

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2004-639

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :
C 07 D 487/04
A 61 K 31/519
A 61 P 9/00

\\(C 07 D 487/04, C 07 D 239:00, C 07 D 231:00)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **07.11.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **07.11.2001**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/10155018**
(33) Země priority: **DE**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.09.2004**
(Věstník č. 9/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/DE2002/004216**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2003/039439**

- (71) Přihlašovatel:
TURICUM DRUG DEVELOPMENT AG, Zug, CH
- (72) Původce:
Alken Rudolf-Giesbert, Zepernick, DE
- (74) Zástupce:
Kania František Ing., Mendlovo nám. 1a, Brno, 60300

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Deuterované pyrazolpyrimidinony a léčiva
obsahující tyto sloučeniny**

- (57) Anotace:
Řešení se týká deuterovaných pyrazolpyrimidinonů a léčiv obsahujících tyto sloučeniny. Dále se řešení týká použití deuterovaných pyrazolpyrimidinonů k potlačení adheze a agregace trombocytů, dlouhodobému zvýšení výkonnosti paměti a schopnosti učení jakož i k léčení onemocnění srdce a krevního oběhu, hypertonie, plicní hypertonie, erektilního selhání a obstrukčních onemocnění dýchacích cest jako například bronchiálního astmatu. mimo to řešení přináší farmaceutické kompozice deuterovaných pyrazolpyrimidinonů jakož i jejich fyziologicky přijatelné soli k potlačení adheze a agregace trombocytů, dlouhodobému zvýšení výkonnosti paměti a schopnosti učení jakož i k léčení onemocnění srdce a krevního oběhu, hypertonie, plicní hypertonie, erektilního selhání a obstrukčních onemocnění dýchacích cest jako například bronchiálního astmatu, které dále obsahují farmaceuticky přijatelné pomocné a/nebo přídavné látky.

CZ 2004 - 639 A3

Deuterované pyrazolpyrimidinony a léčiva obsahující tyto sloučeniny

Oblast techniky

Vynález se týká deuterovaných pyrazolpyrimidinonů a léčiv obsahujících tyto sloučeniny.

Dosavadní stav techniky

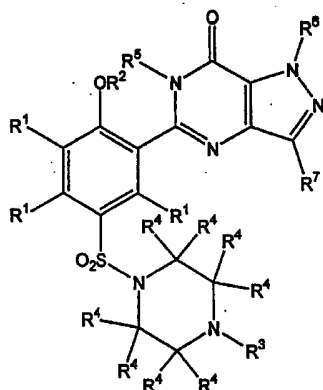
Různé deriváty pyrazolpyrimidinonu jsou známé jako účinné a selektivní cGMP PDE5 inhibitory a podávají se mimo jiné při léčení onemocnění srdce a krevního oběhu, hypertonie a erektilního selhání. Známý zástupce této třídy sloučenin je sildenafil (US 5250534 A1, EP 463756 B1).

Podstata vynálezu

Cílem vynálezu je připravit pyrazolpyrimidinony, které vykazují oproti již známým sloučeninám zlepšené farmakokinetické nebo farmakodynamické vlastnosti.

Překvapivě bylo nyní zjištěno, že deuterované pyrazolpyrimidinony podle vynálezu vykazují podstatně lepší farmakokinetické nebo farmakodynamické vlastnosti než nedeuterované sloučeniny.

Cíle je podle vynálezu dosaženo přípravou deuterovaných pyrazolpyrimidinonů obecného vzorce I:



kde R^1 je nezávisle na sobě H nebo D, R^2 je C_1 - C_3 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl, R^3 je H, D, C_1 - C_6 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl, R^4 je nezávisle na sobě H nebo D, R^5 je H nebo D, R^6 představuje H, D, C_1 - C_3 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl, R^7 je C_1 - C_3 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl a kde alespoň jeden ze zbytků R^1 až R^4 je deuterium nebo deuterium obsahuje.

Výhodné jsou deuterované pyrazolpyrimidinony obecného vzorce I, kde R^1 je D, R^2 je C_1 - C_3 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl, R^3 je C_1 - C_3 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl, R^4 je nezávisle na sobě H nebo D, R^5 je H nebo D, R^6 je C_1 - C_3 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl a R^7 je C_1 - C_3 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl.

Výhodnější jsou deuterované pyrazolpyrimidiny obecného vzorce I, kde R^1 je nezávisle na sobě H nebo D, R^2 je perdeuteroethyl, R^3 je C_1 - C_6 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl, R^4 je nezávisle na sobě H nebo D, R^5 je H nebo D, R^6 představuje C_1 - C_3 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl a R^7 je C_1 - C_3 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl.

Nejlepší jsou deuterované pyrazolpyrimidiny obecného vzorce I, kde R^1 je nezávisle na sobě H nebo D, R^2 je C_1 - C_3 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl, R^3 je trideuteromethyl, R^4 je nezávisle na sobě H nebo D, R^5 je H nebo D, R^6 představuje C_1 - C_3 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl a R^7 je C_1 - C_3 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl.

Výhodné jsou deuterované pyrazolpyrimidinony obecného vzorce I, kde R^1 nezávisle na sobě je H nebo D, R^2 je C_1 - C_3 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl, R^3 je C_1 - C_6 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl, R^4 je D, R^5 je H nebo D, R^6 představuje C_1 - C_3 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl a R^7 je C_1 - C_3 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl.

Výhodnější jsou deuterované pyrazolpyrimidinony obecného vzorce I, kde R^1 je D, R^2 je C_1 - C_3 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl, R^3 je C_1 - C_6 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl, R^4 je nezávisle na sobě H nebo D, R^5 je D, R^6 představuje C_1 - C_3 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl a R^7 je C_1 - C_3 -alkyl, deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl.

Výhodné jsou dále deuterované pyrazolpyrimidinony obecného vzorce I, kde R^1 je D, R^2 je perdeuteroethyl, R^3 je C_1 - C_6 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl, R^4 nezávisle na sobě je H nebo D, R^5 je H nebo D, R^6 představuje trideuteromethyl a R^7 je C_1 - C_3 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl.

Nejlepší jsou deuterované pyrazolpyrimidinony obecného vzorce I, kde R^1 je D, R^2 je perdeuteroethyl, R^3 je C_1 - C_6 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl, R^4 je nezávisle na sobě H nebo D, R^5 je H nebo D, R^6 představuje C_1 - C_3 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl a R^7 je perdeutero-n-propyl.

Cíle je podle vynálezu dosaženo přípravou pyrazolpyrimidinonů obecného vzorce I, jmenovitě

5-[2-d5-ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl)fenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu,

5-[2-d5-ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterofenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu,

5-[2-d5-ethoxy-5-(4-trideuteromethylpiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterofenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu,

5-[2-d5-ethoxy-5-(d11-4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterofenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu,

5-[2-d5-ethoxy-5-(d11-4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterofenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu,

5-[2-d5-ethoxy-5-(d11-4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterofenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]-6D-pyrimidin-7-onu,

5-[2-d5-ethoxy-5-(d11-4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterofenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu,

5-[2-d5-ethoxy-5-(d11-4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterofenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]-6D-pyrimidin-7-onu,

5-[2-ethoxy-5-(4-trideuteromethylpiperazin-1-sulfonyl)fenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu,

5-[2-ethoxy-5-(4-trideuteromethylpiperazin-1-sulfonyl)-fenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu,

5-[2-ethoxy-5-(4-trideuteromethylpiperazin-1-sulfonyl)fenyl]-1-methyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu,

5-[2-ethoxy-5-(4-trideuteromethylpiperazin-1-sulfonyl)fenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]-6D-pyrimidin-7-onu,

5-[2-ethoxy-5-(d11-4-methylpiperazin-1-sulfonyl)fenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu,

5-[2-ethoxy-5-(d11-4-methylpiperazin-1-sulfonyl)fenyl]-1-methyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu,

5-[2-ethoxy-5-(d11-4-methylpiperazin-1-sulfonyl)fenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu a

5-[2-ethoxy-5-(d11-4-methylpiperazin-1-sulfonyl)fenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]-6D-pyrimidin-7-onu,

5-[2-d5-ethoxy-5-(piperazin-1-sulfonyl)fenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu,

5-[2-d5-ethoxy-5-(piperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterofenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu,

5-[2-d5-ethoxy-5-(2,2,3,3,5,5,6,6-oktadeuteropiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterofenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu,

5-[2-d5-ethoxy-5-(2,2,3,3,5,5,6,6-oktadeuteropiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterofenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu,

5-[2-d5-ethoxy-5-(2,2,3,3,5,5,6,6-oktadeuteropiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterofenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]-6D-pyrimidin-7-onu,

5-[2-d5-ethoxy-5-(2,2,3,3,5,5,6,6-oktadeuteropiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterofenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu,

5-[2-d5-ethoxy-5-(2,2,3,3,5,5,6,6-oktadeuteropiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterofenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]-6D-pyrimidin-7-onu,

5-[2-ethoxy-5-(2,2,3,3,5,5,6,6-oktadeuteropiperazin-1-sulfonyl)fenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu,

5-[2-ethoxy-5-(2,2,3,3,5,5,6,6-oktadeuteropiperazin-1-sulfonyl)fenyl]-1-methyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu,

5-[2-ethoxy-5-(2,2,3,3,5,5,6,6-oktadeuteropiperazin-1-sulfonyl)fenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu,

5-[2-ethoxy-5-(2,2,3,3,5,5,6,6-oktadeuteropiperazin-1-sulfonyl)fenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]-6D-pyrimidin-7-onu,

5-[2-d5-ethoxy-5-(d9-piperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterofenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu,

5-[2-d5-ethoxy-5-(d9-piperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterofenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu,

5-[2-d5-ethoxy-5-(d9-piperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterofenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]-6D-pyrimidin-7-onu,

5-[2-d5-ethoxy-5-(d9-piperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterofenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu,

5-[2-d5-ethoxy-5-(d9-piperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterofenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]-6D-pyrimidin-7-onu,

5-[2-ethoxy-5-(d9-piperazin-1-sulfonyl)fenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu,

5-[2-ethoxy-5-(d9-piperazin-1-sulfonyl)fenyl]-1-methyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu,

5-[2-ethoxy-5-(d9-piperazin-1-sulfonyl)fenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-onu,

5-[2-ethoxy-5-(d9-piperazin-1-sulfonyl)fenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]-6D-pyrimidin-7-onu.

Výhodné je použití deuterovaných pyrazolpyrimidinonů jakož i jejich fyziologicky přijatelných solí k potlačení adheze a agregace trombocytů, dlouhodobému zvýšení výkonnosti paměti a schopnosti učení jakož i k léčení onemocnění srdce a krevního oběhu, hypertonie, plicní hypertonie, erektilního selhání a obstruktivních onemocnění dýchacích cest jako například bronchiálního astmatu.

Výhodnější je použití deuterovaných pyrazolpyrimidinonů jakož i jejich fyziologicky přijatelných solí k přípravě léků pro potlačení adheze a agregace trombocytů, dlouhodobému zvýšení výkonnosti paměti a schopnosti učení jakož i k léčení onemocnění srdce a krevního oběhu, hypertonie, plicní hypertonie, erektilního selhání a obstruktivních onemocnění dýchacích cest jako například bronchiálního astmatu.

Nejvýhodnější jsou farmaceutické kompozice, které obsahují deuterované pyrazolpyrimidinony jakož i jejich fyziologicky přijatelné soli k potlačení adheze a agregace trombocytů, dlouhodobému zvýšení výkonnosti paměti a schopnosti učení jakož i k léčení onemocnění srdce a krevního oběhu, hypertonie, plicní hypertonie, erektilního selhání a obstruktivních onemocnění dýchacích cest jako například bronchiálního astmatu vedle farmaceuticky přijatelných pomocných anebo přídavných látek.

Příprava deuterovaných pyrazolpyrimidinonů podle vynálezu probíhá za pomoci postupu přípravy nedeuterovaných sloučenin.

Syntéza analogických nedeuterovaných pyrazolpyrimidinonů popisuje například US 5250534 A1, EP 463756 B1, EP 994115 A2 a EP 812845 B1. Prováděné postupy se liší především v kroku cyklizace na pyrimidinonový systém vzhledem k zavedení piperazinové skupiny.

Ve výtěžku a čistotě produktů předčí syntéza popsaná v EP 812845 B1 ostatní postupy. Při ní se vychází ze substituovaného pyrazolu, který se spojí s ethoxybenzoovou kyselinou substituovanou methylpiperazinem a v posledním kroku se cyklizuje na pyrazolpyrimidinon.

Podle vynálezu se deuterované pyrazolpyrimidinony syntetizují s ohledem na popsanou reakční cestu, přičemž se, kde to bylo potřebné, měnily reakční podmínky, aby se zabránilo zpětné výměně H/D.

Při syntéze sloučeniny podle vynálezu se vychází z 3-n-propylpyrazol-5-ethylesteru karboxylové kyseliny, jejíž příprava probíhá analogicky podle Seki et al. [Chem. Pharm. Bull., 32(4), str. 1568-1577, 1984]. K přípravě derivátů deuterovaných v 3-poloze se vychází z patřičně deuterovaných předstupňů.

Tento pyrazol se převede N-methylací analogicky s US 5250534 nebo EP 463756 dimethylsulfátem nebo deuterovaným dimethylsulfátem na rovněž deuterovaný ester 1-methyl-3-n-propylpyrazol-5-karboxylové kyseliny. Hydrolyza esteru této sloučeniny probíhá na deuterovaném esteru karboxylové kyseliny za použití roztoku deuterium chloridu.

Nedeuterovaný ester karboxylové kyseliny se hydrolyzuje alkalicky analogicky podle US 5250534.

K nitraci pyrazolkarboxylové kyseliny se může použít, jako je popsáno v US 5250534 nebo EP 463756, směs z dýmavé kyseliny dusičné a olea. V příkladu provedení vynálezu bude popsána nitrace v 1-poloze deuterované sloučeniny za mírných podmínek pomocí kyseliny dusičné v přítomnosti heptamolybdátu amonného (Sana et al., Chem. Lett., str. 48-49, 2000).

Rovněž deuterovaná 1-methyl-4-nitro-3-n-propylpyrazol-5-karboxylová kyselina se převede záměnou s thionylchloridem a roztokem hydroxidu amonného na 5-karboxamid (US 5250534 nebo EP 463756). Z toho se získá redukcí nitro skupiny 4-Amino-1-methyl-3-n-propylpyrazol-5-karboxamid, kde se provede při redukci deuterovaného pyrazolu analogicky podle Ram et al. [Tetrahedron Lett., Vol. 25(32), str. 3415-3418, 1984] reakce s Pd/C v přítomnosti z mravenčanu amonného při pokojové teplotě.

V druhé části syntézy se analogicky s EP 812845 B1 sulfochloruje 2-ethoxybenzoová kyselina případně deuterovaná 2-ethoxybenzoová kyselina v 5-poloze a následně se uvede do reakce s rovněž deuterovaným 4-methylpiperazinem, takže se získá 2-ethoxy-5-(4-methylpiperazinsulfonyl)benzoová kyselina nebo při použití deuterovaných eduktů patřičně deuterované sloučeniny.

Příprava proměněných perdeuterovaných derivátů piperazinu podle vynálezu může probíhat analogicky se známými předpisy pro přípravu nedeuterovaných sloučenin (US 2905673, DE 2205597, DE 3836781).

3,3,5,5-tetradeutero-1-methylpiperazin se připraví analogicky podle Shetty et al. [J. Labelled Compd. Radiopharm., Vol. 18(11), str. 1633-1640, 1981].

K přípravě 2,2,6,6-tetradeutero-1-methylpiperazinu a 2,2,6,6-tetradeutero-1-(trideuteromethyl)piperazinu se uvede analogicky podle Dischino et al. [J. Labelled Compd. Radiopharm., Vol. 25(4), str. 359-367, 1987] kyselina N-benzylimidinodioctová do reakce s močovinou a vzniklý 1-benzyl-3,5-piperazindion se převede na 1-benzyl-3,3,5,5-tetradeuteropiperazin pomocí LiAlD₄. Tento se pak uvede s obměnou předpisu do reakce s methyljodidem nebo trideuteromethyljodidem a následně se debenzyluje.

Nyní následující spojení derivátu pyrazolu se substituovanou kyselinou benzoovou probíhá v přítomnosti z N,N'-karboxyldimidazolu. Cyklizace soustavy provedená v posledním reakčním kroku se provede v terc-butanolu za přidání terc-butanolátu draselného. Reakční produkt vypadne přidáním roztoku deuteriumchloridu a podle vynálezu deuterovaný pyrazolpyrimidon se izoluje se stupněm deuterace alespoň 98%.

Obvyklé fyziologicky přijatelné anorganické a organické kyseliny jsou například kyselina solná, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná, kyselina sírová, kyselina šťavelová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina mléčná, kyselina vinná, kyselina jablečná, kyselina citrónová, kyselina salicylová, kyselina adipová a kyselina benzoová. Další použitelné kyseliny jsou popsány například v Fortschritte der Arzneimittelforschung, svazek. 10, strany 224-225, Birkhäuser Verlag, Basel a Stuttgart, 1966, a Journal of Pharmaceutical Sciences, svazek. 66, strany 1-5 (1977).

Adiční soli kyselin se získají zpravidla známým způsobem smícháním volné báze nebo jejích roztoků s odpovídající kyselinou nebo jejími roztoky v organickém rozpouštědle, například nižším alkoholu jako je methanol, ethanol, n-propanol nebo isopropanol nebo nižším ketonu jako je aceton, methyl-ethylketon nebo methyl-isobutylketon nebo etheru, jako je diethylether, tetrahydrofuran nebo dioxan. Pro lepší vyloučení krystalů se mohou použít také směsi jmenovaných rozpouštědel. Mimo to se mohou připravit fyziologicky přijatelné vodné roztoky adičních solí kyselin sloučenin použitých podle vynálezu ve vodném roztoku kyseliny.

Adiční soli kyselin sloučenin podle vynálezu se mohou převést na volné báze o sobě známým způsobem, například s alkáliemi nebo měniči iontů. Z volné báze se získají další soli výměnou s anorganickými nebo organickými kyselinami, zvláště takovými, které jsou vhodné k tvorbě terapeuticky použitelných solí. Tyto nebo také jiné soli nových sloučenin, jako je například pikrát, mohou také sloužit k čištění volné báze, při kterém se volná báze převede na sůl, která se oddělí a ze soli se opět uvolní báze.

Předmětem vynálezu jsou také léčiva k aplikaci orální, ústní, pod jazyk, rektální, subkutánní, intravenózní nebo intramuskulární, případně k inhalaci, které vedle obvyklých nosičů a zředovadel obsahují sloučeninu obecného vzorce I nebo její adiční sůl kyseliny jako

účinnou látku.

Léčiva podle vynálezu se připraví s obvyklými pevnými nebo kapalnými nosiči nebo zřed'ovadly a obvykle používanými farmaceuticky-technickými pomocnými látkami odpovídajícími žádanému způsobu aplikace s vhodným dávkováním známým způsobem. Výhodné přípravky sestávají z dávkové formy, která je vhodná k aplikaci orální, ústní nebo pod jazyk. Takové dávkové formy jsou například tablety, žvýkací tablety, cucavé tablety, potahované tablety, dražé, kapsle, pilulky, prášek, roztoky nebo suspenze nebo depotní formy.

Samozřejmě jsou též možné parenterální přípravky, jako jsou injekční roztoky. Dále mohou být jmenovány takové přípravky, jako například čípky. Odpovídající tablety se mohou získat například smícháním účinné látky se známými pomocnými látkami, například inertními zřed'ovadly jako je dextróza, cukr, sorbit, manit, polyvinylpyrrolidon, drobné prostředky, jako jsou kukuřičný škrob nebo kyselina alginová, pojiva, jako je škrob nebo želatina, maziva, jako jsou stearát hořečnatý nebo mastek, anebo prostředky k dosažení účinku depotu, jako je karboxylpolymethylen, karboxymethylcelulóza, acetátftalát celulózy nebo polyvinylacetát. Tablety mohou také sestávat z více vrstev.

Podobně se mohou vyrobit dražé potažením jader připravených analogicky k tabletám s obvykle používanými prostředky v povlacích dražé, například polyvinylpyrrolidon nebo šelak, arabská guma, mastek, kysličník titaničitý nebo cukr. Při tom se povlak dražé také může sestávat z více vrstev, přičemž se mohou použít shora u tablet zmíněné pomocné látky.

Roztoky nebo suspenze s účinnou látkou použitou podle vynálezu mohou dále obsahovat též přísady zlepšující chuť, jako je sacharin, cyklamát nebo cukr, jakož i aromatické látky, jako je vanilin nebo extrakt z pomerančů. Mimo to mohou obsahovat pomocné látky pro suspendování, jako je natriumkarboxymethylcelulóza, nebo konzervační látky, jako je p-hydroxybenzoát. Kapsle obsahující účinné látky se mohou například připravit tak, že se účinná látka smíchá s inertním nosičem, jako je mléčný cukr nebo sorbit, a uloží se do želatinových kapslí.

Vhodné čípky se dají připravit například promícháním s nosiči pro to určenými, jako jsou neutrální tuky nebo polyethylenglykol a případně jejich deriváty.

Příprava farmaceutických přípravků podle vynálezu je známá odborníkům v tomto oboru a je popsána ve známých publikacích, například Hager's Handbuch (5.) 2, 622-1045; List et al., Arzneiformenlehre, Stuttgart: Wiss. Verlagsges. 1985; Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Stuttgart: Thieme 1991; Ullmann's Enzyklopädie (5.) A 19, 241-271; Voigt, Pharmazeutische Technologie, Berlin: Ullstein Mosby 1995.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava ethylester 1-trideuteromethyl-3-n-propylpyrazol-5-karboxylové kyseliny

Analogicky s přípravou nedeuterované sloučeniny se uvede do reakce 18,3 g ethylesteru 3-n-propylpyrazol-5-karboxylové kyseliny s 13,5 g d_6 -dimethylsulfátu po 2,5 hodiny při 90 °C. Směs se pak rozpustí v dichlormethanu, promyje se vodným roztokem uhličitanu sodného, organická fáze se oddělí a suší a po odstranění rozpouštědla se čistí sloupcovou chromatografií. Získá se 14,2 g ethylesteru 1-trideuteromethyl-3-n-propylpyrazol-5-karboxylové kyseliny jako bezbarvý olej. Výtěžek: 71%

Vypočteno:

C: 60,28 %; H: 9,61 %; N: 14,06 %

Nalezeno:

C: 60,35 %; H: 9,70 %; N: 14,05 %

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) : δ 1,10 (3H, t); 1,35 (3H, t); 1,73 (2H, m); 4,21 (2H, q); 6,80 (1H, s).

Příklad 2

Příprava 4D- trideuteromethyl-3-n-propylpyrazol-5-deuterokarboxylové kyseliny

Hydrolýza esteru karboxylové kyseliny se provede v roztoku deuteriumchloridu, přičemž se suspenduje 9,96 g ethylesteru 1-trideuteromethyl-3-n-propylpyrazol-5-karboxylové kyseliny v roztoku deuteriumchloridu a zahřívá se 15 hodin pod refluxem. Po zpracování se izoluje 5,7 g produktu reakce ve formě krystalů barvy slonové kosti.

Výtěžek: 66 %

Teplota tání: 147 až 151 °C

Vypočteno:

C: 55,47 %; H: 9,89 %; N: 16,17 %

Nalezeno:

C: 55,60 %; H: 9,82 %; N: 16,12 %

¹H-NMR (200 MHz, d₆-DMSO): δ 0,87 (3H, t); 1,60 (2H, m); 2,49 (2H, t).

Příklad 3

Příprava 1-trideuteromethyl-4-nitro-3-n-propylpyrazol-5-karboxylové kyseliny

Nitrace pyrazolkarboxylové kyseliny probíhá pomocí kyseliny dusičné v přítomnosti heptamolybdatu amonného. 8,66 g 4D-1-trideuteromethyl-3-n-propyl-5-pyrazoldeuterokarboxylové kyseliny se rozpustí v dichlormethanu a po přidání 3,15 ml 70% kyseliny dusičné a 61,75 g heptamolybdatu amonného se po 6 hodin zahřívá pod refluxem. Reakční násada se zfiltruje, rozpouštědlo se odstraní a získaná pevná látka se čistí sloupcovou chromatografií. Získá se 8,43 g produktu jako bílá pevná látka.

Výtěžek: 78 %

Teplota tání: 122 až 126 °C

Vypočteno:

C: 44,44 %; H: 6,52 %; N: 19,44 %

Nalezeno:

C: 44,37 %; H: 6,49 %; N: 19,38 %

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) : δ 0,92 (3H, t); 1,65 (2H, m); 2,51 (2H, t); 10,6 (1H, s).

Příklad 4

Příprava 1-trideuteromethyl-4-nitro-3-n-propylpyrazol-5-karboxamidu

Známým způsobem se přidá 10,85 g 1-trideuteromethyl-4-nitro-3-n-propylpyrazol-5-karboxylové kyseliny k 50 ml thionylchloridu a směs se po 3 hodiny zahřívá pod refluxem. Přebytný thionylchlorid se oddestiluje ve vakuu, zbytek se převede do acetonu a opatrně se převede do ledem ochlazeného a ledem nasyceného vodného roztoku hydroxidu amonného. Vyloučený reakční produkt se zfiltruje a získá se 7,85 g karboxamidu ve formě světle žluté pevné látky.

Výtěžek: 73 %

Teplota tání: 137 až 141 °C

Vypočteno:

C: 44,64 %; H: 7,02 %, N: 26,03 %

Nalezeno:

C: 44,72 %; H: 7,08 %; N: 26,10 %

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) : δ 0,93 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,51 (2H, t); 6,70 (2H, s).

Příklad 5

Příprava 4-amino-1-trideuteromethyl-3-n-propylpyrazol-5-karboxamidu

Pod argonem se rozpustí 10,8 g nitro sloučeniny v suchém methanolu a přidá se 2,5 g roztoku 10 % Pd-C. Reakční násada se spojí s 14,5 g bezvodého mravenčanu amonného a při pokojové teplotě se míchá 30 minut. Katalysátor se odfiltruje a promyje se suchým methanolem. Filtrát se zakoncentruje, zbytek se převede do vody a produkt se vytřepe dichlormethanem. Organická fáze se po sušení zahustí a získá se 7,5 g 4-amino-1-trideuteromethyl-3-n-propylpyrazol-5-karboxamidu ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek: 81 %

Teplota tání: 96 až 98 °C

Vypočteno:

C: 51,87 %; H: 9,25 %; N: 30,25 %

Nalezeno:

C: 51,93 %; H: 9,22 %; N: 30,19 %

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ 0,93 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,51 (2H, t); 4,60 (2H, s); 6,70 (2H, s).

Příklad 6

Příprava 1,3,4,6-tetradeutero-5-chlorsulfonyl-2-d5-ethoxybenzoové kyseliny

Analogicky k postupu přípravy nedeuterovaných sloučenin se přidá za míchání do ledem ochlazené směsi 7,5 ml thionylchloridu a 28,2 ml chlorsulfonové kyseliny 17,7 g roztavené d10-2-ethoxybenzoové kyseliny, přičemž teplota reakční směsi se udržuje pod 25 °C. Reakční směs se míchá 18 hodin při pokojové teplotě, následně se vlije opatrně do směsi led-voda a míchá se další hodinu. Vysrážený produkt se oddělí, suší se a překrystaluje se ze směsi hexan/toluen. Získá se 20,45 g světle žluté pevné látky.

Výtěžek 75 %

Teplota tání: 111 až 114 °C

Vypočteno:

C: 39,63 %; H: 6,28 %;

Nalezeno:

C: 39,88 %; H: 6,20 %

^{13}C -NMR (200 MHz, d₆-DMSO): δ 15,10 (sept); 64,70 (kvintet); 114,20 (t); 118,30 (s); 128,4 (t); 131,70 (t); 136,20 (s); 171,30 (s).

Příklad 7

Příprava 2-d₅-ethoxy-5-(4-d₁₁-methylpiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideutero-benzoové kyseliny

Příprava probíhá o sobě známým způsobem, přičemž se při 10 °C k suspenzi 27,3 g 1,3,4,6-tetradeutero-5-chlorsulfonyl-2-d₅-ethoxybenzoové kyseliny v 95 ml vody přidá za míchání 25,8 g d₁₂-4-methylpiperazinu. Teplota reakční násady se udržuje pod 20 °C. Roztok se ochladí na 10 °C a míchá se další 2 hodiny při této teplotě. Vysrážená pevná látka se zfiltruje, promyje se ledovou vodou a suší se. Získá se 26,75 g surového produktu, který se po odebrání vzorku použitého ke zjištění struktury ihned dále zpracuje.

Výtěžek: 77 %

Teplota tání: 192 až 196 °C

Vypočteno:

C: 48,39 %; H: 11,30 %; N: 8,06 %

Nalezeno:

C: 48,27 %; H: 11,25 %; N: 8,00 %

^{13}C -NMR (200 MHz, CDCl_3) : δ 14,90 (sept) ; 39,20 (kvintet); 46,00-46,40 (m); 56,10-56,50 (m); 113,70 (t); 115,90 (s); 127,60 (t); 131,70 (t); 129,50 (s); 162,90 (s); 171,30 (s).

Příklad 8

Příprava 4-[2-d5-ethoxy-(4-d11-methylpiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideutero-benzamido]-1-trideuteromethyl-3-n-propylpyrazol-5-karboxamidu

Příprava sloučeniny probíhá analogicky k postupu přípravy nedeuterovaných sloučenin, přičemž se smíchá 27,3 g 2-d5-ethoxy-5-(4-d11-methylpiperazin-1-yl-sulfonyl)-3,4,6-trideuterobenzoové kyseliny s 17,9 g N,N'-karboxyldiimidazolu v ethylacetátu a uvede se do reakce po 30 minut při 55 °C a následně se spolu zahřívají po 6 hodin pod refluxem. K této reakční násadě se přidá 16,7 g 4-amino-1-trideuteromethyl-3-n-propylpyrazol-5-karboxamidu a míchá se 72 hodin při pokojové teplotě. Pevná látka, která se sráží, se izoluje. Produkt se dále zpracuje bez dalšího čištění, pouze se odebere vzorek ke zjištění struktury a ten se překrystaluje z vodného methanolu. Získá se 29,6 g produktu.

Výtěžek: 85 %

Teplota tání: 202 až 205 °C

Vypočteno:

C: 51,34 %; H: 10,57 %; N: 6,33 %

Nalezeno:

C: 51,43 %; H: 10,49 %; N: 16,28 %

^{13}C -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 13,90-14,30 (m); 22,10 (kvintet); 25,40 (kvintet); 32,90 (sept); 39,00 (sept); 46,30-46,70 (m); 56,70-57,10 (m); 63,90 (kvintet); 115,20 (t); 120,10 (s); 122,60 (s); 125,70 (t); 130,80-131,20 (m); 141,30 (s); 158,7 (s); 164,20 (s); 171,10 (s).

Příklad 9

Příprava 5-[2-d₅-ethoxy-5-(d₁₁-4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideutero-fenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]-6D-pyrimidin-7-onu

Známým způsobem se suspenduje 12,9 g 4-[2-d₅-ethoxy-(4-d₁₁-methylpiperazin-1-yl-sulfonyl)-3,4,6-trideutero-benzamido]-1-trideutero-methyl-3-n-propylpyrazol-5-karboxamidu v terc-butanolu a smíchá se s 3,37 g terc-butanolátu draselného. Směs se zahřívá pod refluxem po 8 hodin, ochladí se na teplotu místnosti a reaguje s vodou. Vzniklý roztok se spojí po kapkách s vodným roztokem deuteriumchloridu. Vyloučený reakční produkt se granuluje při pH 7 a 10 °C 1 hodinu, následně se zfiltruje, promyje se vodou a suší se. Vyizoluje se 10,36 g produktu.

Výtěžek: 83 %

Teplota tání: 186 až 188 °C

Vypočteno:

C: 53,09 %; H: 10,72 %; N: 16,89 %

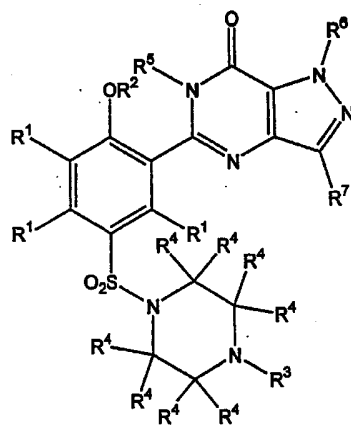
Nalezeno:

C: 53,21 %; H: 10,83 %; N: 16,75 %

¹³C-NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ 13,90-14,30 (m); 22,80 (kvintet); 25,20 (kvintet); 32,80 (sept); 39,00 (sept); 46,30-46,70 (m); 56,70-57,10 (m); 65,80 (kvintet); 106,50 (s); 115,20 (t); 119,30 (s); 124,00 (t); 128,30 (t); 131,60 (s); 134,30 (s); 148,50 (s); 161,30 (s); 163,20 (s); 171,80 (s).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Deuterované pyrazolpyrimidinony obecného vzorce I



kde R^1 je nezávisle na sobě H nebo D,

R^2 je C_1 - C_3 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl,

R^3 je H, D, C_1 - C_6 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl,

R^4 je nezávisle na sobě H nebo D,

R^5 je H nebo D,

R^6 představuje H, D, C_1 - C_3 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl,

R^7 je C_1 - C_3 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl a kde alespoň jeden ze zbytků R^1 až R^4 je deuterium nebo deuterium obsahuje.

2. Deuterované pyrazolpyrimidinony podle nároku 1 vyznačené tím, že

R^1 je D,

R^2 je C_1 - C_3 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl,

R^3 je C_1 - C_3 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl,

R^4 je nezávisle na sobě H nebo D,

R^5 je H nebo D,

R^6 představuje C_1 - C_3 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl a

R^7 je C_1 - C_3 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl.

3. Deuterované pyrazolpyrimidinony podle nároku 1 vyznačené tím, že

R^1 nezávisle na sobě je H nebo D,

R^2 je perdeuteroethyl,

R^3 je C_1 - C_6 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl,

R^4 je nezávisle na sobě H nebo D,

R^5 je H nebo D,

R^6 představuje C_1 - C_3 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl a

R^7 je C_1 - C_3 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl.

4. Deuterované pyrazolpyrimidinony podle nároku 1 vyznačené tím, že

R^1 nezávisle na sobě je H nebo D,

R^2 je C_1 - C_3 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl,

R^3 je trideuteromethyl,

R^4 nezávisle na sobě je H nebo D,

R^5 je H nebo D,

R^6 představuje C_1 - C_3 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl a

R^7 je C_1 - C_3 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl.

5. Deuterované pyrazolpyrimidinony podle nároku 1 vyznačené tím, že

R^1 je nezávisle na sobě H nebo D,

R^2 je C_1 - C_3 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl,

R^3 je C_1 - C_6 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl,

R^4 je D,

R^5 je H nebo D,

R^6 představuje C_1 - C_3 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl a

R^7 je C_1 - C_3 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl.

6. Deuterované pyrazolpyrimidinony podle nároku 1 vyznačené tím, že

R^1 je D,

R^2 je C_1 - C_3 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl,

R^3 je C_1 - C_6 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl,

R^4 je nezávisle na sobě H nebo D,

R^5 je D,

R^6 představuje C_1 - C_3 -alkyl, -deuteroalkyl nebo -perdeuteroalkyl a

R^7 je C_1 - C_3 -alkyl, deuterioalkyl nebo -perdeuterioalkyl.

7. Deuterované pyrazolpyrimidinony podle nároku 1 vyznačené tím, že

R^1 je D,

R^2 je perdeuteroethyl,

R^3 je C_1 - C_6 -alkyl, -deuterioalkyl nebo -perdeuterioalkyl,

R^4 nezávisle na sobě je H nebo D,

R^5 je H nebo D,

R^6 představuje trideuteromethyl a

R^7 je C_1 - C_3 -alkyl, -deuterioalkyl nebo -perdeuterioalkyl.

8. Deuterované pyrazolpyrimidinony podle nároku 1 vyznačené tím, že

R^1 je D,

R^2 je perdeuteroethyl,

R^3 je C_1 - C_6 -alkyl, -deuterioalkyl nebo -perdeuterioalkyl,

R^4 je nezávisle na sobě H nebo D,

R^5 je H nebo D,

R^6 představuje C_1 - C_3 -alkyl, -deuterioalkyl nebo -perdeuterioalkyl a

R^7 je perdeutero-n-propyl.

9. 5-[2-d5-ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl)fenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on.
10. 5-[2-d5-ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterofenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on.
11. 5-[2-d5-ethoxy-5-(4-trideuteromethylpiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterofenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on.
12. 5-[2-d5-ethoxy-5-(d11-4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideutero-fenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on.
13. 5-[2-d5-ethoxy-5-(d11-4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterofenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on.
14. 5-[2-d5-ethoxy-5-(d11-4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterofenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]-6D-pyrimidin-7-on.
15. 5-[2-d5-ethoxy-5-(d11-4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterofenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on.

16. 5-[2-d5-ethoxy-5-(d11-4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterofenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]-6D-pyrimidin-7-on.
17. 5-[2-ethoxy-5-(4-trideuteromethylpiperazin-1-sulfonyl)fenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on.
18. 5-[2-ethoxy-5-(4-trideuteromethylpiperazin-1-sulfonyl)fenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on.
19. 5-[2-ethoxy-5-(4-trideuteromethylpiperazin-1-sulfonyl)fenyl]-1-methyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on.
20. 5-[2-ethoxy-5-(4-trideuteromethylpiperazin-1-sulfonyl)fenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]-6D-pyrimidin-7-on.
21. 5-[2-ethoxy-5-(d11-4-methylpiperazin-1-sulfonyl)fenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on.
22. 5-[2-ethoxy-5-(d11-4-methylpiperazin-1-sulfonyl)fenyl]-1-methyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on.
23. 5-[2-ethoxy-5-(d11-4-methylpiperazin-1-sulfonyl)fenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on.

24. 5-[2-ethoxy-5-(d11-4-methylpiperazin-1-sulfonyl)fenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]-6D-pyrimidin-7-on.
25. 5-[2-d5-ethoxy-5-(piperazin-1-sulfonyl)fenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on.
26. 5-[2-d5-ethoxy-5-(piperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterofenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on.
27. 5-[2-d5-ethoxy-5-(2,2,3,3,5,5,6,6-oktadeuteropiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterofenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on.
28. 5-[2-d5-ethoxy-5-(2,2,3,3,5,5,6,6-oktadeuteropiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterofenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on.
29. 5-[2-d5-ethoxy-5-(2,2,3,3,5,5,6,6-oktadeuteropiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterofenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]-6D-pyrimidin-7-on.
30. 5-[2-d5-ethoxy-5-(2,2,3,3,5,5,6,6-oktadeuteropiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterofenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on.

31. 5-[2-d₅-ethoxy-5-(2,2,3,3,5,5,6,6-oktadeuteropiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterofenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-d₇-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]-6D-pyrimidin-7-on.
32. 5-[2-ethoxy-5-(2,2,3,3,5,5,6,6-oktadeuteropiperazin-1-sulfonyl)fenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on.
33. 5-[2-ethoxy-5-(2,2,3,3,5,5,6,6-oktadeuteropiperazin-1-sulfonyl)fenyl]-1-methyl-3-n-d₇-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on.
34. 5-[2-ethoxy-5-(2,2,3,3,5,5,6,6-oktadeuteropiperazin-1-sulfonyl)fenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-d₇-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on.
35. 5-[2-ethoxy-5-(2,2,3,3,5,5,6,6-oktadeuteropiperazin-1-sulfonyl)fenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-d₇-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]-6D-pyrimidin-7-on.
36. 5-[2-d₅-ethoxy-5-(d₉-piperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterofenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on.
37. 5-[2-d₅-ethoxy-5-(d₉-piperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterofenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on.

38. 5-[2-d5-ethoxy-5-(d9-piperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterofenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]-6D-pyrimidin-7-on.
39. 5-[2-d5-ethoxy-5-(d9-piperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterofenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on.
40. 5-[2-d5-ethoxy-5-(d9-piperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterofenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]-6D-pyrimidin-7-on.
41. 5-[2-ethoxy-5-(d9-piperazin-1-sulfonyl)fenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on.
42. 5-[2-ethoxy-5-(d9-piperazin-1-sulfonyl)fenyl]-1-methyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on.
43. 5-[2-ethoxy-5-(d9-piperazin-1-sulfonyl)fenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on.
44. 5-[2-ethoxy-5-(d9-piperazin-1-sulfonyl)fenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazol[4,3-d]-6D-pyrimidin-7-on.
45. Použití deuterovaných pyrazolpyrimidinonů podle jednoho z nároků 1 až 44, jakož i jejich fyziologicky přijatelných solí, k potlačení adheze a agregace trombocytů, dlouhodobému zvýšení

výkonnosti paměti a schopnosti učení jakož i k léčení onemocnění srdce a krevního oběhu, hypertonie, plicní hypertonie, erektilního selhání a obstruktivních onemocnění dýchacích cest jako například bronchiálního astmatu.

46. Použití deuterovaných pyrazolpyrimidinonů podle jednoho z nároků 1 až 44, jakož i jejich fyziologicky přijatelných solí, k přípravě léků k potlačení adheze a agregace trombocytů, dlouhodobému zvýšení výkonnosti paměti a schopnosti učení jakož i k léčení onemocnění srdce a krevního oběhu, hypertonie, plicní hypertonie, erektilního selhání a obstruktivních onemocnění dýchacích cest jako například bronchiálního astmatu.

47. Farmaceutické kompozice, které obsahují deuterované pyrazolpyrimidinony podle jednoho z nároků 1 až 44, jakož i jejich fyziologicky přijatelné soli k potlačení adheze a agregace trombocytů, dlouhodobému zvýšení výkonnosti paměti a schopnosti učení jakož i k léčení onemocnění srdce a krevního oběhu, hypertonie, plicní hypertonie, erektilního selhání a obstruktivních onemocnění dýchacích cest jako například bronchiálního astmatu vedle farmaceuticky přijatelných pomocných anebo přídavných látek.