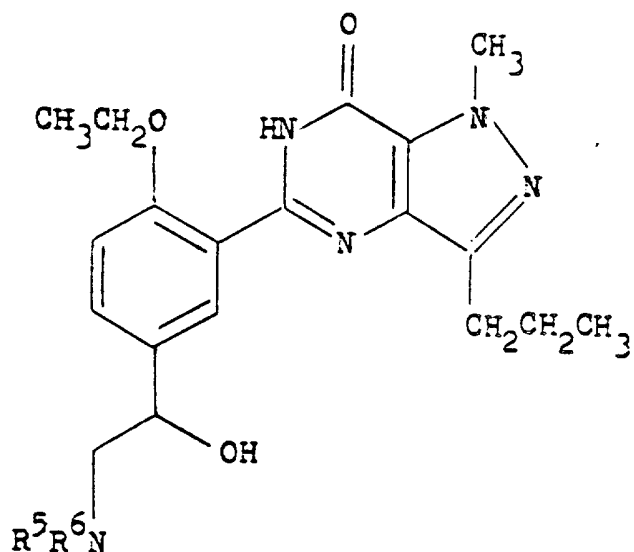
Teplota tání: 139 až 140 °C.

Analýza pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3$ :

vypočteno: 62,71 % C    7,32 % H    19,08 % N  
nalezeno: 62,55 % C    7,44 % H    18,79 % N.

## Příklady 10-13

Při provádění postupů podle těchto příkladů se postupovalo stejným způsobem jako v příkladu 9, přičemž bylo použito vhodných ketonů (odpovídající příkladu 3, 4, 5 a 1). Připravené sloučeniny a jejich charakteristiky jsou uvedeny v následujícím.



## Příklad 10

$NR^5R^6$	Výtěžek (%)	Teplota tání (°C)
	37	139 až 141

Analýza (%):  
(teoretické hodnoty jsou uvedeny v závorce)

C	H	N
61,92	7,01	17,08
(62,22)	(7,10)	(17,42)

## Příklad 11

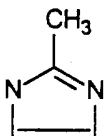
$NR^5R^6$	Výtěžek (%)	Teplota tání (°C)
	69	125 až 127

Analýza (%):  
(teoretické hodnoty jsou uvedeny v závorce)



C	H	N
62,23	7,10	15,53
(62,56)	(7,08)	(15,86)

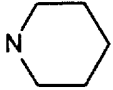
## Příklad 12

NR <sup>5</sup> R <sup>6</sup>	Výtěžek (%)	Teplota tání (°C)
	77	221 až 222

Analýza (%):  
(teoretické hodnoty jsou uvedeny v závorce)

C	H	N
63,68	6,39	19,17
(63,29)	(6,47)	(19,25)

## Příklad 13

NR <sup>5</sup> R <sup>6</sup>	Výpočet (%)	Teplota tání (°C)
	97	117 až 118

Analýza (%):  
(teoretické hodnoty jsou uvedeny v závorce)

C	H	N
65,51	7,57	15,84
(65,58)	(7,57)	(15,93)

## Příklad 14

Postup přípravy 1-methyl-5-(5-morfolinacetyl-2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-onu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byla shora uvedená sloučenina připravena z morfolinu a 5-(5-bromacetyl-2-n-

-propoxyfenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-7-onu (viz. Příprava 11), přičemž byl použit stejný postup jako je uveden v příkladu 1. Tímto shora uvedeným způsobem byly připraveny bílé krystalky požadovaného produktu (výtěžek 47 %).

Teplota tání: 128 až 129 °C.

Analýza pro  $C_{24}H_{31}N_5O_4$ :

vypočteno:	63,56 % C	6,89 % H	15,44 % N
nalezeno :	63,62 % C	7,07 % H	15,53 % N.

#### Příklad 15

Postup přípravy 1-methyl-5-[5-(4-methyl-1-piperazinylacetyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-onu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byla shora uvedená sloučenina připravena ze 4-methylpiperazinu a 5-(5-bromacetyl-2-n-propoxyfenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-onu (viz. Příprava 11), přičemž byl použit stejný postup jako je uveden v příkladu 1. Tímto shora uvedeným způsobem byla připravena bílá pevná látka představující požadovaný produkt (výtěžek 27 %).

Teplota tání: 124 až 125 °C.

Analýza pro  $C_{25}H_{34}N_6O_3$

vypočteno:	64,36 % C	7,34 % H	17,80 % N
nalezeno :	63,96 % C	7,19 % H	17,80 % N.

#### Příklad 16

Postup přípravy 5-[5-(1-hydroxy-2-morfolinethyl)-2-n-propoxyfenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-onu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byla shora uvedená sloučenina připravena z 1-methyl-5-(5-morfolinacetyl-2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-onu, přičemž bylo použito stejného postupu jako v příkladu 9. Tímto shora uvedeným způsobem byl připraven požadovaný produkt ve formě bílé pevné látky (výtěžek 28 %).

Teplota tání: 104 až 105 °C.

Analýza pro  $C_{24}H_{33}N_5O_4$

vypočteno:	63,28 % C	7,30 % H	15,37 % N
nalezeno :	62,90 % C	7,50 % H	15,48 % N.

## Příklad 17

Postup přípravy 5-(5-acetyl-2-ethoxyfenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-onu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byla shora uvedená sloučenina připravena ze 4-(5-acetyl-2-ethoxybenzamido)-1-methyl-3-n-propylpyrazol-5-karboxamidu (viz. Příprava 15), přičemž bylo použito stejného postupu jako v Přípravě 7. Tímto shora uvedeným postupem byl získán požadovaný produkt ve formě bílé pevné látky (výtěžek 77 %).

Teplota tání: 196 až 198 °C.

Analýza pro  $C_{19}H_{22}N_4O_3$

vypočteno: 64,39 % C    6,26 % H    15,81 % N  
nalezeno : 64,35 % C    6,16 % H    15,85 % N.

## Příklad 18

Postup přípravy 5-(5-brom-2-n-propoxyfenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-onu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byl N-bromsukcinimid (v množství 2,6 gramu, což odpovídá 0,016 molu) v dimethylformamidu (v množství 40 mililitrů) přidáván po kapkách k míchanému roztoku obsahujícímu 5-(2-n-propoxyfenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (viz Příprava 10, v množství 4,0 gramy, což odpovídá 0,010 molu) v dimethylformamidu (v množství 40 mililitrů) při teplotě místnosti. Po 7 hodinách bylo použité rozpouštědlo odstraněno odpařováním za použití vakua, přičemž takto získaný zbytek byl potom suspendován v nasyceném vodném roztoku uhličitanu sodného a výsledný roztok byl potom extrahován ethylesterem kyseliny octové (ve formě 3 podílů po 50 mililitrech). Takto získané organické extrakty byly potom spojeny, usušeny (za pomoci síranu sodného  $Na_2SO_4$ ) a potom byl tento podíl odpařen za použití vakua. Takto získaný zbytek byl triturován eterem, přičemž následovala krystalizace ze směsi ethylesteru kyseliny octové a hexanu. Tímto shora uvedeným způsobem byla připravena shora uvedená sloučenina uvedená v záhlaví ve formě bílých krystalků (výtěžek 3,39 gramu, což odpovídá 68 %).

Teplota tání: 117 až 118 °C.

Analýza pro  $C_{18}H_{21}BrN_4O_2$ :

vypočteno: 53,34 % C    5,22 % H    13,82 % N  
nalezeno : 53,15 % C    5,03 % H    13,78 % N.

## Příklad 19

Postup přípravy t-butylesteru kyseliny (E)-3-(1-methyl-7-oxo-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-4-n-propoxy-skořicové.

Při provádění postupu podle příkladu byl k roztoku, který obsahoval 5-(5-brom-2-n-propoxyfenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (v množství 1,0 gram, což odpovídá 0,0025 molu) a triethylamin (v množství 0,38 gramu, což odpovídá 0,0038 molu) v acetonitrilu (v množství 2 mililitry), přidán acetát paladnatý (v množství 0,03 gramu, což odpovídá 0,00013 molu), tri-o-tolylfosfin (v množství 0,076 gramu, což odpovídá 0,00025 molu) a t-butylakrylát (v množství 0,48 gramu, což odpovídá 0,0038 molu). Takto připravená směs byla potom zahřívána při teplotě varu reakčního média pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin, přičemž potom byla ochlazená a odpařena za použití vakua. Takto získaný zbytek byl potom suspendován ve vodě (v množství 30 mililitrů) a potom byl tento podíl extrahován dichlormethanem (ve formě 3 podílů po 20 mililitrech). Takto získané organické extrakty byly spojeny, sušeny (za pomoci síranu sodného  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a potom byl tento podíl odpařen za použití vakua, přičemž byla získána žlutozelená pevná látka. Tato látka byla potom chromatograficky zpracovávána na silikagelu (v množství 12 gramů), přičemž jako elučního činidla bylo použito methanolu v dichlormethanu (eluční gradient 0 až 2 % methanolu) a potom následovala krystalizace ze směsi ethylesteru kyseliny octové a hexanu, čímž byla připravena požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu ve formě bílé pevné látky (výtěžek 0,65 gramu, což odpovídá 58 %).

Teplota tání: 167 až 168 °C.

Analýza pro  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$ :

vypočteno:	66,35 % C	7,13 % H	12,38 % N
nalezeno :	66,47 % C	7,00 % H	12,31 % N.

#### Příklad 20

Postup přípravy kyseliny (E)-3-(1-methyl-7-oxo-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-4-n-propoxyskořicové.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byl 2N vodný roztok hydroxidu sodného (v množství 2,28 mililitru, což odpovídá 0,0046 molu) přidán do roztoku t-butylesteru kyseliny (E)-3-(1-methyl-7-oxo-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-4-n-propoxyskořicové (v množství 0,40 gramu, což odpovídá 0,00088 molu) v methanolu (v množství 2,3 mililitru), přičemž takto získaná reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin. Potom byl použitý methanol odstraněn odpařováním za použití vakua, přičemž takto získaný zbytek byl potom rozpuštěn ve vodě (v množství 25 mililitrů) a potom byl tento roztok extrahován ethylesterem kyseliny octové (ve formě 4 podílů po 15 mililitrech). Vzniklá vodná vrstva byla potom oddělena, okyselena na hodnotu pH 1 pomocí kyseliny chlorovodíkové, a potom byl tento podíl extrahován směsí methanolu a ethylesteru kyseliny octové (v poměru 3 : 97;) celkem použity 4 podíly po 20 mililitrech). Takto získané organické extrakty byly potom spojeny, usušeny (za použití síranu sodného  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a potom byl tento podíl odpařen za použití vakua, přičemž takto získaný zbytek byl potom krystalován z ethylesteru kyseliny octové, čímž

byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu ve formě bílé pevné látky (výtěžek 0,27 gramu, což je 77 %).

Teplota tání: 229 až 230 °C.

Analýza pro  $C_{21}H_{25}N_4O_4$ :

vypočteno:	63,46 % C	14,14 % H?	14,10 % N
nalezeno :	63,64 % C	5,98 % H	14,14 % N.

#### Příklad 21

Postup přípravy 5-(5-brom-2-ethoxyfenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-onu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byl brom (v množství 0,93 gramu, což odpovídá 0,0058 molu) přidáván po kapkách k promíchávanému roztoku, který obsahoval 5-(2-ethoxyfenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (viz Příprava 7; v množství 1,1 gramu, což odpovídá 0,00352 molu) v ledové kyselině octové (v množství 20 mililitrů). Takto získaná reakční směs byla promíchávána při teplotě 100 °C po dobu 6,5 hodiny, přičemž použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno odpařením za použití vakua. Takto vzniklý zbytek byl potom rozpuštěn ve směsi methanolu a dichlormethanu v poměru 9:1 (v množství 50 mililitrů) a takto získaný roztok byl potom promyt nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (v množství 50 mililitrů), potom vodou (v množství 50 mililitrů) a potom nasycenou solankou (v množství 50 mililitrů), přičemž potom byl tento podíl sušen (za pomoci síranu hořečnatého  $MgSO_4$ ) a odpařen za použití vakua. Takto vznikl zbytek, který byl potom chromatograficky zpracován na silikagelu (v množství 15 gramů), přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi methanolu a dichlormethanu (v poměru 1:99). Takto získaný produkt byl potom krystalován z acetonitrilu, čímž byl získán konečný produkt uvedený v záhlaví tohoto příkladu (v množství 0,62 gramu, což odpovídá 45 %).

Teplota tání: 157 až 159 °C.

Analýza pro  $C_{17}H_{19}BrN_4O_2$ :

vypočteno:	52,18 % C	4,89 % H	14,32 % N
nalezeno :	52,41 % C	5,25 % H	14,01 % N.

## Příklad 22

Postup přípravy t-butylesteru kyseliny (E)-4-ethoxy-3-(1-methyl-7-oxo-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-skořicové.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byla uvedena požadovaná sloučenina připravena z 5-(5-brom-2-ethoxyfenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-onu, přičemž bylo použito stejného postupu jako v příkladu 19 a tento produkt byl připraven ve formě bílé krystalické pevné látky (výtěžek 31 %).

Teplota tání: 179 až 180 °C.

Analýza pro  $C_{24}H_{30}N_4O_4$ :

vypočteno: 65,89 % C    6,68 % H    12,81 % N  
nalezeno : 65,83 % C    6,90 % H    12,75 % N.

## Příklad 23

Postup přípravy kyseliny (E)-4-ethoxy-3-(1-methyl-7-oxo-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)skořicové.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byla shora uvedená požadovaná sloučenina připravena z t-butylesteru kyseliny (E)-4-ethoxy-3-(1-methyl-7-oxo-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)skořicové, přičemž bylo použito stejného postupu jako v příkladu 20 a tímto shora uvedeným způsobem byl získán produkt ve formě bílých krystalků (výtěžek 66 %).

Teplota tání: 234 až 236 °C.

Analýza pro  $C_{20}H_{22}N_4O_4$ :

vypočteno: 62,82 % C    5,80 % H    14,65 % N  
nalezeno : 63,01 % C    5,59 % H    14,62 % N.

## Příklad 24

Postup přípravy kyseliny 3-[4-ethoxy-3-(1-methyl-7-oxo-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)fenyl]propanové kyseliny.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byl roztok obsahující kyselinu (E)-4-ethoxy-3-(1-methyl-7-oxo-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)skořicovou (v množství 0,426 gramu, což odpovídá 0,0011 molu) ve směsi methanolu (v množství 28,5 mililitru), ethylesteru kyseliny octové (v množství 100 mililitrů) a vody (v množství 1,5 mililitru), promíchávan společně s 5% paládiem na aktivním uhlí jako katalyzátorem (v množství 0,05 gramu), což bylo prováděno pod atmosférou vodíku při teplotě místnosti a za použití tlaku po dobu 3 hodin. Potom byl použitý katalyzátor odstraněn odfiltrováním a použité rozpouštědlo bylo odstraněno odpařením za použití vakua. Takto získaný zbytek byl potom krystalován ze směsi ethylesteru kyseliny octové

a hexanu, čímž byla získána požadovaná sloučenina ve formě béžových krystalků (výtěžek 0,23 gramu, což je 54 %).

Teplota tání: 165 až 167 °C.

Analýza pro  $C_{20}H_{24}N_4O_4$ :

Vypočteno:	62,39 % C	6,33 % H	14,41 % N
nalezeno :	62,24 % C	6,17 % H	14,09 % N.

#### Příklad 25

Postup přípravy dimethylamidu kyseliny (E)-4-ethoxy-3-(1-methyl-7-oxo-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-skořicové.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byla požadovaná shora uvedená sloučenina připravena z N,N-dimethylakrylamidu a 5-(5-brom-2-ethoxyfenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-onu, přičemž bylo použito stejného postupu jako v příkladu 19 a tímto postupem byl po krystalizaci ze směsi ethylesteru kyseliny octové a hexanu získán produkt ve formě bezbarvých krystalků (výtěžek 38 %).

Teplota tání: 219 až 221 °C.

Analýza pro  $C_{22}H_{27}N_5O_3$ :

vypočteno:	64,53 % C	6,65 % H	17,10 % N
nalezeno :	64,15 % C	6,46 % H	16,96 % N.

#### Příklad 26

Postup přípravy dimethylamidu kyseliny 3-[4-ethoxy-3-(1-methyl-7-oxo-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-fenyl]propanové.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byla shora uvedená požadovaná sloučenina připravena z dimethylamidu kyseliny (E)-4-ethoxy-3-(1-methyl-7-oxo-3-n-propyl-1,6-dihydro-7-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)skořicové, přičemž bylo použito stejného postupu jako v příkladu 24 a po krystalizaci ze směsi ethylesteru kyseliny octové a hexanu byl získán konečný produkt ve formě bezbarvých krystalků (výtěžek 74 %)

Teplota tání: 155 až 157 °C.

Analýza pro  $C_{22}H_{29}N_5O_3$ :

vypočteno:	64,21 % C	7,10 % H	17,02 % N
nalezeno :	64,09 % C	7,04 % H	16,71 % N.

## Příklad 27

Postup přípravy (E)-4-ethoxy-3-(1-methyl-7-oxo-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)cinnamonitrilu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byla požadovaná shora uvedená sloučenina připravena z akrylonitrilu a 5-(brom-2-ethoxyfenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-onu, přičemž bylo použito stejného postupu jako v příkladu 19 a konečný produkt byl získán ve formě šedavě bílých krystalků (výtěžek 33 %).

Analýza pro  $C_{20}H_{21}N_5O_2$ :

vypočteno:	66,10 % C	5,82 % H	19,27 % N
nalezeno:	65,99 % C	5,52 % H	19,07 % N.

## Příklad 28

Postup přípravy 5-[5-(3-aminopropyl)-2-ethoxyfenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-onu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byl roztok obsahující (E)-4-ethoxy-3-(1-methyl-7-oxo-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)cinnamonitrilu (v množství 0,25 gramu, což odpovídá 0,00064 molu) v ledové kyselině octové (v množství 25 mililitrů) promícháván společně s Raneyovým niklem jako katalyzátorem (v množství 25 miligramů) pod atmosférou vodíku při teplotě místnosti a při tlaku 344,75 kPa po dobu 3 hodin. Takto získaná výsledná reakční směs byla potom zfiltrována a získaný filtrát byl odpařen za použití vakua. Zbytek byl potom rozdělen mezi nasycený roztok uhličitanu sodného (v množství 50 mililitrů) a dichlormethan (v množství 30 mililitrů), přičemž vzniklé vrstvy byly odděleny a vodná fáze byla potom dále extrahována dichlormethanem (ve formě 2 podílů po 30 mililitrech). Organické roztoky byly spojeny, spojený podíl byl sušen (za pomocí síranu sodného  $Na_2SO_4$ ) a odpařen za použití vakua, přičemž tímto shora uvedeným postupem byla získaná hnědá pevná látka, která byla potom krystalována ze směsi hexanu a ethylesteru kyseliny octové, čímž byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu ve formě světle žlutohnědě zbarvených krystalků (výtěžek 96 miligramů, což je 38 %).

Teplota tání: 115 až 117 °C.

Analýza pro  $C_{20}H_{27}N_5O_2$ :

vypočteno:	65,02 % C	7,37 % H	18,96 % N
nalezeno :	65,29 % C	7,35 % H	18,66 % N.

## Příklad 29

Postup přípravy 4-ethoxy-3-(1-methyl-7-oxo-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)benzoové kyseliny.



Při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo n-butyl-lithium (ve formě 2,5 M roztoku v hexanu, celkem použito 1,53 mililitrů, což odpovídá 0,0038 molu) přidáváno po kapkách k míchanému roztoku obsahujícímu 5-(5-brom-2-ethoxyfenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (v množství 0,60 gramu, což odpovídá 0,00074 molu) v suchém tetrahydrofuranu (v množství 25 mililitrů) při teplotě -78 °C a pod atmosférou suchého dusíku. Tato směs byla potom ponechána po dobu 0,3 hodiny při teplotě -78 °C a potom byl takto získaný roztok ponechán ohřát na teplotu -40 °C a tímto roztokem byl potom probubláván plynný oxid uhličitý. Výsledný roztok byl potom ponechán ohřát na teplotu místnosti a potom byl nalit do vody, tato směs byla okyselena na pH 3 za pomoci 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové a extrahována směsí dichlormethanu a methanolu v poměru 9 : 1 (ve formě 4 podílů po 50 mililitrech). Takto získané organické extrakty byly potom spojeny, spojený podíl byl sušen (za pomoci síranu hořečnatého  $MgSO_4$ ) a odpařen za použití vakua, přičemž vznikla bezbarvá pevná látka. Chromatografickým zpracováním této pevné látky na silikagelu (v množství 20 gramů) a za použití methanolu v dichlormethanu jako elučního činidla (eluční gradient 2 až 5 % methanolu) byla připravena pevná látka, která byla rozpuštěna ve směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 9 : 1 (v množství 50 mililitrů). Takto získaný roztok byl potom promyt nasyceným vodným roztokem uhličitánu sodného (v množství 50 mililitrů), potom byl tento roztok sušen (za pomoci síranu hořečnatého  $MgSO_4$ ) a odpařen za použití vakua, čímž byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu ve formě bílého prášku (výtěžek 0,144 gramu, což odpovídá 26 %).

Teplota tání: 285 až 288 °C.

Analýza pro  $C_{18}H_{20}N_4O_4$ :

vypočteno: 60,66 % C	5,66 % H	15,72 % N
nalezeno : 60,74 % C	5,72 % H	15,61 % N.

### Příklad 30

Postup přípravy 5-[2-ethoxy-5-(4-methylpiperazinylkarbonyl)-fenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-7-onu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byl roztok obsahující kyselinu 4-ethoxy-3-(1-methyl-7-oxo-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)benzoovou (v množství 0,095 gramu, což odpovídá 0,00027 molu), 1-methylpiperazin (v množství 0,265 gramu, což odpovídá 0,00265 molu), hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (v množství 0,077 gramu, což odpovídá 0,0004 molu) a 1-hydroxybenzotriazol (v množství 0,054 gramu což odpovídá 0,0004 molu) v dichlormethanu (v množství 25 mililitrů) promícháván při teplotě místnosti po dobu 18 hodin. Takto získaný reakční roztok byl potom promyt vodou (v množství 25 mililitrů), usušen (za pomoci síranu hořečnatého  $MgSO_4$ ) a odpařen za použití vakua, přičemž byl získán zbytek, který byl krystalován ze směsi ethylesteru kyseliny octové a hexanu, čímž byla získána požadovaná sloučenina uvedená

v záhlaví tohoto příkladu ve formě bezbarvých krystalků (výtěžek 0,03 gramu, což odpovídá výtěžku 25 %).

Teplota tání: 196 až 197 °C.

Analýza pro  $C_{23}H_{30}N_6O_3$ :

vypočteno: 62,99 % C    6,90 % H    19,16 % N  
nalezeno : 63,12 % C    6,81 % H    18,96 % N.

### Příklad 31

Postup přípravy 5-[2-ethoxy-5-(1-imidazolyl)fenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-onu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byl roztok obsahující 5-(5-brom-2-ethoxyfenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (v množství 0,20 gramu, což odpovídá 0,00051 molu), imidazol (v množství 0,172 gramu, což odpovídá 0,0025 molu), bezvodý uhličitán draselný (v množství 0,077 gramu, což odpovídá 0,00056 molu), měděnou bronz (v množství 0,036 gramu, což odpovídá 0,00057 molu) a jód (v množství 0,015 gramu, což odpovídá 0,00012 molu) v dimethylformamidu (v množství 10 mililitrů) zahříván pod atmosférou dusíku po dobu 4,5 hodiny, přičemž potom byla získaná reakční směs ochlazená a nalita do vody (v množství 50 mililitrů). Tato směs byla potom extrahována směsí dichlormethanu a methanolu v poměru 9:1 (ve formě 6 podílů po 50 mililitrech) a takto získané extrakty byly spojeny, přičemž spojený podíl byl potom sušen (za pomoci síranu hořečnatého  $MgSO_4$ ) a odpařen za použití vakua, přičemž byl získán světle hnědý olej. Tento olej byl potom zpracováván chromatografickým způsobem na silikagelu (v množství 20 gramů), přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi dichlormethanu, methanolu a triethylaminu v poměru 97,5 : 2 : 0,2, a tímto způsobem byla získána žlutá pevná látka, která byla potom překrystalována ze směsi ethylesteru kyseliny octové a hexanu, čímž byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu ve formě krémově zbarvené pevné látky (výtěžek 0,073 gramu, což odpovídá 38 %).

Teplota tání: 193 až 194 °C.

Analýza pro  $C_{20}H_{22}N_6O_2$ :

vypočteno: 63,48 % C    5,86 % H    22,21 % N  
nalezeno : 63,61 % C    5,97 % H    22,03 % N.

### Příklad 32

Postup přípravy 5-[2-ethoxy-5-(1-methyl-2-imidazolyl)fenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-onu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo n-butyl-lithium (ve formě 1,6 M roztoku v hexanu; v množství 9,6 mililitru, což odpovídá 0,0153 molu) přidáno k promíchávanému roztoku obsahujícímu 1-methylimidazol (v množství 0,628 gramu, což odpo-

vidá 0,0077 molu) v suchém tetrahydrofuranu (v množství 10 mililitrů) při teplotě  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a takto získaný roztok byl potom promícháván po dobu 0,25 hodiny. K tomuto roztoku byl potom přidán roztok bezvodého chloridu zinečnatého (v množství 2,08 gramu, což odpovídá 0,0153 molu) v suchém tetrahydrofuranu (v množství 15 mililitrů), přičemž takto připravená reakční směs byla potom ponechána ohřát na teplotu místnosti a potom byl přidán 5-(5-brom-2-ethoxy)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo-[4,3-d]pyrimidin-7-on (v množství 1,0 gram, což odpovídá 0,0026 molu) a tetrakis(trifenylfosfin)paládium (v množství 0,036 gramu, což odpovídá 0,031 molu) a takto připravená reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin. Potom byl přidán další podíl bezvodého chloridu zinečnatého (v množství 2,08 gramu, což odpovídá 0,0153 molu) a takto připravená reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu dalších 60 hodin a potom byla ochlazená, přičemž k této ochlazené směsi byl přidán methanol (v množství 2 mililitry) a použité rozpouštědlo bylo odstraněno odpařováním za použití vakua. Takto získaný zbytek byl potom zahříván společně s roztokem dihydrátu dvojsodné soli kyseliny ethylen-diamintetraoctové (v množství 23,0 gramů, což odpovídá 0,0618 molu) ve vodě (v množství 100 mililitrů) při teplotě  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  po dobu 0,2 hodiny, přičemž potom byl takto získaný výsledný roztok převeden do zásaditého stavu přidávkem nasyceného vodného roztoku uhličitanu sodného v takovém množství, aby hodnota pH byla 8, a tento podíl byl potom extrahován dichlormethanem (ve formě 6 podílů po 100 mililitrech). Takto získané organické extrakty byly potom spojeny a tento spojený podíl byl sušen (za pomoci síranu sodného  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a potom byl odpařen za použití vakua, přičemž tímto způsobem byla získána žlutá pevná látka, která byla potom přečištěna chromatografickým postupem na silikagelu (v množství 13 gramů) a za použití směsi methanolu a dichlormethanu jako elučního činidla (eluční gradient 0 až 3 % methanolu). Takto získaný produkt byl potom překrystalován z ethylesteru kyseliny octové, čímž byla připravena požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu ve formě šedavě bílé pevné látky (výtěžek 0,542 gramu, což odpovídá 53 %).

Teplota tání: 199 až 202  $^{\circ}\text{C}$

Analýza pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$ :

vypočteno:	64,27 % C	6,16 % H	21,42 % N
nalezeno :	64,45 % C	6,27 % H	21,56 % N.

### Příklad 33

Postup přípravy 5-[2-ethoxy-5-(2-pyridyl)fenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-onu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byla požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví připravena ze 2-brompyridinu a 5-(5-brom-2-ethoxyfenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo-[4,3-d]pyrimidin-7-onu, přičemž bylo použito stejného postupu jako v příkladu 32 a konečný produkt byl připraven ve formě šedavě bílé pevné látky (výtěžek 33 %).

Teplota tání: 216 až 218 °C.

Analýza pro  $C_{22}H_{23}N_5O_2$ :

vypočteno: 67,85 % C	5,95 % H	17,98 % N
nalezeno : 67,61 % C	5,81 % H	17,63 % N.

#### Příklad 34

Postup přípravy 1-methyl-5-(5-morfolinmethyl-2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-onu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byl roztok obsahující 5-(5-chlormethyl-2-n-propoxyfenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (viz. Příprava 16; v množství 0,60 gramu, což odpovídá 0,0016 molu) v 2-butanonu (v množství 10 mililitrů) přidáván po kapkách k promíchávanému roztoku obsahujícímu morfolin (v množství 0,42 gramu, což odpovídá 0,0048 molu) v 2-butanonu (v množství 40 mililitrů) při teplotě 0 °C. Takto připravený roztok byl potom zahříván pod zpětným chladičem při teplotě varu po dobu 16 hodin, potom byl roztok ochlazen a odpařen za použití vakua. Získaný zbytek byl potom suspendován ve vodě (v množství 50 mililitrů) a takto získaná suspenze byla potom extrahována ethylesterem kyseliny octové (ve formě 3 podílů po 20 mililitrech). Takto získané organické extrakty byly potom spojeny a tento spojený podíl byl potom promyt solankou (ve formě 2 podílů po 30 mililitrech), sušen (za pomoci síranu sodného  $Na_2SO_4$ ) a odpařen za použití vakua. Vzniklý zbytek byl potom zpracováván chromatografickým způsobem na silikagelu (v množství 12 gramů), přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi methanolu v dichlormethanu (eluční gradient 0 až 2 % methanolu). Tímto způsobem byl získán olejový produkt, který potom ztuhl po tritraci hexanem. Takto získaný produkt byl potom překrystalován ze směsi ethylesteru kyseliny octové a hexanu, čímž byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu ve formě bezbarvé pevné látky (výtěžek 0,36 gramu což odpovídá 53 %).

Teplota tání: 106 až 107 °C.

Analýza pro  $C_{23}H_{31}N_5O_3$ :

vypočteno: 64,92 % C	7,34 % H	16,46 % N
nalezeno : 64,76 % C	7,34 % H	16,36 % N.

#### Příklad 35

Postup přípravy 1-methyl-5-[5-(4-methyl-1-piperazinylmethyl)-2-n-propoxyfenyl]-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-onu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byla shora uvedená sloučenina připravena z 5-(5-chlormethyl-2-n-propoxyfenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-onu a 1-methylpiperazinu, přičemž bylo použito stejného postupu

jako v příkladu 34. Tímto způsobem byl připraven konečný produkt ve formě bezbarvé pevné látky (výtěžek 36 %).

Teplota tání: 149 až 150 °C.

Analýza pro  $C_{24}H_{34}N_6O_2$ :

vypočteno: 65,73 % C    7,81 % H    19,16 % N  
nalezeno: 65,68 % C    7,83 % H    19,10 % N.

#### Příklad 36

Postup přípravy 1-methyl-5-(5-methyl-2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byl roztok obsahující 5-(5-chlormethyl-2-n-propoxyfenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on (v množství 0,5 gramu, což odpovídá 0,0013 molu) v ethylesteru kyseliny octové (v množství 50 mililitrů) promícháván společně s 10% paládiem na aktivním uhlí pod atmosférou vodíku o tlaku 344,75 kPa a při teplotě místnosti. Po 1 hodině byla takto získaná směs zfiltrována a získaný filtrát byl odpařen za použití vakua, čímž byla získána světle zelená pevná látka. Tato látka byla potom zpracována chromatografickým postupem na silikagelu (v množství 4 gramy) za použití methanolu v dichlormethanu jako elučního činidla. Tímto způsobem byla připravena bílá pevná látka, která byla potom krystalována ze směsi hexanu a ethylesteru kyseliny octové, čímž byla připravena požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu ve formě bezbarvých jehliček (výtěžek 0,12 gramu, což je 26 %).

Teplota tání: 115 až 116 °C.

Analýza pro  $C_{19}H_{24}N_4O_2$ :

vypočteno: 67,04 % C    7,11 % H    16,46 % N  
nalezeno : 66,66 % C    7,12 % H    16,55 % N.

#### Příklad 37

Postup přípravy 5-(5-hydroxymethyl-2-n-propoxyfenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byl k roztoku obsahujícímu 5-(5-chlormethyl-2-n-propoxyfenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on (v množství 0,5 gramu, což odpovídá 0,0013 molu) v dimethylsulfoxidu (v množství 10 mililitrů) přidán hydroxid sodný (v množství 0,26 gramu, což odpovídá 0,0065 molu) a ethylenglykol (v množství 0,41 gramu, což odpovídá 0,0065 molu). Takto připravená reakční směs byla potom zahřívána při teplotě 100 °C po dobu 6 hodin, přičemž potom byla ponechána ochladit a potom byla nalita do vody (v množství 50 mililitrů). Tato vodná směs byla potom extrahována ethylesterem kyseliny octové (ve formě 3 podílů po 30 mililitrech). Jednotlivé extrakty byly potom spojeny a tento spojený podíl byl zfiltrován, usušen (za pomoci síranu sodného  $Na_2SO_4$ ) a odpařen za

použití vakua, čímž vznikl olejový zbytek, který byl potom přečištěn chromatografickým způsobem na silikagelu (v množství 6 gramů) za použití methanolu v dichlormethanu jako elučního činidla (eluční gradient 0 až 3 % methanolu). Takto získaný pevný produkt byl potom krystalován ze směsi hexanu a ethylesteru kyseliny octové, přičemž tímto způsobem byl získán požadovaný produkt uvedený v záhlaví tohoto příkladu ve formě bílé pevné látky (výtěžek 2 %).

Teplota tání: 174 až 175 °C.

Analýza pro  $C_{19}H_{24}N_4O_3$ :

vypočteno:	64,03 % C	6,79 % H	15,72 % N
nalezeno :	63,97 % C	6,66 % H	15,57 % N.

#### Příklad 38

Postup přípravy 5-(5-ethoxymethyl-2-n-propoxyfenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byl sodík (v množství 0,15 gramu, což odpovídá 0,0013 molu) přidáván po částech k ethanolu (v množství 40 mililitrů), což bylo prováděno během jedné hodiny. K tomuto roztoku byl potom přidán 5-(5-chlor-methyl-2-n-propoxyfenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on (v množství 0,5 gramu, což odpovídá 0,0013 molu) a tato reakční směs byla ponechána po dobu 3 dní při teplotě místnosti, přičemž potom bylo použité rozpouštědlo odstraněno odpařováním za použití vakua. Takto byla získána pevná látka jako zbytek, která byla potom suspendována ve vodě (v množství 50 mililitrů) a tato suspenze byla potom extrahována ethylesterem kyseliny octové (ve formě 3 podílů po 30 mililitrech). Takto získané extrakty byly potom spojeny a tento spojený podíl byl potom sušen (za pomoci síranu sodného  $Na_2SO_4$ ) a odpařen za použití vakua, přičemž výsledkem tohoto zpracování byla zelená pevná látka. Tato látka byla potom zpracovávána chromatografickým postupem na silikagelu (v množství 6 gramů) za použití methanolu v dichlormethanu jako elučního činidla. Takto získaný produkt byl potom krystalován ze směsi hexanu a ethylesteru kyseliny octové, čímž byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu ve formě bílé pevné látky (výtěžek 0,2 gramu, což odpovídá 39 %).

Teplota tání: 89 až 90 °C.

Analýza pro  $C_{21}H_{28}N_4O_3$ :

vypočteno:	65,60 % C	7,34 % H	14,57 % N
nalezeno :	65,87 % C	7,57 % H	14,66 % N.

#### Příklad 39

Postup přípravy 5-[5-(2-hydroxyethoxymethyl)-2-n-propoxyfenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byla shora uvedená sloučenina připravena ze 5-(5-chlormethyl-2-n-propoxyfenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu a ethylenglykolu, přičemž bylo použito stejného postupu jako v příkladu 38 a tímto způsobem byl získán požadovaný produkt ve formě bílé pevné látky (výtěžek 45 %).

Teplota tání: 101 až 102 °C.

Analýza pro  $C_{21}H_{28}N_4O_4$ :

vypočteno: 62,98 % C    7,05 % H    13,99 % N  
nalezeno: 63,13 % C    6,88 % H    13,98 % N.

#### Příklad 40

Postup přípravy 1-methyl-5-[5-(2-morfolinethoxymethyl)-2-n-propoxyfenyl]3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu.

(a) Při provádění postupu podle tohoto provedení byl methansulfonylchlorid (v množství 0,56 gramu, což odpovídá 0,0049 molu) přidán k promíchávanému roztoku obsahujícímu 5-[5-(2-hydroxyethoxymethyl)-2-n-propoxyfenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on (v množství 1,8 gramu, což odpovídá 0,0045 molu) v pyridinu (v množství 25 mililitrů) při teplotě 0 °C. Tato reakční směs byla potom ponechána po dobu 18 hodin při teplotě místnosti, přičemž potom bylo použité rozpouštědlo odstraněno odpařením za použití vakua a takto vzniklý zbytek byl potom rozdělen mezi 2 N roztok kyseliny chlorovodíkové (v množství 30 mililitrů) a dichlormethan (v množství 30 mililitrů). Takto byla získána vodná vrstva, která byla potom oddělena a extrahována dichlormethanem (ve formě 2 podílů po 30 mililitrech), získané organické podíly byly spojeny a tento spojený podíl byl potom sušen (za pomoci síranu sodného  $Na_2SO_4$ ) a odpařen za použití vakua, čímž byl získán hnědý olej. Tento olejový produkt byl potom zpracován chromatografickým způsobem na silikagelu (v množství 12 gramů), přičemž jako elučního činidla bylo použito methanolu v dichlormethanu (eluční gradient 0 až 3 % methanolu), čímž byl získán olejový produkt, který byl triturován s hexanem a potom krystalován ze směsi hexanu a ethylesteru kyseliny octové. Tímto způsobem byl získán požadovaný mesylát ve formě bílých krystalků (výtěžek 0,19 gramu, což odpovídá 9 %).

Teplota tání: 74 až 76 °C.

Analýza pro  $C_{22}H_{30}N_4O_6S$ :

vypočteno: 55,21 % C    6,32 % H    11,71 % N  
nalezeno : 55,71 % C    6,25 % H    11,69 % N.

(b) Podle tohoto provedení byl morfolin (v množství 0,19 gramu, což odpovídá 0,0021 molu) přidán k roztoku mesylátu, to znamená 5-[5-(2-methansulfonyloxyethoxymethyl)-2-n-propoxyfenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu (v množství 0,20 gramu, což odpovídá 0,00042 molu), získanému shora uvedeným způsobem, v acetonitrilu (v množství 25 mililitrů) a takto získaná reakční směs byla promíchávána a zahřívána při

teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin. Použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno odpařením za použití vakua, přičemž získaný zbytek byl rozpuštěn v nasyceném vodném roztoku uhličitanu sodného a tento roztok byl potom extrahován ethylesterem kyseliny octové (ve formě 3 podílů po 20 mililitrech). Takto získané extrahované podíly byly potom spojeny a tento spojený podíl extraktů byl potom sušen (za pomoci síranu sodného  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a odpařen za použití vakua, čímž byl získán zbytek, který byl potom zpracován chromatografickým způsobem na silikagelu (v množství 4 gramy), přičemž jako elučního činidla bylo použito methanolu v dichlormethanu (eluční gradient 0 až 2 % methanolu). Vhodné frakce byly potom spojeny a odpařeny za použití vakua, přičemž získaný produkt byl krystalován z hexanu, čímž byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu ve formě bílých krystalků (výtěžek 0,098 gramu, což odpovídá 48 %).

Teplota tání: 65 až 66 °C.

Analýza pro  $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_5$ :

vypočteno:	63,94 % C	7,51 % H	14,91 % N
nalezeno :	64,17 % C	7,69 % H	14,96 % N.

#### Příklad 41

Postup přípravy 5-(2-ethoxy-5-methansulfonamidofenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byl methansulfonylchlorid (v množství 0,157 gramu, což odpovídá 0,00137 molu) přidán k promíchávanému roztoku obsahujícímu 5-(5-amino-2-ethoxyfenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on (v množství 0,45 gramu, což odpovídá 0,00137 molu) v suchém pyridinu (v množství 30 mililitrů) při teplotě 0 °C. Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 18 hodin a potom byla odpařena za použití vakua. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl suspendován v nasyceném vodném roztoku hydrogenuhličitanu sodného (v množství 50 mililitrů) a takto získaná reakční směs byla potom extrahována dichlormethanem (ve formě 2 podílů po 30 mililitrech). Takto získané organické extrakty byly potom spojeny a tento spojený podíl byl potom promyt solankou (ve formě 2 podílů po 30 mililitrech), sušen (za pomoci síranu sodného  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a odpařen za použití vakua. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl triturován eterem, potom byl chromatograficky zpracováván na silikagelu (v množství 12 gramů), přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 98,5 : 1,5, a získaný produkt byl krystalován ze směsi ethylesteru kyseliny octové a hexanu. Tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu ve formě bílého prášku (v množství 0,32 gramu, což odpovídá výtěžku 58 %).

Teplota tání: 205 až 206 °C.

Analýza pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ :



vypočteno: 53,32 % C    5,72 % H    17,27 % N  
 nalezeno : 53,63 % C    5,66 % H    17,24 % N.

## Příklad 42

Postup přípravy 5-[2-ethoxy-5-(3-morfolinpropylsulfonamido)fenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byla shora uvedená sloučenina připravena z 5-(5-amino-2-ethoxyfenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu a 3-morfolinpropylsulfonfylchloridu, přičemž bylo použito stejného postupu jako v příkladu 41, a tímto způsobem byl získán požadovaný produkt ve formě hnědých krystalků (výtěžek 14 %).

Teplota tání: 157 až 159 °C.

Analýza pro  $C_{24}H_{34}N_6O_5S$ :

vypočteno: 55,58 % C    6,61 % H    16,21 % N  
 nalezeno : 55,42 % C    6,53 % H    16,01 % N.

## Příklad 43

Postup přípravy 5-[2-ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinyl)sulfonamidofenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byla požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu připravena ze 4-methyl-1-piperazinylsulfonfylchloridu a 5-(5-amino-2-ethoxyfenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu, přičemž bylo použito stejného postupu jako v příkladu 41 a tímto shora uvedeným způsobem byla připravena požadovaná sloučenina ve formě oranžového prášku (výtěžek 13 %).

Teplota tání: 152 až 153 °C.

Analýza pro  $C_{22}H_{31}N_7O_4S$ :

vypočteno: 53,97 % C    6,38 % H    20,03 % N  
 nalezeno : 54,32 % C    6,38 % H    19,88 % N.

## Příklad 44

Postup přípravy 5-[5-(4-benzyl-1-piperazinylsulfonamidofenyl)-2-ethoxy-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byl 4-benzyl-1-piperazinylsulfonfylchlorid (viz Příprava 19; v množství 0,9 gramu, což odpovídá 0,0029 molu) přidán k promíchávanému roztoku obsahujícímu 5-(5-amino-2-ethoxyfenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on (v množství 0,94 gramu, což odpovídá 0,0029 molu), 4-dimethylaminopyridin (v množství 0,050 gramu, což odpovídá 0,00041 molu) a triethylamin (v množství

ví 1,09 gramu, což odpovídá 0,0108 molu) v dichlormethanu (v množství 50 mililitrů). Takto získaný roztok byl potom promícháván při teplotě místnosti po dobu 48 hodin a potom byl odpařen za použití vakua. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl potom suspendován ve vodném nasyceném roztoku hydrogenuhličitanu sodného (v množství 50 mililitrů) a tato suspenze byla potom extrahována dichlormethanem (ve formě 3 podílů po 30 mililitrech). Takto byly získány organické extrakty, které byly spojeny a tento spojený podíl byl potom promyt postupně nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (ve formě 2 podílů po 20 mililitrech) a solankou (3 podíly po 20 mililitrech), přičemž potom byl tento materiál sušen (za pomoci síranu sodného  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a odpařen za použití vakua. Takto získaný zbytek byl potom zpracován chromatografickým způsobem na silikagelu (v množství 20 gramů), přičemž jako elučního činidla bylo použito methanolu v dichlormethanu (eluční gradient 0 až 4 %) a takto získaný produkt byl potom krystalován ze směsi ethylesteru kyseliny octové a hexanu, čímž byl získán požadovaný produkt uvedený v záhlaví tohoto příkladu ve formě šedavě bílého prášku (výtěžek 0,185 gramu, což odpovídá 11 %).

Analýza pro  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_4\text{S} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$ :

vypočteno:	58,52 % C	6,31 % H	17,06 % N
nalezeno:	58,30 % C	6,20 % H	16,80 % N.

#### Příprava 1

Postup přípravy ethylesteru kyseliny 1-methyl-3-n-propylpyrazol-5-karboxylové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla směs obsahující ethylester kyseliny 3-n-propylpyrazol-5-karboxylové (v množství 24,1 gramu, což odpovídá 0,132 molu) (tato látka byla připravena postupem podle Chem. Pharm. Bull., 1984, 32, 1568) a dimethylsulfát (v množství 16,8 gramu, což odpovídá 0,133 molu) zahřívána při teplotě 90 °C po dobu 2,5 hodiny. Takto připravená směs byla potom rozpuštěna v dichlormethanu a získaný roztok byl promyt vodným roztokem uhličitanu sodného. Získaná organická fáze byla potom oddělena, usušena (za pomoci síranu hořečnatého  $\text{MgSO}_4$ ) a potom odpařena za použití vakua, čímž byl získán pevný produkt. Tento pevný produkt byl potom zpracován chromatografickou metodou na silikagelu (v množství 300 gramů), přičemž jako elučního činidla bylo použito dichlormethanu. Tímto způsobem byl získán produkt ve formě bezbarvého oleje (v množství 20,4 gramu, což odpovídá výtěžku 79 %).

$R_f = 0,8$  (oxid křemičitý, dichlormethan, methanol, kyselina octová v poměru 80 : 20 : 1).

#### Příprava 2

Postup přípravy 1-methyl-3-n-propylpyrazol-5-karboxylové kyseliny.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl ethylester

kyseliny 1-methyl-3-n-propylpyrazol-5-karboxylové (v množství 20,2 gramu, což odpovídá 0,10 molu) suspendován v 6 N vodném roztoku hydroxidu sodného (v množství 50 mililitrů, což odpovídá 0,30 molu). Takto připravená reakční směs byla potom zahřívána při teplotě 80 °C po dobu 2 hodin a potom byla zředěna vodou (v množství 50 mililitrů) a okyselena koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou (v množství 25 mililitrů). Tato směs byla potom zfiltrována, čímž byla získána uvedená karboxylová kyselina ve formě světle hnědých krystalků (v množství 12,3 gramu, což odpovídá výtěžku 71 %)

Teplota tání: 150 až 154 °C.

Analýza pro  $C_8H_{12}N_2O_2$ :

vypočteno:	57,13 % C	7,19 % H	16,66 % N
nalezeno :	56,99 % C	7,25 % H	16,90 % N.

### Příprava 3

Postup přípravy kyseliny 1-methyl-4-nitro-3-n-propylpyrazol-5-karboxylové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla kyselina 1-methyl-3-n-propylpyrazol-5-karboxylová (v množství 12,1 gramu, což odpovídá 0,072 molu) přidávána po částech ke směsi obsahující oleum (v množství 13 mililitrů) a dýmavou kyselinu dusičnou (v množství 11 mililitrů), přičemž teplota byla udržována pod 60 °C. Po provedení tohoto přídavku byla takto získaná směs zahřívána při teplotě 60 °C po dobu přes noc a potom byla ochlazená na teplotu místnosti. V dalším postupu byla tato směs nalita na led a potom byla zfiltrována, čímž byl získán požadovaný nitropyrazol ve formě bílé pevné látky (v množství 11,5 gramu, což odpovídá výtěžku 75 %).

Teplota tání: 124 až 127 °C.

Analýza pro  $C_8H_{11}N_3O_4$ :

vypočteno:	45,57 % C	5,20 % H	19,71 % N
nalezeno :	45,43 % C	5,22 % H	19,42 % N.

### Příprava 4

Postup přípravy 1-methyl-4-nitro-3-n-propylpyrazol-5-karboxamidu.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla kyselina 1-methyl-4-nitro-3-n-propylpyrazol-5-karboxylová (v množství 11,3 gramu, což odpovídá 0,053 molu) přidána k thionylchloridu (v množství 50 mililitrů) a takto získaná reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin. Takto získaná směs byla potom ochlazená a přebytečný thionylchlorid byl odstraněn odpařením za použití vakua. Tímto způsobem byl získán olejový zbytek, který byl rozpuštěn v acetonu (v množství 50 mililitrů) a tento roztok byl potom opatrně přidán do směsi ledu (v množství 50 gramů) a koncentrovaného vodného roztoku hydroxidu amonného (v množství 50 mililitrů). Tímto způsobem

se vytvořila sraženina, která byla oddělena filtrací, přičemž tímto způsobem byl získán požadovaný pyrazolkarboxamid ve formě světle žluté pevné látky (v množství 8,77 gramu, což odpovídá výtěžku 78 %).

Teplota tání: 141 až 143 °C.

Analýza pro  $C_8H_{12}N_4O_3$ :

vypočteno:	45,28 % C	5,70 % H	26,40 % N
nalezeno :	45,22 % C	5,71 % H	26,12 % N.

#### Příprava 5

Postup přípravy 4-amino-1-methyl-3-n-propylpyrazol-5-karboxamidu.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byly 1-methyl-4-nitro-3-n-propylpyrazol-5-karboxamid (v množství 3,45 gramu, což odpovídá 16,2 mmolu) a dihydrát chloridu cínatého (v množství 18,4 gramu, což odpovídá 81 mmolu) suspendovány v ethanolu a takto získaná reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Takto vzniklý roztok byl potom ochlazen na teplotu místnosti, okyselen na hodnotu pH 9 přidávkem 2N vodného roztoku hydroxidu sodného a potom byla tato směs extrahována dichlormethanem (ve formě 3 podílů po 150 mililitrech). Tímto způsobem byly získány organické extrakty, které byly spojeny a tento spojený podíl byl potom sušen za pomoci (síranu hořečnatého  $MgSO_4$ ) a odpařen za použití vakua. Získaný zbytek byl potom triturován eterem, přičemž byl získán požadovaný aminopyrazol ve formě šedavě bílé pevné látky (v množství 2,77 gramu, což odpovídá výtěžku 94 %).

Teplota tání: 98 až 101 °C.

Analýza pro  $C_8H_{14}N_4O$ :

vypočteno:	52,73 % C	7,74 % H	30,75 % N
nalezeno :	52,84 % C	7,81 % H	30,38 % N.

#### Příprava 6

Postup přípravy 4-(2-ethoxybenzamido)-1-methyl-3-n-propylpyrazol-5-karboxamidu.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl roztok obsahující 2-ethoxybenzoylchlorid (v množství 6,1 gramu, což odpovídá 33,0 mmolu) v dichlormethanu (v množství 50 mililitrů) přidán k míchanému roztoku obsahujícímu 4-amino-1-methyl-3-n-propylpyrazol-5-karboxamid (v množství 3,0 gramy, což odpovídá 16,4 mmolu), 4-dimethylaminopyridin (v množství 0,02 gramu, což odpovídá 0,164 mmolu) a triethylamin (v množství 3,34 gramu, což odpovídá 33,0 mmolu) v dichlormethanu (v množství 50 mililitrů) při teplotě 0 °C. Takto získaná reakční směs byla potom ponechána ohřát na teplotu místnosti a potom byla promíchávána po dobu dalších 2 hodin. Použité rozpouštědlo bylo potom odpařeno za použití vakua, přičemž takto získaný zbytek byl rozpuštěn ve směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 19 : 1 (v množství 250 mili-

litru) a tento roztok byl potom promyt 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové (v množství 100 mililitrů), sušen (za pomoci síranu hořečnatého  $MgSO_4$ ) a odpařen za použití vakua. Takto získaný surový materiál byl potom zpracován chromatografickou metodou na silikagelu (v množství 200 gramů), přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 97 : 3, a tímto způsobem byl získán růžový pevný produkt, který byl potom krystalován ze směsi ethylesteru kyseliny octové a hexanu, čímž byl připraven požadovaný pyrazol-5-karboxamid ve formě světle růžové pevné látky (v množství 2,2 gramu, což odpovídá výtěžku 40 %).

Teplota tání: 153 až 155 °C.

Analýza pro  $C_{17}H_{22}N_4O_3$ :

vypočteno: 61,80 % C    6,71 % H    16,96 % N  
nalezeno : 61,66 % C    6,77 % H    16,95 % N.

#### Příprava 7

Postup přípravy 5-(2-ethoxyfenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl 4-(2-ethoxyfenyl)-1-methyl-3-n-propylpyrazol-5-karboxamid (v množství 223 gramu, což odpovídá 0,676 molu) přidán po částech k roztoku hydroxidu sodného (v množství 54 gramů, což odpovídá 1,35 molu) a 30 % roztoku peroxidu vodíku (v množství 224 mililitrů) ve vodě (v množství 2 000 mililitrů). K takto získané reakční směsi byl potom přidán ethanol (v množství 700 mililitrů) a tato směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 2,5 hodiny, potom byla ochlazena a odpařena za použití vakua. Takto byl získán pevný produkt, který byl potom zpracován 2 N roztokem kyseliny chlorovodíkové (v množství 380 mililitrů) za současného vnějšího chlazení a takto získaná reakční směs byla potom extrahována dichlormethanem (nejdříve 1 podíl 700 mililitrů a potom 3 podíly po 200 mililitrech). Takto byly získány organické extrakty, které byly spojeny a tento spojený podíl byl potom promyt postupně nasyceným vodným roztokem uhličitanu sodného (ve formě 3 podílů po 400 mililitrech) a solankou (v množství 300 mililitrů), přičemž potom byl usušen (za pomoci síranu sodného  $Na_2SO_4$ ) a odpařen za použití vakua.

Získaný zbytek byl potom chromatograficky zpracován na silikagelu (v množství 1 000 gramů) za použití methanolu v dichlormethanu jako elučního činidla (eluční gradient 0 až 1 % methanolu) a potom následovala triturace takto získaného produktu eterem (v množství 300 mililitrů), čímž byl získán konečný požadovaný produkt ve formě bezbarvé pevné látky (v množství 152,2 gramu, což odpovídá výtěžku 72 %).

Teplota tání: 143 až 146 °C.

Analýza pro  $C_{17}H_{20}N_4O_2$ :

vypočteno: 65,36 % C    6,45 % H    17,94 % N  
nalezeno: 65,56 % C    6,44 % H    18,14 % N.

### Příprava 8

Postup přípravy 5-(5-bromacetyl-2-ethoxyfenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl chlorid hlinitý (v množství 12,8 gramu, což odpovídá 0,096 molu) přidáván po částech během intervalu 1 hodiny k promíchávanému roztoku obsahujícímu 5-(2-ethoxyfenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on (v množství 10,0 gramů, což odpovídá 0,032 molu) a bromacetyl-bromid (v množství 5,6 mililitru, což odpovídá 0,064 molu) v dichlormethanu (v množství 150 mililitrů) při teplotě 0 °C. Tato reakční směs byla potom ponechána po dobu 18 hodin při teplotě místnosti a potom byla nalita na směr ledu a vody (v množství 400 gramů) a takto získaná reakční směs byla intenzivně promíchávána. Tímto způsobem vznikla organická fáze, která byla oddělena a vodná fáze byla dále extrahována dichlormethanem (ve formě 2 podílů po 100 mililitrech). Organické podíly byly potom spojeny a tento spojený podíl byl usušen (za pomoci síranu sodného Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) a odpařen za použití vakua, čímž byla získána šedavě bílá pevná látka, která byla potom triturována eterem. Tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu ve formě bílé pevné látky (v množství 10,87 gramu, což odpovídá výtěžku 78 %).

Teplota tání: 159 až 160 °C.

Analýza pro C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>:

vypočteno: 55,67 % C    4,88 % H    12,93 % N  
nalezeno : 52,54 % C    4,88 % H    12,78 % N.

### Příprava 9

Postup přípravy 1-methyl-4-(2-n-propoxybenzamido)-3-n-propyl-pyrazol-5-karboxamidu.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl uvedený amid připraven z 2-n-propoxybenzoylchloridu, přičemž bylo použito stejného postupu jako v Přípravě 6 a tímto způsobem byla připravena růžová pevná látka (výtěžek 63 %).

Teplota tání: 148 až 149 °C.

Analýza pro C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>:

vypočteno: 62,77 % C    7,02 % H    16,27 % N  
nalezeno : 62,97 % C    7,00 % H    16,29 % N.

## Příprava 10

Postup přípravy 1-methyl-5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl 1-methyl-4-(2-n-propoxybenzamido)-3-n-propylpyrazol-5-karboxamid (v množství 0,34 gramu, což odpovídá 0,99 mmolu) přidán k promíchávané směsi obsahující 30% roztok peroxidu vodíku (v množství 1,0 mililitr), uhličitan draselný (v množství 0,54 gramu, což odpovídá 3,92 mmolu), vodu (v množství 10 mililitrů) a ethanol (v množství 5 mililitrů). Takto získaná reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 38 hodin a potom byla odpařena za použití vakua. Takto získaný zbytek byl potom suspendován ve vodě (v množství 20 mililitrů), přičemž takto získaná suspenze byla potom okyselena 2 N roztokem kyseliny chlorovodíkové a extrahována dichlormethanem (ve formě 3 podílů po 20 mililitrech). Takto získané organické extrakty byly spojeny a spojený podíl byl potom sušen (za použití síranu sodného  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a odpařen za použití vakua. Takto vznikl zbytek, který byl chromatograficky zpracován na silikagelu (v množství 6 gramů), přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi methanolu v dichlormethanu (eluční gradient 0 - 1 % methanolu) za vzniku oleje, který byl následně triturován eterem, čímž byl získán konečný produkt ve formě bílé pevné látky (v množství 0,19 gramu, což odpovídá 59 %).

Teplota tání: 111 až 114 °C.

Analýza pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ :

vypočteno: 66,23 % C	6,80 % H	17,17 % N
nalezeno : 66,26 % C	6,92 % H	17,15 % N.

## Příprava 11

Postup přípravy 5-(5-bromacetyl-2-n-propoxyfenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl chlorid hlinitý (v množství 6,0 gramů, což odpovídá 0,045 molu) přidáván po částech k promíchávanému roztoku obsahující 1-methyl-5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on (v množství 5,0 gramů, což odpovídá 0,0153 molu) a 2-bromacetylchlorid (v množství 2,5 mililitru, což odpovídá 0,0303 molu) v dichlormethanu (v množství 100 mililitrů) při teplotě 0 °C. Takto získaná reakční směs byla potom ponechána ohřát na teplotu místnosti, potom byla promíchávána po dobu 18 hodin, dále byla zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin a potom byla opatrně nalita na směr ledu a vody (v množství 100 gramů). Takto získaná výsledná směs byla promíchávána po dobu 1 hodiny a potom byla extrahována dichlormethanem (ve formě 2 podílů po 50 mililitrech). Získané organické extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl potom promyt solankou (ve formě 2 podílů po 50 mililitrech), sušen (za pomoci síranu sodného  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a nakonec odpařen za použití vakua, čímž byla získána

šedavě bílá látka, která byla potom triturována eterem a tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto provedení (v množství 4,1 gramu, což odpovídá výtěžku 60 %). Malý vzorek tohoto materiálu byl potom krystalován ze směsi ethylesteru kyseliny octové a hexanu za účelem získání čistého produktu.

Teplota tání: 136 až 137 °C.

Analýza pro  $C_{20}H_{23}BrN_4O_3$ :

vypočteno: 53,70 % C    5,18 % H    12,52 % N  
nalezeno : 53,82 % C    5,24 % H    12,57 % N.

### Příprava 12

Postup přípravy methylesteru 5-acetyl-2-ethoxybenzoové kyseliny.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl jodethan (v množství 16,4 gramu, což odpovídá 0,105 molu) přidán k promíchávané směsi obsahující methylester kyseliny 5-acetyl-2-hydroxybenzoové (v množství 10 gramů, což odpovídá 51,5 molu) a bezvodý uhličitán draselný (v množství 14,4 gramu, což odpovídá 0,104 molu) v 2-butanonu (v množství 200 mililitrů) a takto získaná reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 3 dní. Použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno odpařením za použití vakua a získaný zbytek byl rozdělen mezi vodu (v množství 100 mililitrů) a ethylester kyseliny octové (v množství 100 mililitrů). Vodná fáze byla potom oddělena a extrahována ethylesterem kyseliny octové (ve formě 4 podílů po 100 mililitrech). Takto získané organické podíly byly potom spojeny a tento spojený podíl byl sušen pomocí síranu sodného ( $Na_2SO_4$ ) a odpařen za použití vakua. Takto vzniklý zbytek byl potom zpracováván chromatografickou metodou na silikagelu za použití methanolu v dichlormethanu jako elučního činidla (eluční gradient 0 až 1 % methanolu), čímž byl připraven konečný požadovaný produkt ve formě bezbarvých krystalků (v množství 10,15 gramu, což odpovídá výtěžku 89 %).

Teplota tání: 50 až 55 °C.

Analýza pro  $C_{12}H_{14}O_4$ :

vypočteno: 64,85 % C    6,35 % H  
nalezeno : 64,88 % C    6,35 % H.

### Příprava 13

Postup přípravy 5-acetyl-2-ethoxybenzoové kyseliny.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla směs obsahující methylester kyseliny 5-acetyl-2-ethoxybenzoové (v množství 9,6 gramu, což odpovídá 0,043 molu), 5 M vodný roztok hydroxidu sodného (v množství 44 mililitrů, což odpovídá 0,217 molu), vodu (v množství 80 mililitrů) a 1,4-dioxan (v množství 80 mililitrů) promíchávána při teplotě místnosti po dobu 18 hodin. Potom bylo



použité rozpouštědlo odstraněno odpařením za použití vakua a získaný zbytek byl rozpuštěn ve vodě (v množství 100 mililitrů) a tento vodný roztok byl okyselen na pH 1 za pomoci koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Tato vodná směs byla potom extrahována ethylesterem kyseliny octové (ve formě 4 podílů po 100 mililitrech), čímž byly získány organické extrakty, které byly spojeny a tento spojený podíl byl potom sušen (pomocí síranu sodného  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a odpařen za použití vakua. Tímto způsobem byl získán pevný podíl, který byl krystalován ze směsi ethylesteru kyseliny octové, čímž byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto provedení ve formě bezbarvé pevné látky (v množství 5,4 gramu, což odpovídá výtěžku 60 %).

Teplota tání: 122 až 125 °C.

Analýza pro  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4$ :

vypočteno: 63,45 % C    5,81 % H  
nalezeno : 63,20 % C    5,81 % H.

#### Příprava 14

Postup přípravy 5-acetyl-2-ethoxybenzoylchloridu.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl oxalylchlorid (v množství 3,66 gramu, což odpovídá 0,029 molu) přidáván po kapkách k promíchávanému roztoku obsahujícímu kyselinu 5-acetyl-2-ethoxybenzoovou (v množství 3,0 gramy, což odpovídá 0,014 molu) v dichlormethanu (v množství 15 mililitrů) a dimethylformamidu (v množství 0,1 mililitru). Tato reakční směs byla potom ponechána po dobu 3 hodin při teplotě místnosti, přičemž potom bylo použité rozpouštědlo odstraněno odpařením za použití vakua a takto vzniklý zbytek byl potom azeotropicky zpracováván hexanem (ve formě 3 podílů po 30 mililitrech), čímž byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto provedení a tato sloučenina byla potom použita pro další postup bez přečišťování.

#### Příprava 15

Postup přípravy 4-(5-acetyl-2-ethoxybenzamido)-1-methyl-3-n-propylpyrazol-5-karboxamidu.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla shora uvedená sloučenina připravena z 5-acetyl-2-ethoxybenzoylchloridu a 4-amino-1-methyl-3-n-propylpyrazol-5-karboxamidu, přičemž bylo použito stejného postupu jako v Přípravě 6, a podle tohoto postupu byl konečný produkt získán ve formě bílé pevné látky (výtěžek 60 %).

Teplota tání: 225 až 227 °C.

Analýza pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$ :

vypočteno: 61,28 % C    6,50 % H    15,04 % N  
nalezeno : 61,35 % C    6,25 % H    15,07 % N.

## Příprava 16

Postup přípravy 5-(5-chlormethyl-2-n-propoxyfenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl 1-methyl-5-(2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on (v množství 0,80 gramu, což odpovídá 0,00246 molu) přidáván po částech k promíchávanému roztoku koncentrované kyseliny chlorovodíkové (v množství 10 mililitrů) při teplotě místnosti. Potom byl k této reakční směsi přidán paraformaldehyd (v množství 0,20 gramu, což odpovídá 0,00246 molu) a tento výsledný roztok byl potom promícháván při teplotě 120 °C po dobu 22 hodin. Takto získaná reakční směs byla potom ochlazena a nalita na směs vody a ledu (v množství 50 gramů) a takto vzniklá směs byla extrahována ethylesterem kyseliny octové (ve formě 3 podílů po 30 mililitrech). Tímto způsobem byly získány organické extrakty, které byly spojeny, přičemž tento spojený podíl byl sušen (za pomoci síranu sodného Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) a odpařen za použití vakua, čímž byla získána bílá pevná látka. Tato látka byla triturována etherem, přičemž následovala krystalizace ze směsi ethylesteru kyseliny octové a hexanu, čímž byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu ve formě bezbarvých krystalků (v množství 0,65 gramu, což odpovídá výtěžku 70 %).

Teplota tání: 102 až 104 °C.

Analýza pro C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>:

vypočteno:	60,80 % C	6,18 % H	14,95 % N
nalezeno :	60,91 % C	6,14 % H	14,94 % N.

## Příprava 17

Postup přípravy 5-(2-ethoxy-5-nitrofenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla koncentrovaná kyselina dusičná (v množství 0,5 mililitru) přidávána po kapkách k promíchávanému roztoku obsahujícímu 5-(2-ethoxyfenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on (v množství 2,0 gramy, což odpovídá 0,0064 molu) v koncentrované kyselině sírové (v množství 10 mililitrů) při teplotě 0 °C a takto získaný oranžový roztok byl potom promícháván při teplotě místnosti po dobu 18 hodin. Tento reakční roztok byl potom přidáván po kapkách k promíchávání směsi ledu a vody (v množství 200 gramů) a vzniklá pevná sraženina byla potom oddělena filtrací. Tato pevná látka byla potom rozpuštěna v dichlormethanu (v množství 50 mililitrů) a získaný roztok byl potom promyt postupně solankou (ve formě 2 podílů po 30 mililitrech) a vodou (v množství 30 mililitrů), přičemž potom byl tento podíl sušen (za pomoci síranu sodného Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) a odpařen za použití vakua, čímž byla získána žlutá pevná látka. Krystalizací z acetonitrilu byla připravena požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu ve formě žlutých jehliček (v množství 1,40 gramu, což odpovídá výtěžku 61 %).

Teplota tání: 214 až 216 °C.

Analýza pro  $C_{17}H_{19}N_5O_4$ :

vypočteno:	57,13 % C	5,36 % H	19,60 % N
nalezeno :	57,36 % C	5,21 % H	19,49 % N.

Příprava 18

Postup přípravy 5-(5-amino-2-ethoxyfenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl 5-(2-ethoxy-5-nitrofenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on (v množství 0,64 gramu, což odpovídá 0,0018 molu) rozpuštěn v ethanolu (v množství 50 mililitrů) a takto získaný roztok byl potom promícháván společně s 5% paládiem na aktivním uhlí (v množství 0,050 gramu) pod atmosférou vodíku při teplotě místnosti a při tlaku 344,75 kPa po dobu 4 hodin. Takto získaná reakční směs byla potom zfiltrována za účelem odstranění použitého katalyzátoru, přičemž filtrát byl odpařen za použití vakua a získaný zbytek byl triturován s esterem za vzniku požadované sloučeniny uvedené v záhlaví tohoto provedení ve formě šedavé bílé pevné látky (v množství 0,56 gramu, což odpovídá výtěžku 95 %).

Teplota tání: 147 až 148 °C.

Analýza pro  $C_{17}H_{21}N_5O_2$ :

vypočteno:	62,36 % C	6,47 % H	21,39 % N
nalezeno :	62,63 % C	6,60 % H	21,57 % N.

Příprava 19

Postup přípravy 4-benzyl-1-piperazinylsulfonylchloridu.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl roztok 1-benzylpiperazinu (v množství 20,0 gramů, což odpovídá 0,114 molu) v acetonitrilu (v množství 45 mililitrů) přidán k roztoku sulfurylchloridu (v množství 28 mililitrů, což odpovídá 0,346 molu) v acetonitrilu (v množství 50 mililitrů), přičemž takto získaná reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 17 hodin a potom byla ochlazená. Použitě rozpouštědlo bylo potom odstraněno odpařením za použití vakua, přičemž získaný zbytek byl triturován s eterem (ve formě 2 podílů po 50 mililitrech) za vzniku požadované sloučeniny uvedené v záhlaví tohoto provedení (v množství 27,8 gramu, což odpovídá výtěžku 89 %). Tato sloučenina byla použita bez dalšího čištění.

Biologická účinnost

V následující tabulce jsou uvedeny výsledky účinnosti in vitro pro řadu sloučenin podle uvedeného vynálezu.

## Tabulka

Hodnoty PDE-inhibice in vitro:

Selektivita mezi vápník/calmodulin (Ca/CAM)-independentní cGMP a PDE a cGMP-inhibovanou CAMP PDE.

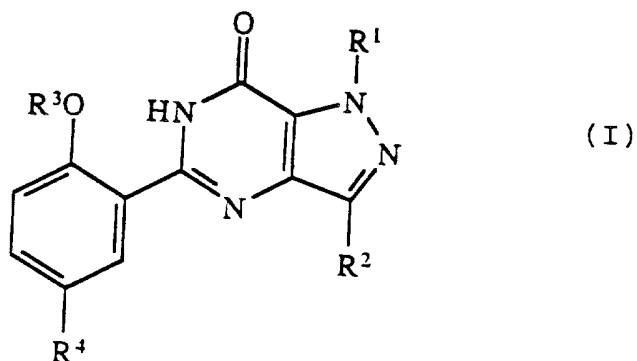
Příklad	IC <sub>50</sub> (nM)		Poměr selektivit
	cGMP	CAMP	
3	2,2	86 000	39 090
4	1,8	63 000	35 000
11	4,9	57 000	11 632
14	1,0	57 000	57 000
15	3,4	75 000	22 058
16	3,7	53 000	14 324
20	3,7	59 000	15 945
25	3,4	84 000	24 705
29	5,5	84 000	15 272
30	1,4	58 000	41 428
31	3,4	56 000	16 470
32	1,4	38 000	27 142
39	5,3	54 000	10 188

## Bezpečnostní profil:

Některé sloučeniny podle uvedeného vynálezu byly testovány při terapeutických dávkách až 1 miligram/kilogram intravenózně a až 3 miligramy/kilogram perorálně na krysách, přičemž nebyly zaznamenány žádné nepříznivé účinky pokud se týče akutní toxicity. U myši nedošlo k žádnému úmrtí při dávkách až 100 miligramů/kilogram intravenózně.

## P A T E N T O V É N Á R O K Y

## 1. Pyrazolpyrimidinonové deriváty obecného vzorce I



ve kterém znamená:

$R^1$  atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jedním nebo více atomy fluoru jako substituenty, nebo cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 5 atomů uhlíku;

$R^2$  znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, která je popřípadě substituována jedním nebo více atomy fluoru jako substituenty nebo cykloalkylovou skupinou obsahující 3 až 6 atomů uhlíku;

$R^3$  znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, která je popřípadě substituována jedním nebo více atomy fluoru jako substituenty nebo cykloalkylovou skupinou obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, dále znamená cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 5 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku nebo alkinylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku;

$R^4$  znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována skupinou OH,  $NR^5R^6$ , CN,  $CONR^5R^6$  nebo  $CO_2R^7$ , dále znamená alkenylovou skupinu obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována skupinou CN,  $CONR^5R^6$  nebo  $CO_2R^7$ , dále znamená alkanoylovou skupinu obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována skupinou  $NR^5R^6$ , dále znamená hydroxyalkylovou skupinu obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována skupinou  $NR^5R^6$ , dále znamená alkoxyalkylovou skupinu obsahující v alkoxy části 2 až 3 atomy uhlíku a v alkylové části 1 až 2 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována skupinou OH nebo  $NR^5R^6$ , dále znamená skupinu  $CONR^5R^6$ ,  $CO_2R^7$ , atom halogenu,  $NHSO_2NR^5R^6$ ,  $NHSO_2R^8$  nebo fenylovou skupinu nebo heterocyklickou skupinu, přičemž libovolná z uvedených skupin je popřípadě substituována methylovou skupinou;

$R^5$  a  $R^6$  jsou každý nezávisle atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří tyto substituenty pyrrolidinylovou skupinu, piperidinovou skupinu, morfolinovou skupinu, 4-( $NR^9$ )-piperazinylovou skupinu nebo imidazolylovou skupinu, přičemž uvedená skupina je popřípadě substituována methylovou skupinou nebo hydroxyskupinou;

$R^7$  představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

$R^8$  znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována skupinou  $NR^5R^6$ ; a

$R^9$  je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována fenylovou skupinou;

nou, dále hydroxyalkylová skupina obsahující 2 až 3 atomy uhlíku nebo alkanoylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

s tou podmínkou, že jestliže  $R^1$  znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,  $R^2$  je methylová skupina a  $R^3$  je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, potom  $R^4$  nemůže být alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo atom halogenu, a farmaceuticky přijatelné soli odvozené od těchto sloučenin.

2. Pyrazolpyrimidinonový derivát podle nároku 1, ve kterém znamená:

$R^1$  atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu;

$R^2$  je alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku;

$R^3$  představuje alkylovou skupinu obsahující 2 až 3 atomy uhlíku;

$R^4$  je alkylová skupina obsahující 1 až 2 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována hydroxylovou skupinou OH, skupinou  $NR^5R^6$ ,  $CONR^5R^6$  nebo  $CO_2R^7$ , dále znamená acetylovou skupinu, která je popřípadě substituována skupinou  $NR^5R^6$ , dále hydroxyethylovou skupinu, která je substituována skupinou  $NR^5R^6$ , dále ethoxymethylovou skupinu, která je popřípadě substituována hydroxylovou skupinou OH nebo skupinou  $NR^5R^6$ , dále skupiny  $CH=CHCN$ ,  $CH=CHCONR^5R^6$ ,  $CH=CHCO_2R^7$ ,  $CO_2H$ ,  $CONR^5R^6$ , Br,  $NHSO_2R^8$  nebo pyridylovou skupinu nebo imidazolylovou skupinu, přičemž libovolná z uvedených skupin je substituována methylovou skupinou;

$R^5$  a  $R^6$  každý nezávisle představuje atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu nebo společně s atomem dusíku, ke kterému jsou tyto substituenty připojeny, tvoří piperidinovou skupinu, morfolinovou skupinu, 4-( $NR^9$ )-1-piperazinylovou skupinu nebo imidazolylovou skupinu, přičemž uvedená skupina je popřípadě substituována methylovou skupinou nebo hydroxylovou skupinou;

$R^7$  je atom vodíku nebo t-butylová skupina;

$R^8$  je methylová skupina nebo skupina  $CH_2CH_2CH_2NR^5R^6$ ; a

$R^9$  znamená atom vodíku, methylovou skupinu, benzylovou skupinu, 2-hydroxyethylovou skupinu nebo acetylovou skupinu, s tou podmínkou, že jestliže  $R^1$  je methylová skupina nebo ethylová skupina,  $R^2$  je methylová skupina a  $R^3$  je alkylová skupina obsahující 2 až 3 atomy uhlíku, potom  $R^4$  nemůže být methylová skupina, ethylová skupina nebo atom bromu.

3. Pyrazolpyrimidinonový derivát podle nároku 2, ve kterém znamená:

$R^1$  methylovou skupinu;

$R^2$  znamená n-propylovou skupinu;

$R^3$  je ethylová skupina nebo n-propylová skupina;

$R^4$  představuje skupiny  $CH_2NR^5R^6$ ,  $CH_2OCH_2CH_2NR^5R^6$ ,  $CH_2OCH_2CH_3$ ,  $CH_2OCH_2CH_2OH$ ,  $COCH_2NR^5R^6$ ,  $CH(OH)CH_2NR^5R^6$ ,  $CH=CHCON(CH_3)_2$ ,  $CH=CHCO_2R^7$ ,  $CO_2H$ ,  $CONR^5R^6$ , Br,  $NHSO_2NR^5R^6$ ,  $NHSO_2NR^5R^6$ ,  $NHSO_2CH_2CH_2CH_2NR^5R^6$ , 2-pyridylová skupina, 1-imidazolylová skupina nebo 1-methyl-2-imidazolylová skupina;

$R^5$  a  $R^6$  společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojeny tvoří piperidinovou skupinu, 4-hydroxypiperidinovou skupinu, morfolinovou skupinu, 4-( $NR^9$ )-1-piperazinylovou skupinu nebo 2-methyl-1-imidazolylovou skupinu;

$R^7$  znamená atom vodíku nebo t-butylovou skupinu; a

$R^9$  představuje atom vodíku, methylovou skupinu, benzylovou skupinu, 2-hydroxyethylovou skupinu nebo acetylovou skupinu.

4. Pyrazolpyrimidinonový derivát podle nároku 3, který je vybrán ze skupiny zahrnující:

5-[2-ethoxy-5-(1-methyl-2-imidazolylyl)fenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

5-[2-ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinylylkarbonyl)fenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

5-[5-(4-acetyl-1-piperazinylyl)acetyl-2-ethoxyfenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

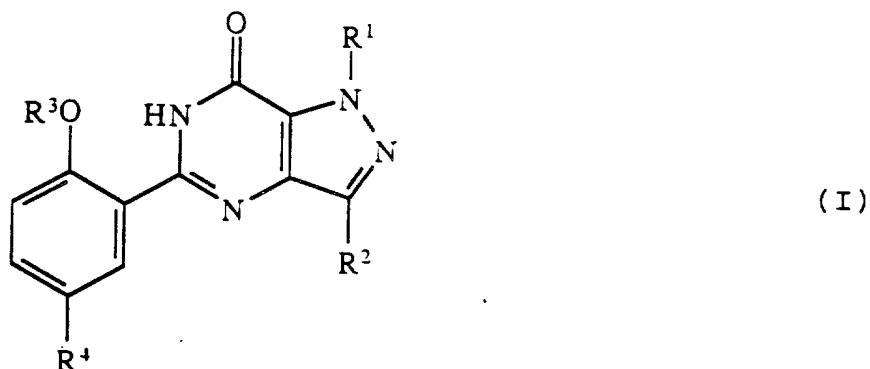
5-(2-ethoxy-5-morfolinoacetylfenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on; a

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

a farmaceuticky přijatelné soli odvozené od těchto sloučenin.

5. Farmaceutický prostředek pro léčení kardiovaskulárních onemocnění, vyznačující se tím, že obsahuje pyrazolpyrimidinonovou sloučeninu obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelnou sůl odvozenou od této sloučeniny, podle některého z předchozích nároků 1 až 4, společně s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičovou látkou.

6. Pyrazolpyrimidinonový derivát obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelné soli odvozené od tohoto derivátu podle některého z předchozích nároků 1 až 4 pro použití jako léčivo.
7. Pyrazolpyrimidinonový derivát obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelné soli odvozené od tohoto derivátu podle některého z předchozích nároků 1 až 4 pro přípravu léčiva pro léčení takových nemocí jako je stabilní, nestabilní a variantní (Prinzmetalova) angína, hypertenze, plicní hypertenze, městnavé srdeční selhání, atheroskleróza, mrtvice, stav snížené průchodnosti krevních cév, onemocnění periferních cév, bronchitida, chronické astma, alergické astma, alergická rinitida (rýma), glaukom a nemoci charakterizované poruchami střevní motility.
8. Způsob přípravy pyrazolpyrimidinonových sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1:



ve kterém znamená:

- $R^1$  atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jedním nebo více atomy fluoru jako substituenty, nebo cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 5 atomů uhlíku;
- $R^2$  znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, která je popřípadě substituována jedním nebo více atomy fluoru jako substituenty nebo cykloalkylovou skupinou obsahující 3 až 6 atomů uhlíku;
- $R^3$  znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, která je popřípadě substituována jedním nebo více atomy fluoru jako substituenty nebo cykloalkylovou skupinou obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, dále znamená cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 5 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku nebo alkinylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku;
- $R^4$  znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována skupinou OH,  $NR^5R^6$ , CN,  $CONR^5R^6$  nebo  $CO_2R^7$ , dále znamená alkenylovou skupinu obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována skupinou CN,  $CONR^5R^6$  nebo  $CO_2R^7$ , dále znamená



alkanoylovou skupinu obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována skupinou  $\text{NR}^5\text{R}^6$ , dále znamená hydroxyalkylovou skupinu obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována skupinou  $\text{NR}^5\text{R}^6$ , dále znamená alkoxyalkylovou skupinu obsahující v alkoxy části 2 až 3 atomy uhlíku a v alkylové části 1 až 2 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována skupinou OH nebo  $\text{NR}^5\text{R}^6$ , dále znamená skupinu  $\text{CONR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^7$ , atom halogenu,  $\text{NHSO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{NHSO}_2\text{R}^8$  nebo fenylovou skupinu nebo heterocyklickou skupinu, přičemž libovolná z uvedených skupin je popřípadě substituována methylovou skupinou;

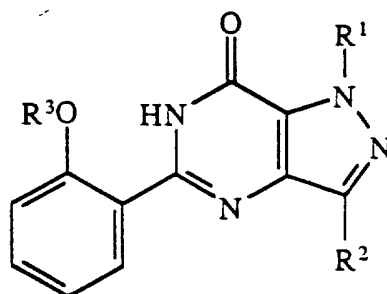
$\text{R}^5$  a  $\text{R}^6$  jsou každý nezávisle atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří tyto substituenty pyrrolidinylovou skupinu, piperidinovou skupinu, morfolinovou skupinu, 4-( $\text{NR}^9$ )-piperazinylovou skupinu nebo imidazolylovou skupinu, přičemž uvedená skupina je popřípadě substituována methylovou skupinou nebo hydroxy skupinou;

$\text{R}^7$  představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

$\text{R}^8$  znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována skupinou  $\text{NR}^5\text{R}^6$ ; a

$\text{R}^9$  je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována fenylovou skupinou, dále hydroxyalkylová skupina obsahující 2 až 3 atomy uhlíku nebo alkanoylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

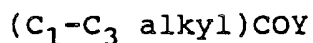
s touto podmínkou, že jestliže  $\text{R}^1$  znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,  $\text{R}^2$  je methylová skupina a  $\text{R}^3$  je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, potom  $\text{R}^4$  nemůže být alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo atom halogenu, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce II



(II)

ve kterém substituenty  $R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  mají již shora uvedený význam v tomto nároku,  
v případě, že v připravované sloučenině obecného vzorce I, ve které substituentem  $R^4$  je

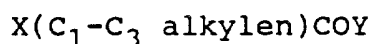
(A) alkanoylová skupina obsahující 2 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylová skupina obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, s acylhalogenidem obecného vzorce



ve kterém Y znamená atom halogenu,

v přítomnosti Lewisovy kyseliny, přičemž potom popřípadě následuje redukce takto získaného ketonu na odpovídající alkohol;

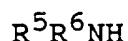
(B) alkanoylová skupina obsahující 2 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylová skupina obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, přičemž každá z nich je substituována skupinou  $NR^5R^6$ , ve které substituenty  $R^5$  a  $R^6$  mají již shora uvedený význam v tomto nároku, s halogenidemacylhalogenidem obecného vzorce



ve kterém znamená:

X atom halogenu, a

Y má stejný význam jako bylo uvedeno shora v tomto nároku,  
v přítomnosti Lewisovy kyseliny, přičemž potom následuje reakce takto získaného halogenketonu buď s aminem obecného vzorce



ve kterém  $R^5$  a  $R^6$  mají již shora uvedený význam v tomto nároku,  
přičemž potom popřípadě následuje redukce takto získaného výsledného aminoketonu,  
nebo s chráněným aminem obecného vzorce



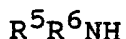
ve kterých P a P' jsou vhodné chránicí skupiny aminové skupiny,  
přičemž potom popřípadě následuje redukce takto získaného výsledného aminoketonu před nebo po odstranění chránicích skupin P nebo P';

(C) alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, popřípadě substituovaná hydroxylovou skupinou OH, skupinami  $NR^5R^6$ ,  $CONR^5R^6$  nebo  $CO_2R^7$ , ve kterých substituenty

$R^5$ ,  $R^6$  a  $R^7$  mají stejný shora uvedený význam v tomto nároku nebo atom bromu,

(I) za chlormethylačních podmínek, přičemž po získání chlormethylového meziprojektu následuje:

- (a) redukce, nebo
- (b) reakce s hydroxidem alkalického kovu, nebo
- (c) reakce s aminem obecného vzorce



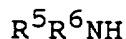
ve kterém mají  $R^5$  a  $R^6$  shora uvedený význam, nebo

- (d) reakce s kyanidem alkalického kovu, přičemž potom popřípadě následuje převedení takto získaného nitrilu na odpovídající amid, kyselinu nebo ester, nebo

(II) za podmínek bromace aromatického kruhu, přičemž po získání bromového derivátu následuje:

- (a) výměnná reakce lithium-brom, přičemž potom následuje reakce takto získaného aryllithiového derivátu s ethylenoxidem za vzniku 2-hydroxyethylového derivátu; nebo
- (b) reakce s allylalkoholem, po které následuje katalytická hydrogenace získaného alkenu na 3-hydroxypropylový derivát; nebo
- (c) reakce s 3-buten-1-olem, přičemž potom následuje katalytická hydrogenace takto získaného alkenu za vzniku 4-hydroxybutylového derivátu,

a potom popřípadě následuje převedení libovolného z uvedených alkoholů na odpovídající alkan, amin nebo nitril aktivací odpovídající hydroxyskupiny za vzniku chloridu nebo mesylátu, přičemž potom následuje redukce nebo reakce s aminem obecného vzorce



ve kterém mají  $R^5$  a  $R^6$  již shora uvedený význam, nebo reakce s kyanidem alkalického kovu a potom popřípadě další převedení získaného nitrilu na odpovídající amid nebo ester;

(D) alkenylová skupina obsahující 2 až 4 atomy uhlíku substituovaná v poloze 2 skupinami CN,  $CONR^5R^6$  nebo  $CO_2R^7$  nebo alkylová skupina obsahující 2 až 4 atomy uhlíku substituovaná v poloze 2 skupinami CN,  $CONR^5R^6$ ,  $CO_2R^7$  nebo  $CH_2NH_2$ , kde substituenty  $R^5$ ,  $R^6$  a  $R^7$  mají stejný význam

jako bylo uvedeno shora v tomto nároku,  
po získání bromového derivátu (C)(II), který je uveden shora s vhodným  $\alpha, \beta$ -nenasyceným nitrilem, amidem nebo esterem, přičemž potom následuje hydrolýza kteréhokoliv získaného esteru, redukce vzniklé alkenylové skupiny a v případě nitrilu následně provedená nebo současně provedená redukce nitrilové skupiny na odpovídající primární amin;

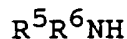
(E) alkenylová skupina obsahující 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkylová skupina obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, přičemž každá z nich je popřípadě substituována skupinami CN,  $\text{CONR}^5\text{R}^6$  nebo  $\text{CO}_2\text{R}^7$ , ve kterých  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  a  $\text{R}^7$  mají již shora uvedený význam v tomto nároku,  
po získání bromového derivátu (C)(II), který je uveden shora s reakčním činidlem na výměnu lithium-brom, přičemž potom se podrobí takto získaný aryllithiový derivát formylaci a získaný aldehyd se uvádí do reakce s vhodnou popřípadě CN-substituovanou,  $\text{CONR}^5\text{R}^6$ -substituovanou nebo  $\text{CO}_2\text{R}^7$ -substituovanou alkylfosfoniovou solí obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku nebo fosfonátem, přičemž potom popřípadě následuje hydrolýza libovolného získaného esteru a redukce vzniklé alkenylové skupiny;

(F) alkoxyalkylová skupina obsahující v alkoxylové části 2 až 3 atomy uhlíku a v alkylové části 1 až 2 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována hydroxylovou skupinou OH nebo skupinou  $\text{NR}^5\text{R}^6$ , ve které substituenty  $\text{R}^5$  a  $\text{R}^6$  mají stejný význam jako bylo uvedeno v tomto nároku,

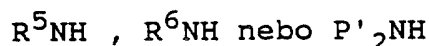
(I) po získání chlormethylového derivátu (C)(I), který je uveden shora, buď

- (a) s alkanolem obsahujícím 2 až 3 atomy uhlíku,  
nebo
- (b) s diolem obsahujícím 2 až 3 atomy uhlíku,

přičemž potom popřípadě následuje aktivace hydroxylové skupiny za vzniku mesylátu a reakce buď s aminem obecného vzorce



ve kterém  $\text{R}^5$  a  $\text{R}^6$  mají stejný shora uvedený význam, nebo s chráněným aminem obecného vzorce

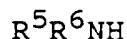


ve kterých P a P' mají stejný význam jako bylo uvedeno shora v tomto nároku,

nebo

(II) po získání bromového derivátu (C)(II), který je uveden shora, s reakčním činidlem na výměnu lithium-brom, přičemž potom následuje reakce takto získaného aryl-lithiového derivátu s ethylenoxidem za vzniku 2-hydroxy-ethylového derivátu a aktivování hydroxyskupiny a další reakce stejně jako ve stupni (I)(a) nebo (I)(b);

(G) skupina  $\text{CONR}^5\text{R}^6$  nebo  $\text{CO}_2\text{R}^7$ , ve kterých  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  a  $\text{R}^7$  mají stejný význam jako bylo uvedeno shora v tomto nároku, po získání bromového derivátu (C)(II), který je uveden shora, s reakčním činidlem na výměnu lithium-brom, přičemž potom následuje reakce takto získaného aryl-lithiového derivátu s oxidem uhličitým a převedení vhodné aktivované formy takto získané karboxylové kyseliny na amidový nebo esterový derivát reakcí s aminem obecného vzorce



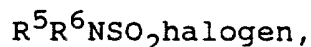
ve kterém  $\text{R}^5$  a  $\text{R}^6$  mají stejný shora uvedený význam, nebo s alkoholem obecného vzorce



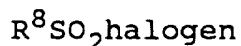
ve kterém má  $\text{R}^7$  stejný shora uvedený význam;

(H) skupina  $\text{NH}_2$ , halogen, skupina  $\text{NHSO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$  nebo skupina  $\text{NHSO}_2\text{R}^8$ , kde uvedeným halogenem je fluor, chlor, brom nebo jód a substituenty  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  a  $\text{R}^8$  mají stejný shora uvedený význam v tomto nároku, za podmínek aromatické nitrace, přičemž potom následuje redukce takto získané nitrosloučeniny na odpovídající primární amin a tento amin se podrobí

(a) běžnému diazotačně-halogenáčnickému postupu, nebo  
(b) reakci buď se sulfamoylhalogenidem obecného vzorce



nebo se sulfonylhalogenidem obecného vzorce



kde halogenem je ve výhodném provedení chlor, nebo reakci se sulfamidem, jestliže oba substituenty  $\text{R}^5$  a  $\text{R}^6$  jsou atom vodíku;

(I) fenylová skupina nebo heterocyklická skupina, které jsou popřípadě substituovány methylovou skupinou, po získání bromového derivátu (C)(II), který je uveden shora, buď

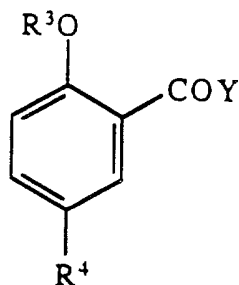
(I) v případě, že  $\text{R}^4$  je popřípadě substituovaná fenylová skupina nebo heterocyklická skupina navázaná na uhlík, se

vhodně substituovaným fenylovým, nebo heterocyklickým zinečnatanovým derivátem v přítomnosti paládia jako katalyzátoru, nebo

(II) v případě, že  $R^4$  je heterocyklická skupina vázaná na atom dusíku, se vhodným heterocyklem v přítomnosti měděného bronzu, jódu nebo bazické látky;

příčemž potom následuje ve všech případech popřípadě izolování nebo příprava farmaceuticky přijatelné soli tohoto produktu.

9. Způsob přípravy pyrazolpyrimidinonového derivátu podle nároku 8 obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelných solí odvozených od této sloučeniny, ve kterém  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  mají stejný význam jako bylo uvedeno shora, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce II, ve kterém je substituentem  $R^3$  vodík a  $R^1$  a  $R^2$  mají stejný význam jako v nároku 1, různým způsobem uvedeným v nároku 8, přičemž potom následuje O-alkylace fenolické skupiny za účelem zavedení substituentu  $R^3$  a případné oddělení nebo příprava farmaceuticky přijatelné soli odvozené od tohoto produktu.
10. Způsob přípravy pyrazolpyrimidinonového derivátu podle nároku 1 obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelných solí odvozených od tohoto derivátu, ve kterém  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  mají stejný význam jako bylo uvedeno v nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce X

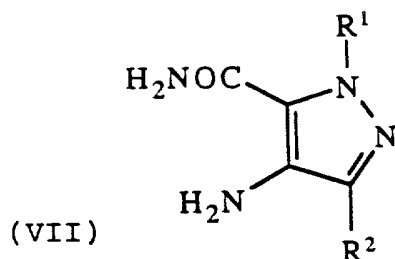


(X)

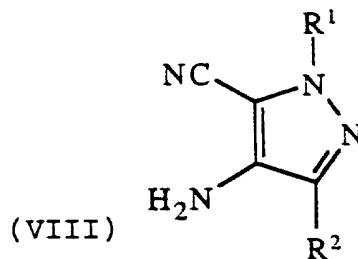
ve kterém znamená:

Y chlor nebo brom, a

$R^3$  a  $R^4$  mají stejný shora uvedený význam v nároku 1, s aminopyrazolem obecného vzorce VII nebo VIII



(VII)



(VIII)

ve kterých mají substituenty  $R^1$  a  $R^2$  stejný význam jako v nároku 1, přičemž potom následuje cyklizace takto získaných odpovídajících amidů zpracováním s bazickou sloučeninou, popřípadě v přítomnosti peroxidu vodíku, a případné oddělení, nebo příprava farmaceuticky přijatelné soli tohoto produktu.

11. Způsob podle nároku 8, vyznačující se tím, že

- ve stupni (A) znamená Y chlor nebo brom, Lewisovou kyselinou je chlorid hlinitý nebo bromid hlinitý a redukčním činidlem je borohydrid sodný;

- ve stupni (B) znamenají X a Y chlor nebo brom, P je benzylová skupina a tato skupina se odstraní katalytickou hydrogenací, a P' je t-butoxykarbonylová skupina a tato skupina se odstraní za použití chlorovodíku;

- ve stupni (C):

(I) chlormethylační reakce se provádí za použití paraformaldehydu a koncentrované kyseliny chlorovodíkové, a

(a) redukce se provádí hydrogenací za použití paládia jako katalyzátoru,

(b) hydroxidem alkalického kovu je hydroxid sodný nebo hydroxid draselný,

(c) reakce s  $R^5R^6NH$  se provádí za použití přebytku tohoto aminu,

(d) kyanidem alkalického kovu je kyanid sodný nebo kyanid draselný;

(II) bromace aromatického kruhu se provádí za použití N-bromsukcinimidu, a

(a) výměnná reakce lithium-brom se provádí za použití n-butyllithia,

(b) reakce s allylalkoholem se provádí za podmínek Heckovy reakce,

(c) reakce s 3-buten-1-olem se provádí za podmínek Heckovy reakce;

- ve stupni (D) se reakce se vhodným  $\alpha,\beta$ -nenasyceným nitrilem, amidem nebo esterem provádí za podmínek Heckovy reakce, přičemž se použije tri-o-tolylfosfinu, acetátu paladnatého a triethylaminu, případná hydrolyza esteru se provádí za použití vodného roztoku hydroxidu sodného v methanolu, případná redukce alkenylové skupiny se provádí hydrogenací v přítomnosti paládia jako katalyzátoru a případná následně prováděná redukce nebo současně prováděná redukce nitrilové skupiny se provádí za použití Raneyova niklu v ledové kyselině octové;

- ve stupni (E) se výměnná reakce lithium-brom provádí za použití n-butyllithia, formylačním reakčním činidlem je dimethylformamid a alkenová redukce se provádí katalytickou hydrogenací;

- ve stupni (F) se reakce

(a) s alkanolem obsahujícím 2 nebo 3 atomy uhlíku provádí v přítomnosti jednoho ekvivalentu kovového sodíku, nebo

(b) s diolem obsahujícím 2 nebo 3 atomy uhlíku se tato reakce provádí v přítomnosti jednoho ekvivalentu kovového sodíku, přičemž hydroxyskupina se převede na mesylátovou skupinu za použití mesylchloridu v pyridinu jako rozpouštědla, a reakce s  $R^5R^6NH$  se provádí za použití přebytku uvedeného aminu,  
a

(II) výměnná reakce lithium-brom se provádí za použití n-butyllithia;

- ve stupni (G) se výměnná reakce lithium-brom provádí za použití n-butyllithia a karboxylová kyselina se aktivuje za použití karbodiimidu v kombinaci s 1-hydroxybenzotriazolem;

- ve stupni (H) se nitrace provádí za použití koncentrované kyseliny dusičné v kombinaci s koncentrovanou kyselinou sírovou, přičemž nitrosloučenina se redukuje katalytickou hydrogenací, reakce se sulfamoylchloridem nebo se sulfonylchloridem se provádí v přítomnosti přebytku pyridinu nebo triethylaminu a popřípadě v přítomnosti 4-dimethylaminopyridinu, a reakce se sulfamidem se provádí při teplotě asi 100 °C;

- ve stupni (I)

(I) použitým paladiovým katalyzátorem je tetrakis(trifenylfosfin)paládium a popřípadě substituovaný fenylový nebo heterocyklický zinečnatanový derivát se získá z odpovídajícího popřípadě substituovaného fenylového nebo heterocyklického lithiového derivátu a bezvodého chloridu zinečnatého, a

(II) heterocyklická sloučenina je přítomna v přebytku a bazickou sloučeninou je bezvodý uhličitán draselný.

12. Způsob podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že O-alkylace se provádí za použití vhodného alkylchloridu, bromidu nebo sulfonátu v přítomnosti uhličitánu draselného.

13. Způsob podle některého z nároků 8 až 12, v y z n a č u j í c í s e t í m, že substituentem

$R^1$  je methylová nebo ethylová skupina,

$R^2$  je alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

$R^3$  je alkylová skupina obsahující 2 až 3 atomy uhlíku,

$R^4$  je alkylová skupina obsahující 1 až 2 atomy uhlíku,

popřípadě substituovaná skupinou OH,  $NR^5R^6$ ,  $CONR^5R^6$  nebo  $CO_2R^7$ , dále acetylová skupina popřípadě substituovaná skupinou  $NR^5R^6$ , dále hydroxyetylová skupina substituovaná skupinou



$\text{NR}^5\text{R}^6$ , dále ethoxymethylová skupina popřípadě substituovaná hydroxylovou skupinou OH nebo skupinou  $\text{NR}^5\text{R}^6$ , dále skupina  $\text{CH}=\text{CHCN}$ ,  $\text{CH}=\text{CHCONR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}^7$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CONR}^5\text{R}^6$ , Br,  $\text{NHSO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{NHSO}_2\text{R}^8$ , nebo pyridylová skupina nebo imidazolylová skupina, které jsou popřípadě substituovány methylovou skupinou,

$\text{R}^5$  a  $\text{R}^6$  každý nezávisle představují atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu, nebo společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří piperidinovou skupinu, morfolinovou skupinu, 4-( $\text{NR}^9$ )-1-piperazinylovou skupinu nebo imidazolylovou skupinu, přičemž tato skupina je popřípadě substituována methylovou skupinou nebo hydroxyskupinou,

$\text{R}^7$  je atom vodíku nebo t-butylová skupina,

$\text{R}^8$  je methylová skupina nebo skupina  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ , a

$\text{R}^9$  je atom vodíku, methylová skupina, benzylová skupina, 2-hydroxyethylová skupina nebo acetylová skupina,

s tou podmínkou, že jestliže  $\text{R}^1$  je methylová skupina nebo ethylová skupina,  $\text{R}^2$  je methylová skupina a  $\text{R}^3$  je alkylová skupina obsahující 2 až 3 atomy uhlíku, potom  $\text{R}^4$  nemůže být methylová skupina, ethylová skupina nebo atom bromu.

14. Způsob podle nároku 13, v y z n a č u j í c í s e t í m, že substituentem

$\text{R}^1$  je methylová skupina,

$\text{R}^2$  je n-propylová skupina,

$\text{R}^3$  je ethylová skupina nebo n-propylová skupina,

$\text{R}^4$  představuje skupiny  $\text{CH}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{COCH}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ ,

$\text{CH}=\text{CHCON}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}^7$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CONR}^5\text{R}^6$ , Br,

$\text{NHSO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{NHSO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ , 2-pyridylová skupina, 1-imidazolylová skupina nebo 1-methyl-2-imidazolylová skupina;

$\text{R}^5$  a  $\text{R}^6$  společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojeny tvoří piperidinovou skupinu, 4-hydroxypiperidinovou skupinu, morfolinovou skupinu, 4-( $\text{NR}^9$ )-1-piperazinylovou skupinu nebo 2-methyl-1-imidazolylovou skupinu;

$\text{R}^7$  znamená atom vodíku nebo t-butylovou skupinu; a

$\text{R}^9$  představuje atom vodíku, methylovou skupinu, benzylovou skupinu, 2-hydroxyethylovou skupinu nebo acetylovou skupinu.

---

Konec dokumentu

---