



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **322856**

(13) **B1**

(51) Int Cl.

*C07D 487/04 (2006.01)*

*A61K 31/519 (2006.01)*

*A61P 15/10 (2006.01)*

## Patentstyret

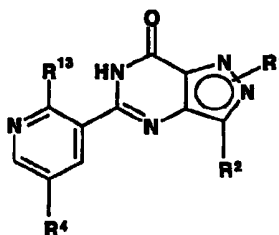
---

(21)	Søknadsnr	20021694	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.10.11 PCT/IB00/01457
(22)	Inng.dag	2002.04.10	(85)	Videreføringsdag	2002.04.10
(24)	Løpedag	2000.10.11	(30)	Prioritet	1999.10.11, GB, 9924063 2000.07.28, GB, 0018656
(41)	Alm.tilgj	2002.05.27			
(45)	Meddelt	2006.12.11			
(73)	Innehaver	Pfizer Inc , 235 East 42nd Street, NY10017 NEW YORK, US			
(72)	Oppfinner	Stephen Derek Albert Street, c/o Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, England, GB Mark Edward Bunnage, c/o Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, CT139NJ SANDWICH, KENT, GB John Paul Mathias, c/o Pfizer Global R&D, Ramsgate Road, CT139NJ SANDWICH, KENT, GB Keith Michael Devries, c/o Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340, US Philip Charles Levett, c/o Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, England, GB Joanna Teresa Negri, c/o Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340, US Laurence James Harris, c/o Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, England, GB Albert Shaw Wood, c/o Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, England, GB			
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS , Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, NO			

---

(54)	Benevnelse	<b>Pyrazolo[4,3-d]pyrimidinderivater</b>
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen
(57)	Sammendrag	

Forbindelser med formel (I) hvori  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  og  $R^{13}$  er som definert, eller et farmasøytisk eller veterinærmedisinsk akseptabelt salt eller en polymorf derav eller et farmasøytisk eller veterinærmedisinsk akseptabelt solvat eller pro-medikament derav, er potente og selektive inhibitorer av cyklisk guanosin-3',5'-monofosfatfosfodiesterase av type 5 (cGMP PDE5) og er nyttige ved behandling av blant annet mannlig erektil dysfunksjon (MED) og kvinnelig seksuell dysfunksjon (FSD).



Denne oppfinnelse vedrører en serie av pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-7-on-forbindelser som angitt i krav 1 og som inhiberer cykliske guanosin-3',5'-monofosfatfosfodiesteraser (cGMP PDE'er). Nærmere bestemt er forbindelsene ifølge oppfinnelsen potente og selektive inhibitorer av cyklisk guanosin-3',5'-monofosfatfosfodiesterase av type 5 (cGMP PDE5) og er derfor nyttige på mange forskjellige terapeutiske områder.

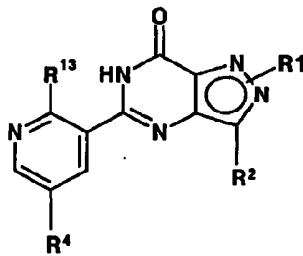
Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er av verdi for helbredende eller profylaktisk behandling av seksuelle forstyrrelser hos pattedyr. Spesielt er forbindelsene av verdi i behandlingen av pattedyrs seksuelle dysfunksjoner, så som mannlig erektil dysfunksjon (MED), impotens, kvinnelig seksuell dysfunksjon (FSD), klitoral dysfunksjon, kvinnelig hypoaktiv kjønnsdriftsforstyrrelse, kvinnelig seksuell opphisselsesforstyrrelse, kvinnelig seksuell smerteforstyrrelse eller kvinnelig seksuell orgasmisk dysfunksjon (FSOD) samt seksuell dysfunksjon på grunn av ryggradsskade eller selektiv serotonin-gjenopptaksinhibitor (SSRI)-indusert seksuell dysfunksjon, men det er klart at de vil være nyttige også for behandling av andre medisinske tilstander hvor en potent og selektiv cGMP PDE5-inhibitor er påkrevd. Slike tilstander omfatter prematurfødsel, dysmenoré, godartet prostatisk hyperplasi (BPH), urinrørsobstruksjon, inkontinens, stabil, ustabil og varierende (Prinzmetal) angina, hypertensjon, pulmonar hypertensjon, kronisk obstruktiv pulmonar sykdom, koronar arteriesykdom, kongestiv hjertesvikt, aterosklerose, tilstander av redusert blodkarpatens, f.eks. post-perkutan transluminal koronar angioplasti (post-PTCA), perifer vaskulær sykdom, slag, nitratindusert toleranse, bronkitt, allergisk astma, kronisk astma, allergisk rhinitt, sykdommer og tilstander i øynene, så som glaukom, optisk neuropati, makuløs degenerasjon, forhøyet intra-okkular trykk, retinal eller arteriell okklusjon og sykdommer karakterisert ved forstyrrelser av tarmbevegeligheten, f.eks. irriterbart tarmsyndrom (IBS).

Andre medisinske tilstander hvor en potent og selektiv cGMP PDE5-inhibitor er på sin plass, og hvor behandling med forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse kan være nyttige, omfatter pre-eklamsi, Kawasakis syndrom, nitrattoleranse, multipel sklerose, diabetisk nefropati, 5 nevropati, inklusive autonom og perifer nevropati, og spesielt diabetisk nevropati og symptomer derav, f.eks. gastroparese, perifer diabetisk nevropati, Alzheimers sykdom, akutt respiratorisk svikt, psoriasis, hudnekrose, kreft, metastase, skallethet, nøtteknekkerøsofagus, anal fissur, hemorroider, hypoksisk vasokonstriksjon samt stabilisering av blodtrykk under hemodialyse. 10

Spesielt foretrukne tilstander omfatter MED og FSD.

PCT-søknad PCT/IB99/00519 vedrører en serie av pyrazolo-[4,3-d]pyrimidin-7-on-forbindelser som inhiberer cykliske 15 guanosin-3',5'-monofosfatfosfodiesteraser (cGMP PDE'er).

Således tilveiebringer foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel (I):



(I)

20

eller et farmasøytisk eller veterinærmedisinsk akseptabelt salt derav, eller et farmasøytisk eller veterinærmedisinsk akseptabelt solvat av disse, hvori

25

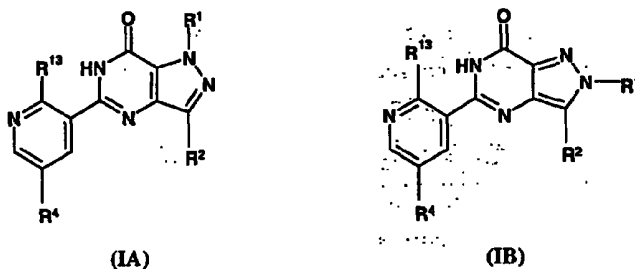
$R^1$  er  $C_1$  til  $C_6$ alkyl,  $C_3$  til  $C_6$ cykloalkyl hvori nevnte  
alkylgruppe kan være forgrenet eller rettkjedet og  
hvori  
når  $R^1$  er  $C_1$  til  $C_3$ alkyl, er nevnte alkylgruppe substituert  
5 med; og hvori når  $R^1$  er  $C_4$  til  $C_6$ alkyl, eventuelt er  
substituert med;  
en eller flere substituenten valgt fra:  
hydroksy;  
 $C_1$  til  $C_4$ alkoksy; eller  
10  $C_3$  til  $C_6$ cykloalkyl;  
fenyl eventuelt substituert med en eller flere  
substituenten valgt fra  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $NHR^{11}$ ,  $NHSO_2R^{12}$ ;  
 $NR^7R^8$ ,  $CONR^7R^8$  eller  $NR^7COR^{11}$  hvori  $R^7$  og  $R^8$  er hver  
uavhengig valgt fra  $H$ ,  $C_1$  til  $C_4$ alkyl,  $COR^9$  eller  
15  $SO_2R^9$ ;  
 $Het^1$ ;  
 $Het^2$  eller  $Het^3$ ;  
 $R^2$  er  $C_1$  til  $C_6$ alkyl,  
 $R^{13}$  er  $OR^3$  eller  $NR^5R^6$ ;  
20  $R^3$  er  $C_1$  til  $C_6$ alkyl eventuelt substituert med en eller  
to substituenten valgt fra  $C_1$ - $C_6$ -alkoksy- $C_1$ - $C_6$ -alkyl  
eller  $Het^2$ ;  
 $R^4$  er en piperazin-1-ylsulfonylgruppe med en substituent  
 $R^{10}$  ved 4-posisjonen i piperazinylgruppen;  
25  $R^5$  og  $R^6$  sammen med nitrogenatomet som de er bundet til,  
danner de en azetidinyll-, pyrrolidinyll-,  
piperidinyll- eller morfolinyllgruppe;  
 $R^9$  er  $C_1$  til  $C_4$ alkyl;  
 $R^{10}$  er  $C_1$  til  $C_4$ alkyl;  
30  $R^{11}$  er  $C_1$  til  $C_4$ alkyl eller  $C_1$ - $C_4$ -alkoksy;  
 $R^{12}$  er  $C_1$  til  $C_4$ alkyl,  
 $Het^1$  er pyrazol eller azetidin;  
 $Het^2$  er tetrahydrofuran eller tiazol;  
 $Het^3$  er piperidin, pyridin, pyrazin, pyrimidin,  
35 benzoksazol eller tetrahydropyran; og

hvor i enhver av nevnte heterocykliske grupper Het<sup>1</sup>, Het<sup>2</sup> eller Het<sup>3</sup> kan være eventuelt substituert med en eller flere substituenter valgt fra halogen, CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup> eller SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>.

5

Som en utdannet kjemiker vil forstå, kan den generelle formel (I) representeres ved de regio-isomere generelle formler (IA) og (IB). Således tilveiebringer foreliggende oppfinnelse forbindelser med formlene (IA) og

10 (IB):



hvor i R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> og R<sup>13</sup> er som definert ovenfor.

I ovennevnte definisjoner, hvis intet annet er sagt, kan alkyl, alkoksy og alkenylgrupper med tre eller  
 15 flere karbonatomer, og alkanoylgrupper med fire eller flere karbonatomer, være rettkjedet eller forgrenet. For eksempel kan en C<sub>4</sub>alkylsubstituent være i form av normal-butyl (*n*-butyl), *iso*-butyl (*i*-butyl), sekundært butyl (*sec*-butyl) eller tertiært butyl (*t*-butyl). Uttrykket halogenatom omfatter Cl, Br, F og I. Halogenalkyl og halogenalkoksy er fortrinnsvis -CF<sub>3</sub> henholdsvis -OCF<sub>3</sub>. Uttrykket aromatisk, som definert heri, betyr et  
 20 fullt umettet system.

En forbindelse med formel (I) inneholder et eller flere  
 25 asymmetriske karbonatomer og forekommer derfor i to eller flere stereoisomere former. Hvis en forbindelse med formel (I) inneholder en alkenyl- eller alkenylen-gruppe, kan *cis*(*E*)- og *trans*(*Z*)-isomeri også opptre.

Foreliggende oppfinnelse omfatter de individuelle stereo-  
isomerer av forbindelsene med formel (I) og, hvis det  
passer, de individuelle tautomere former derav, sammen med  
blandinger derav. Separasjon av diastereoisomerer eller  
5 cis- og transisomerer kan oppnås ved hjelp av konven-  
sjonelle teknikker, f.eks. ved fraksjonell krystallisasjon,  
kromatografi eller H.P.L.C. av en stereoisomer blanding av  
en forbindelse med formel (I) eller et egnet salt eller  
derivat derav. En individuell enantiomer av en forbindelse  
10 med formel (I) kan også fremstilles fra et tilsvarende  
optisk rent mellomprodukt eller ved resolusjon, så som ved  
H.P.L.C. av det tilsvarende racemat under anvendelse av en  
passende chiral støtte eller ved fraksjonell krystallisa-  
sjon av de diastereoisomere salter dannet ved omsetning av  
15 det tilsvarende racemat med en passende optisk aktiv syre  
eller base, alt etter behov.

Alle stereoisomerer er innbefattet innenfor omfanget av  
oppfinnelsen.

Forbindelsene med formlene (IA) og (IB) kan også forekomme  
20 i tautomere former, og oppfinnelsen omfatter både blandin-  
ger derav og de individuelle tautomerer.

Radiomerkede derivativer av forbindelser med formlene (I),  
(IA) og (IB) som er egnet for biologiske studier kan også  
lages.

25 De farmasøytisk eller veterinærmedisinsk akseptable salter  
av forbindelsene ifølge oppfinnelsen som inneholder et bas-  
isk senter, er for eksempel ikke-toksiske syreaddisjons-  
salter dannet med uorganiske syrer, så som saltsyre, brom-  
syre, jodsyre, svovelsyre og fosforsyre, med karboksylsyrer  
30 eller med organosulfonsyrer. Eksempler omfatter HCl, HBr,  
HI, sulfat eller bisulfat, nitrat, fosfat eller hydrogen-  
fosfat, acetat, benzoat, suksinat, sakkarat, fumarat, male-  
at, laktat, citrat, tartrat, glukonat, kamsylat, metansul-  
fonat, etansulfonat, benzensulfonat, *p*-toluenesulfonat og

pamoat. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også til-  
 veiebringe farmasøytisk eller veterinærmedisinsk aksep-  
 table metallsalter, spesielt ikke-toksiske alkali- og  
 jordalkalimetallsalter, med baser. Eksempler omfatter  
 5 natrium-, kalium-, aluminium-, kalsium-, magnesium-,  
 sink- og dietanolaminsalter. For en oversikt over pass-  
 ende farmasøytiske salter se Berge et al, J. Pharm,  
 Sci., 66, 1-19, 1977.

Farmasøytisk akseptable solvater av forbindelsene ifølge  
 10 oppfinnelsen omfattende hydratene derav samt hvor de  
 forskjellige salter av oppfinnelsen er polymorfer derav  
 kan også lages.

En foretrukket gruppe av forbindelser med formlene (I),  
 (IA) og (IB) er gruppen hvori  $R^1$  er  $C_1$  til  $C_6$ alkyl, hvori  
 15 nevnte alkylgrupper kan være forgrenet eller rettkjedet,  
 eller  $R^1$  er  $C_3$  til  $C_6$ cykloalkyl  
 og hvori, når  $R^1$  er  $C_1$  til  $C_3$  alkyl, er nevnte alkylgruppe  
 substituert med; og hvori, når  $R^1$  er  $C_4$  til  $C_6$ alkyl,  
 $C_3$  til  $C_6$ cykloalkyl er nevnte alkyl- eller cykloalkylgruppe  
 20 eventuelt substituert med;

en eller flere substituenten valgt fra:

hydroksy;

$C_1$  til  $C_4$ alkoksy;

$C_3$  til  $C_4$  cykloalkyl;

25 fenyl substituert med en eller flere substituenten valgt  
 fra CN,  $NO_2$ ,  $NHR^{11}$ ,  $NHCOR^{12}$ ;

$NR^7R^8$ ,  $CONR^7R^8$  eller  $NR^7COR^{11}$ ;

hvori de øvrige substituenten er som definert ovenfor;

30 hvori enhver av nevnte heterocykliske grupper  $Het^1$ ,  $Het^2$   
 eller  $Het^3$  er eventuelt substituert med en eller flere  
 substituenten valgt fra halogen,  $CO_2R^{11}$ ,  $SO_2R^{12}$  eller  
 $NHR^{11}$ , hvori  $R^{11}$  er som definert ovenfor;

$R^2$  er  $C_1$  til  $C_6$ alkyl;

35  $R^{13}$  er  $OR^3$ ;

$R^3$  er  $C_1$  til  $C_6$ alkyl eventuelt substituert med en eller to substituenten valgt fra  $C_1$  til  $C_4$ alkoksy,  $C_1$ - $C_6$ -alkyl.

$R^4$  er en piperazin-1-ylsulfonylgruppe med en substituent  $R^{10}$  ved 4-posisjonen i piperazinylgruppen;

5  $R^5$  og  $R^6$  sammen med nitrogenatomet som de er bundet til, danner en azetidiny-, pyrrolidiny-, piperidiny- eller morfolinygruppe; og

$R^{10}$  er  $C_1$  til  $C_4$ alkyl.

10 En ytterligere foretrukket gruppe av forbindelser med formlene (I), (IA) og (1B) er gruppen hvori  $R^1$  er  $C_1$  til  $C_6$ -alkyl hvori nevnte alkyl kan være forgrenet eller rett-kjedet, eller  $R^1$  er  $C_3$  til  $C_6$ cykloalkyl

og hvori, når  $R^1$  er  $C_1$  til  $C_3$ alkyl, er nevnte alkylgruppe substituert med; og hvori, når  $R^1$  er  $C_4$  til  $C_6$ alkyl eller  $C_3$  til  $C_6$ cykloalkyl, er nevnte alkyl- eller cykloalkylgruppe eventuelt substituert med;

en eller flere substituenten valgt fra:

hydroksy;

20  $C_1$  til  $C_2$ alkoksy;

$C_3$  til  $C_5$ cykloalkyl;

$R^{13}$  er  $OR^3$ ;

$R^3$  er metyl, etyl, *n*-propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, *i*-butyl eller *t*-butylalkyl eventuelt substituert med en eller to substituenten valgt fra  
25 cyklopropyl, cyklobutyl, hydroksy, metoksy, etoksy, benzyloksy, fenyl, benzyl, furan-3-yl, tetrahydrofuran-2-ylmetyl, tetrahydrofuran-3-ylmetyl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl eller  $NR^5R^6$  hvori  $R^5$  og  $R^6$   
30 er hver uavhengig valgt fra H og  $C_1$  til  $C_2$ alkyl;

$R^4$  er en piperazin-1-ylsulfonylgruppe med en substituent  $R^{10}$  ved 4-posisjonen i piperazinylgruppen;

$R^{10}$  er  $C_1$  til  $C_3$ alkyl og hvor de øvrige substituenten er som definert tidligere.



Foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter:

- 5- [2-Etoksy-5-(4-metylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-  
2-[2-metoksyetyl]-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo-  
5 [4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 5- [2-Etoksy-5-(4-metylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-  
3-etyl-2-[2-metoksyetyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo-  
[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 5- [2-Etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-  
10 2-[2-metoksyetyl]-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo-  
[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 2-(sec-butyl)-5-[2-etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)-  
pyridin-3-yl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-  
pyrimidin-7-on,
- 15 2-(iso-butyl)-5-[2-etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)-  
pyridin-3-yl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-  
pyrimidin-7-on,
- 2-(Cyklopropylmetyl)-5-[2-etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-yl-  
sulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo-  
20 [4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 2-(Cyklobutylmetyl)-5-[2-etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-  
ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-  
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 5- [2-Etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-  
25 3-etyl-2-[2-metoksyetyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo-  
[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 5- [2-Etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-  
3-etyl-2-[2-metoksy-1-metyletyl]-2,6-dihydro-7H-  
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 30 5- [2-Etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-  
3-etyl-2-[2-(metylamo)etyl]-2,6-dihydro-7H-  
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 2-(2-Dimetylamoetyl)-5-[2-etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-  
ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-  
35 pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,

- 5-[2-Etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-  
3-etyl-2-(1-metylazetidin-3-yl)-2,6-dihydro-7H-  
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 5-[2-*n*-butoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-  
5 yl]-2-dimetylaminoetyl-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo-  
[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 5-[2-Etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-  
3-etyl-2-(1-etylazetidin-3-yl)-2,6-dihydro-7H-  
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 10 2-(2-[Acetyl(metyl)amino]etyl)-5-[5-(4-etylpiperazin-1-  
ylsulfonyl)-2-*n*-propoksy-pyridin-3-yl]-3-etyl-2,6-  
dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 2-(1-Acetylazetidin-3-yl)-5-[2-*n*-butoksy-5-(4-etyl-  
piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2,6-  
15 dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 5-[2-*iso*-butoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-  
yl]-2-(2-metoksyetyl)-3-*n*-propyl-2,6-dihydro-7H-  
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 5-[2-*n*-butoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-  
20 yl]-3-etyl-2-(2-metoksyetyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo-  
[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 3-Etyl-5-[5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-metoksy-  
etoksy)pyridin-3-yl]-2-(2-metoksyetyl)-2,6-dihydro-7H-  
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 25 5-[2-*n*-butoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-  
yl]-3-etyl-2-(1-metylazetidin-3-yl)-2,6-dihydro-7H-  
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 5-[2-*n*-butoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-  
yl]-3-etyl-2-(1-etylazetidin-3-yl)-2,6-dihydro-7H-  
30 pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 5-[2-Benzyloksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-  
yl]-3-etyl-2-(1-etylazetidin-3-yl)-2,6-dihydro-7H-  
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 5-[2-*iso*-butoksy-5-(4-metylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-  
35 3-yl]-3-etyl-2-(2-metoksyetyl)-2,6-dihydro-7H-  
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,

- 3-Etyl-5-[5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoksy-  
pyridin-3-yl]-2-(2-metoksyetyl)-2,6-dihydro-7H-  
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 5- [2-n-butoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-  
5 yl]-3-etyl-2-(2-metoksyetyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo-  
[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 3-Etyl-5-[5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-iso-propoksy-  
pyridin-3-yl]-2-(2-metoksyetyl)-2,6-dihydro-7H-  
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 10 5-[(S)-2-sec-butoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)-  
pyridin-3-yl]-3-etyl-2-(2-metoksyetyl)-2,6-dihydro-  
7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 5-[(R)-2-sec-butoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)-  
pyridin-3-yl]-3-etyl-2-(2-metoksyetyl)-2,6-dihydro-  
15 7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 3-Etyl-5-[5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-((pyridin-2-  
yl)metyl)pyridin-3-yl]-2-(2-metoksyetyl)-2,6-dihydro-  
7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 2-sec-Butyl-3-etyl-5-[5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-  
20 (2-metoksyetoksy)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-  
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 2-Cyklobutylmetyl-3-etyl-5-[5-(4-etylpiperazin-1-yl-  
sulfonyl)-2-(2-metoksyetoksy)pyridin-3-yl]-2,6-  
dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 25 3-Etyl-5-[5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(S)-(2-  
metoksy-1-metyletoksy)pyridin-3-yl]-2-(2-metoksy-  
etyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 3-Etyl-5-[5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(R)-(2-  
metoksy-1-metyletoksy)pyridin-3-yl]-2-(2-metoksy-  
30 etyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 5-[5-(4-Etylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(S)-(2-metoksy-1-  
metyletoksy)pyridin-3-yl]-2-(2-metoksyetyl)-3-n-  
propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 5-[5-(4-Etylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(R)-(2-metoksy-1-  
35 metyletoksy)pyridin-3-yl]-2-(2-metoksyetyl)-3-n-p ropy  
l-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,

- 5-[2-Etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-  
3-etyl-2-(2-hidroksyetyl)-2,6-dihidro-7H-pyrazolo-  
[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 2-(2-Dimetylaminoetyl)-5-[2-etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-  
5 ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2,6-dihidro-7H-  
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 2-iso-butyl-3-etyl-5-[2-(2-metoksyetoksy)-5-(4-metyl-  
piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2,6-dihidro-7H-  
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 10 2-iso-butyl-3-etyl-5-[5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-  
(2-metoksyetoksy)pyridin-3-yl]-2,6-dihidro-7H-  
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 2-Cyklobutylmetyl-3-etyl-5-[2-(2-metoksyetoksy)-5-(4-  
metylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2,6-dihidro-  
15 7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 5-[2-n-butoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-  
yl]-2-[2-(dimetylamino)-2-oksoetyl]-3-etyl-2,6-  
dihidro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 5-[2-n-butoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-  
20 yl]-3-etyl-2-(2-[metyl(metylsulfonyl)amino]etyl)-2,6-  
dihidro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 2-Cyklobutylpropylmetyl-3-etyl-5-[2-(2-metoksyetoksy)-5-(4-  
metylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2,6-dihidro-  
7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 25 2-n-butyl-3-etyl-5-[2-(2-metoksyetoksy)-5-(4-metyl-  
piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2,6-dihidro-7H-  
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 5-[2-n-butoksy-5-(4-metylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-  
yl]-3-etyl-2-(2-metoksyetyl)-2,6-dihidro-7H-pyrazolo-  
30 [4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 2-(2-Etoksyetyl)-3-etyl-5-[5-(4-etylpiperazin-1-yl-  
sulfonyl)-2-(2-metoksyetoksy)pyridin-3-yl]-2,6-  
dihidro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 5-[2-Etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-  
35 3-etyl-2-(3-metoksypropyl)-2,6-dihidro-7H-pyrazolo-  
[4,3-d]pyrimidin-7-on,

- 5-[2-Etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-  
3-etyl-2-(S)-(2-metoksypropyl)-2,6-dihydro-7H-  
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 5-[2-Etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-  
5 3-etyl-2-(R)-(2-metoksypropyl)-2,6-dihydro-7H-  
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 2-(S)-sec-butyl-3-etyl-5-[5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)-  
2-(2-metoksyetoksy)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-  
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 10 5-[2-Etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-  
3-etyl-1-(2-metoksyetyl)-1,6-dihydro-7H-pyrazolo-  
[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 2-(R)-sec-butyl-3-etyl-5-[5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)-  
2-(2-metoksyetoksy)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-  
15 pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 2-Cyklobutyl-5-[2-etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)-  
pyridin-3-yl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-  
pyrimidin-7-on,
- 2-Cyklopentyl-5-[2-etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)-  
20 pyridin-3-yl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-  
pyrimidin-7-on,
- 2-Cyklopentylmetyl-5-[2-etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-yl-  
sulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo-  
[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 25 2-Cykloheksyl-5-[2-etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)-  
pyridin-3-yl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-  
pyrimidin-7-on,
- 5-[2-Etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-  
2-(2-etoksyetyl)-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo-  
30 [4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 5-[2-Etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-  
3-etyl-2-[(1S)-1-metyl-2-metoksyetyl]-2,6-dihydro-7H-  
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 5-[2-Etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-  
35 3-etyl-2-[(1R)-1-metyl-2-metoksyetyl]-2,6-dihydro-7H-  
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,

- 5-[2-Etoksy-5-(4-etyl piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-  
3-etyl-2-(3-metoksy-n-propyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo-  
[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 2-Cyklobutyl-3-etyl-5-[5-(4-etyl piperazin-1-ylsulfonyl)-2-  
5 (2-metoksyetoksy)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-  
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 5-[2-n-Butoksy-5-(4-metyl piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-  
yl]-3-etyl-2-(2-metoksyetyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo-  
[4,3-d]pyrimidinon
- 10 3-Etyl-5-[2-(2-metoksyetoksy)-5-(4-metyl piperazin-1-yl-  
sulfonyl)pyridin-3-yl]-2-[(1S)-1-metyl propyl]-2,6-  
dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidinon,
- 3-Etyl-5-[2-(2-metoksyetoksy)-5-(4-metyl piperazin-1-  
ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-[(1R)-1-metyl propyl]-2,6-  
15 dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidinon
- 2-n-Butyl-3-etyl-5-[2-(2-metoksyetoksy)-5-(4-metyl-  
piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-  
pyrazolo[4,3-d]pyrimidinon
- 2-Cyklopropylmetyl-3-etyl-5-[2-(2-metoksyetoksy)-5-(4-  
20 metyl piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2,6-  
dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidinon
- 2-Cyklobutylmetyl-3-etyl-5-[5-(4-etyl piperazin-1-yl-  
sulfonyl)-2-(tetrahydro-2-furanylmetyloksy)pyridin-3-  
yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidinon
- 25 3-Etyl-5-[5-(4-etyl piperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-  
metoksyetoksy)pyridin-3-yl]-2-(2-metoksyetoksy)-2,6-  
dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidinon
- 5-[2-Etoksy-5-(4-iso-propyl piperazin-1-ylsulfonyl)-  
pyridin-3-yl]-3-etyl-2-(2-metoksyetyl)-2,6-dihydro-  
30 7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidinon og
- 5-[2-Etoksy-5-(4-n-propyl piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-  
3-yl]-3-etyl-2-(2-metoksyetyl)-2,6-dihydro-7H-  
pyrazolo[4,3-d]pyrimidinon.

35 En ytterligere foretrukket gruppe av forbindelser med  
formlene (I), (IA) eller (IB) er gruppen hvori

$R^1$  er  $-(CH_2)_n(C_3-C_6)$ cykloalkyl hvori  $n$  er 0, 1, 2 eller 3;  
eller

$R^1$  er metyl, etyl, iso-propyl eller n-propyl substituert med en eller flere  $C_1$  til  $C_4$ alkoksysubstituenten hvori  
5 nevnte alkoksysubstituent kan være direkte bundet til ethvert C-atom innen etyl-, iso-propyl- eller n-propylgruppene og ikke til C-atomet som er direkte bundet til pyrazolringen; eller

$R^1$  er en  $C_4$ alkylgruppe valgt fra i-, n-, sec- eller t-butyl  
10 eventuelt substituert med en eller flere substituenten valgt fra  $C_1$  til  $C_4$ alkoksy eller  $C_3$  til  $C_4$  cykloalkyl;

$R^2$  er  $C_1$  til  $C_4$ alkyl;

$R^{13}$  er  $OR^3$  hvori  $R^3$  er  $C_1$  til  $C_4$ alkyl eventuelt substituert med en eller to  $C_1$  til  $C_4$ alkoksysubstituenten hvori  
15 nevnte  $C_1$  til  $C_4$ alkyl og  $C_1$  til  $C_4$ alkoksygruppene kan eventuelt være avsluttet med en halogenalkylgruppe så som  $CF_3$  ;

$R^4$  er en piperazin-1-ylsulfonylgruppe med en eneste substituent,  $R^{10}$  ved 4-posisjonen i piperazinyllgruppen, og  
20 er eventuelt i form av sitt 4-N-oksid; og  $R^{10}$  er metyl, etyl, n-propyl eller i-propyl.

En spesielt foretrukket gruppe av forbindelser med formelene (I), (IA) eller (IB) er gruppen hvori

25  $R^1$  er  $-(CH_2)_n(C_3-C_4)$ cykloalkyl hvori  $n$  er 1 eller 2; eller  
 $R^1$  er  $-(CH_2)_n(C_3-C_6)$ cykloalkyl hvori  $n$  er 0; eller

$R^1$  er -cyklopentylmetyl; eller

$R^1$  er metyl, etyl, i-propyl eller n-propyl substituert med metoksy, etoksy, n-propoksy eller i-propoksy hvori  
30 nevnte alkoksysubstituent kan være direkte bundet til ethvert C-atom innen etyl-, iso-propyl- eller n-propylgruppene og ikke til C-atomet som er direkte bundet til pyrazolringen; eller

$R^1$  er i-, n-, sec- eller t-butyl;

35  $R^2$  er  $C_2$  til  $C_4$ alkyl;

R<sup>13</sup> er OR<sup>3</sup> hvori R<sup>3</sup>alkylgruppen er metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, i-butyl, n-butyl, sec-butyl eller t-butyl eventuelt substituert med en eller to metoksy, etoksy, n-propoksy eller i-propoksysubstituent; og R<sup>4</sup> er en  
 5 4-metyl, 4-etyl, 4-n-propyl eller 4-i-propylpiperazin-1-ylsulfonylgruppe.

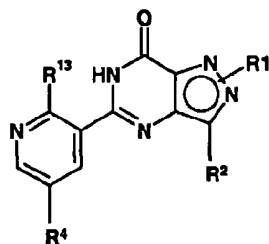
I en høyt foretrukket utførelsesform av foreliggende oppfinnelse tilveiebringes en forbindelse med formel (IB)  
 10 hvori

R<sup>1</sup> er -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)cykloalkyl hvori n er 1 eller 2; eller R<sup>1</sup> er -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)cykloalkyl hvori n er 0; eller  
 R<sup>1</sup> er -cyklopentylmetyl; eller  
 R<sup>1</sup> er metyl, etyl, i-propyl eller n-propyl substituert med  
 15 metoksy, etoksy, n-propoksy eller i-propoksy hvori nevnte alkoksysubstituent kan være direkte bundet til ethvert C-atom innen etyl-, iso-propyl- eller n-propylgruppene og ikke til C-atomet som er direkte bundet til pyrazolringen; eller  
 20 R<sup>1</sup> er i-, n-, sec- eller t-butyl;  
 R<sup>2</sup> er C<sub>2</sub> til C<sub>4</sub>alkyl; R<sup>13</sup> er OR<sup>3</sup> hvori R<sup>3</sup>alkylgruppen er metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, i-butyl, n-butyl, sec-butyl eller t-butyl; og R<sup>4</sup> er en 4-metyl eller 4-etyl-piperazin-1-ylsulfonylgruppe.

25 Høyt foretrukne forbindelser i henhold til foreliggende oppfinnelse omfatter: 1-{6-etoksy-5-[3-etyl-6,7-dihydro-2-(2-metoksyetyl)-7-okso-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfonyl}-4-etyl-piperazin og salter og  
 30 polymorfer derav. Foretrukne salter av 1-{6-etoksy-5-[3-etyl-6,7-dihydro-2-(2-metoksyetyl)-7-okso-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfonyl}-4-etyl-piperazin er sulfonsyresalter, mer foretrukket p-toluen-sulfonat, benzensulfonat, kamfersulfonat henholdsvis  
 35 etansulfonatsalter, og spesielt benzensulfonat.



I henhold til et ytterligere aspekt av foreliggende oppfinnelse tilveiebringes forbindelser med den generelle formel (I):



(I)

5 eller et farmasøytisk eller veterinærmedisinsk akseptabelt salt derav, eller et farmasøytisk eller veterinærmedisinsk akseptabelt solvat av disse, hvori

R<sup>1</sup> er C<sub>1</sub> til C<sub>6</sub>alkyl eller C<sub>3</sub> til C<sub>6</sub>alkenyl, C<sub>3</sub> til C<sub>6</sub>cykloalkyl eller C<sub>3</sub> til C<sub>6</sub>cykloalkenyl hvori nevnte alkylgruppe kan være forgrenet eller rettkjedet og hvori, 10 når R<sup>1</sup> er C<sub>1</sub> til C<sub>3</sub> alkyl, er nevnte alkylgruppe substituert med; og hvori, når R<sup>1</sup> er C<sub>4</sub> til C<sub>6</sub>alkyl, C<sub>3</sub> til C<sub>6</sub>alkenyl eller C<sub>3</sub> til C<sub>6</sub>cykloalkyl, er nevnte alkyl, alkenyl eller cykloalkylgruppe eventuelt substituert med; en eller flere substituenten valgt fra: hydroksy; 15 C<sub>1</sub> til C<sub>4</sub>alkoksy; C<sub>3</sub> til C<sub>6</sub>cykloalkyl; fenyl substituert med en eller flere substituenten valgt fra C<sub>1</sub> til C<sub>3</sub>alkyl, C<sub>1</sub> til C<sub>4</sub>alkoksygrupper inneholder et eller flere CN, NO<sub>2</sub>, NHR<sup>11</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, hvori R<sup>11</sup> er C<sub>1</sub> til C<sub>4</sub>alkyl eller C<sub>1</sub> til C<sub>4</sub>alkoksy, og hvori R<sup>12</sup> 20 er C<sub>1</sub> til C<sub>4</sub>alkyl, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> eller NR<sup>7</sup>COR<sup>11</sup> hvori R<sup>7</sup> og R<sup>8</sup> er hver uavhengig valgt fra H, C<sub>1</sub> til C<sub>4</sub>alkyl, COR<sup>9</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, og hvori R<sup>9</sup> er C<sub>1</sub> til C<sub>4</sub>alkyl;

25 R<sup>2</sup> er C<sub>1</sub> til C<sub>6</sub>alkyl;

R<sup>13</sup> er OR<sup>3</sup> eller NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

R<sup>3</sup> er C<sub>1</sub> til C<sub>6</sub>alkyl eventuelt substituert med en eller to substituenten valgt fra C<sub>1</sub> til C<sub>4</sub>alkoksy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl;

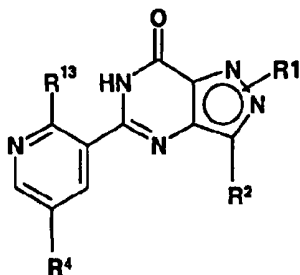
R<sup>4</sup> er en piperazin-1-ylsulfonylgruppe med en substituent R<sup>10</sup> ved 4-posisjonen i piperazinyllgruppen; R<sup>5</sup> og R<sup>6</sup> sammen med nitrogenatomet som de er bundet til, danner de en azetidinyll-, pyrrolidinyl-,  
5 piperidinyl- eller morfolinylgruppe;  
R<sup>10</sup> er C<sub>1</sub> til C<sub>4</sub>alkyl;  
Het<sup>1</sup> er pyrazol eller azetidin;  
Het<sup>2</sup> er tetrahydrofuran eller tiazol;  
Het<sup>3</sup> er piperidin, pyridin, pyrazin, pyrimidin,  
10 benzoksazol eller tetrahydropyran;  
Het<sup>4</sup> hvori enhver av de nevnte heterocykliske grupper Het<sup>1</sup>, Het<sup>2</sup> eller Het<sup>3</sup> kan være eventuelt substituert med en eller flere substituenten valgt fra halogen, CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup> eller SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, hvor de øvrige substituenten er  
15 som definert ovenfor.

I et ytterligere aspekt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse fremgangsmåter ved fremstilling av forbindelser med formlene (I), (IA) og (IB), deres farmasøytisk og  
20 veterinærmedisinsk akseptable salter, og farmasøytisk og veterinærmedisinsk akseptable solvater av forbindelsene eller saltene, som illustrert nedenfor. Det vil være åpenbart for personer med utdannelse innen faget at innenfor noen av fremgangsmåtene som er beskrevet, kan  
25 rekkefølgen for syntesetrinnene som anvendes varierer, og den vil avhenge bl. a. av faktorer som egenskapene hos andre funksjonelle grupper som er nærværende i et spesielt substrat, de viktigste mellomprodukters tilgjengelighet og strategien for den beskyttende gruppe  
30 (hvis nærværende) som skal anvendes. Tydeligvis vil slike faktorer også innvirke på valget av reagens for anvendelse i de nevnte syntesetrinn. Illustrerende for strategien for beskyttende grupper er reaksjonsveien til azetidinanalogene (Eksemplene 18, 19 og 20), hvis for-  
35 løpere (preparatene 63, 66 henholdsvis 61) inneholder t-butoksykarbonyl (Boc) som den nitrogenbeskyttende gruppe.

Det vil også være underforstått at forskjellige standardiserte substituent- eller funksjonsgruppeforvandlinger innbyrdes og omdannelser innen visse forbindelser med formlene (I), (IA) eller (IB) vil tilveiebringe andre forbindelser med formlene (I), (IA) eller (IB). Eksempelene omfatter alkoksidutbytte ved 2-posisjonen for 5-(pyridin-3-yl)-substituenten (se omdannelsene av Eksempel 3 til Eksempel 27, Eksempel 8 til Eksempel 28 og 29, Eksempel 21 til Eksempel 32 og 33, Eksempel 4 til Eksempel 41, Eksempel 9 til Eksempel 43 og Eksempel 66 til Eksempel 75), aminutbytte ved 2-posisjonen av 5-(pyridin-3-yl)-substituenten (se omdannelsene av Eksempel 7 til Eksempel 78), reaksjonene ved en nitrogenholdig substituent, så som reduktiv alkylering (Eksempel 18 til Eksempel 21), acetamiddannelse (Eksempelene 18 og 20 til Eksempelene 22 og 24 respektive) eller sulfonamiddannelse (Preparatene 68, 67 til Eksempelene 25 til 62 respektive), og reduksjon av en nitrofunksjonalitet for å tilveiebringe en aminogruppe (Eksempel 63 til Eksempel 64). Avbeskyttelsen og omdannelsene beskrevet heri og som illustrert i avsnittene for Eksempelene og Preparatene kan utføres i en "one-pot"-prosedyre (se for eksempel omdannelsen av forbindelsen i preparat 65 til forbindelsen i eksempel 26).

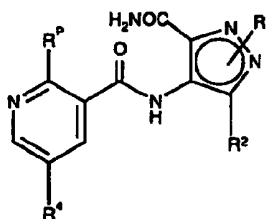
Følgende fremgangsmåter er illustrerende for de generelle synteseprosedyrer som kan anvendes for å oppnå forbindelsene ifølge oppfinnelsen.

1. En forbindelse med formel (I):

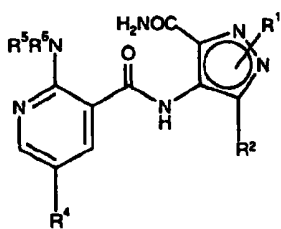


(I)

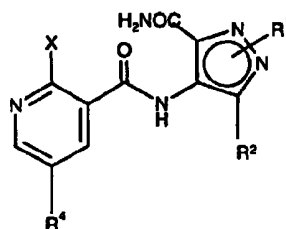
hvor i formel (I) på samme måde kan repræsenteres ved de generelle formler (IA) og (IB), og hvor i R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> og R<sup>13</sup> er som tidligere defineret heri, kan fremstilles fra en forbindelse med den generelle formel (IX):



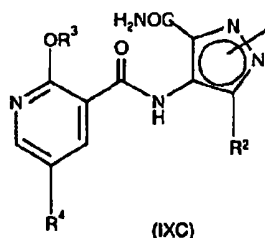
hvor i R<sup>p</sup> er R<sup>13</sup> (dvs. OR<sup>3</sup> eller NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>) eller X, hvor i R<sup>13</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> og R<sup>6</sup> er som defineret ovenfor, og X er en avgående gruppe, og hvor i den generelle formel (IX) kan repræsenteres ved formlene (IXA), (IXB) eller (IXC) respektive:



(IXA)

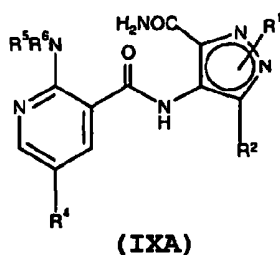


(IXB)



hvori  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  og  $R^6$  er som tidligere defineret heri,  
 og hvori X er en avgående gruppe og kan være enhver gruppe  
 som kan erstattes med en aminogruppe med formel  $-NR^5R^6$   
 5 eller med en alkoxysygruppe, og hvori de intermediære for-  
 bindelser med de generelle formler (IXA) og (IXB) kan re-  
 presenteres ved sine regioisomere generelle formler som  
 tidligere illustreret for forbindelser med de generelle  
 formler (I). Passende avgående grupper X for anvendelse  
 10 heri omfatter halogen, alkoxsy, amino, tosylat og ytter-  
 ligere grupper som er detaljert beskrevet nedenfor.

1.1 En forbindelse med formel (I) hvori  $R^{13} = NR^5R^6$ , kan  
 fremstilles ved cyklisering av en forbindelse med den  
 generelle formel (IXA):

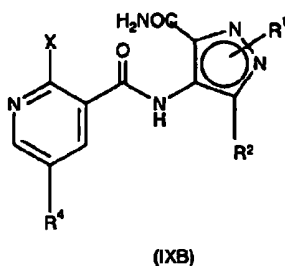


15

hvori  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  og  $R^6$  er som tidligere defineret heri for  
 forbindelser med formel (I), (IA) eller (IB). Med fordel er  
 cykliseringen basemediert, under anvendelse av et alkali-  
 20 metallsalt av en sterisk hindret alkohol eller amin. For  
 eksempel kan den nødvendige cyklisering utføres under an-  
 vendelse av tilnærmelsesvis et 1- til 5-foldig, fortrinns-  
 vis et 1,2- til 3,5-foldig overskudd av kalium-*t*-butoksid,  
 kalium-bis(trimetylsilyl)amid eller cesiumkarbonat, even-  
 25 tuelt i nærvær av molekylsil, i et passende løsningsmiddel,  
 så som for eksempel et inert løsningsmiddel f.eks. DMF

eller  $\text{NHR}^5\text{R}^6$  eller blandinger derav, ved reaksjonsblandingens tilbakeløpstemperatur eventuelt i nærvær av tilnærmedesvis en 1 molekvivalent av etylacetat eller etylpivalat, eller reaksjonen kan eventuelt utføres i et lukket kar ved  
 5 tilnærmedesvis  $100 - 130^\circ\text{C}$ , eventuelt i nærvær av tilnærmedesvis en 1 molekvivalent etylacetat eller etylpivalat.

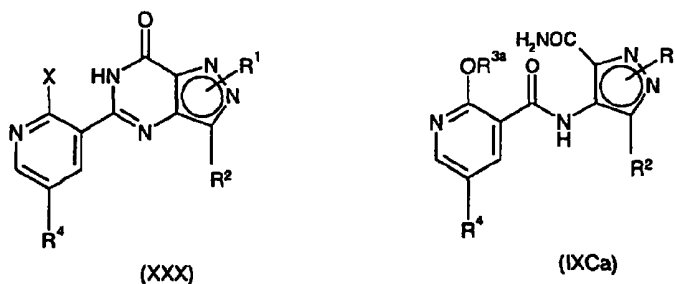
1.2 En generell rute for syntesen av forbindelsene (I) via forbindelsene (IXB) er illustrert i Skjema 1 hvori nevnte intermediære forbindelser (IXB) har den generelle formel



10

hvor  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  og  $\text{R}^4$  er som tidligere definert heri for forbindelser med formel (I), (IA) og (IB), og hvor X er en avgående gruppe som definert ovenfor, ved omsetning i nærvær av  $-\text{OR}^3$  og et hydroksidoppfangende middel. Omdannelsen (IXB) til (I) kan foregå i enten en trinnvis prosess  
 15 eller en "one-pot"-prosess. Et antall trinnvise permutasjoner er tenkelige, av hvilke noen er delsett av andre. Disse omfatter

- i) cyclisering (IXB til XXX) etterfulgt av utbytning (XXX til I);
- 20 ii) cyclisering (IXCa til XXX) etterfulgt av utbytning (XXX til I);
- iii) utbytning (IXB til IXC) etterfulgt av cyclisering (IXC til I); og
- 25 iv) utbytning (IXCa til IXC) etterfulgt av cyclisering (IXC til I) hvori forbindelsene (XXX) og (IXCa) har de generelle formler:



hvori  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  og  $X$  er som definert tidligere heri, og  $OR^{3a}$  er en alkoksygruppe som er forskjellig fra og kan utbyttes med den ønskede  $OR^3$ gruppe på sluttforbindelsene med den generelle formel (I), og hvori  $R^{3a}$  er valgt fra  $C_1$  til  $C_6$ alkyl eventuelt substituert med en eller to substituenten valgt fra  $C_3$  til  $C_5$  cykloalkyl, hydroksy,  $C_1$  til  $C_4$ alkoksy, benzyloksy,  $NR^5R^6$ , fenyl,  $Het^1$ ,  $Het^2$ ,  $Het^3$  eller  $Het^4$  hvori  $C_1$  til  $C_6$ alkyl- og  $C_1$  til  $C_4$ alkoksygruppene kan eventuelt være avsluttet med en halogenalkylgruppe, så som  $CF_3$ , og hvori  $C_3$ - $C_5$ cykloalkylgruppen kan eventuelt være substituert med  $C_1$ - $C_4$ alkyl, hydroksy eller halogen;  $C_3$  til  $C_6$ cykloalkyl;  $Het^1$ ,  $Het^2$ ,  $Het^3$  eller  $Het^4$ . Fortrinnsvis er  $R^{3a}$  lik  $C_1$  til  $C_6$ alkyl.

For å bevirke initiell utbytning uten signifikant simultan cyclisering er det foretrukket at utbytningen med  $-OR^3$  (i (iii) eller (iv)) utføres i temperaturområdet fra tilnærmelesvis  $80^\circ C$  til tilnærmelesvis  $90^\circ C$  for å tilveiebringe en forbindelse med den generelle formel (IXC). Påfølgende cyclisering til en forbindelse med den generelle formel (I) utføres vanligvis ved en temperatur på mer enn tilnærmelesvis  $115^\circ C$ .

For å bevirke initiell cyclisering uten signifikant simultan utbytning er det foretrukket at, for (IXCa) til (XXX) (i (ii)), reaksjonen utføres ved en temperatur på mer enn tilnærmelesvis  $110^\circ C$  med  $-OR^{3a}$  i  $R^{3a}OH$ . Påfølgende utbytning til en forbindelse med den generelle formel (I)

utføres vanligvis med  $-OR^3$  i  $R^3OH$  i temperaturområdet fra tilnærmedesvis  $80^\circ C$  til tilnærmedesvis  $90^\circ C$ .

For omdannelse av (IXB) til (I) (dvs. (i) ovenfor), kan det være foretrukket å oppnå forbindelser med den generelle formel (I) direkte fra forbindelser med den generelle formel (IXB), siden både cycliserings- og utbytningskomponentene i denne reaksjon kan utføres i en "one-pot"-reaksjon. En slik "one-pot"-prosess kan kjøres ved lavere trykk (dvs. nærmere omgivelsestrykk) enn omtrent en trinnvis cycliserings- og utbytningsprosess (dvs. (ii) ovenfor) hvis kokepunktet for  $R^3OH$  er høyere enn for  $R^{3a}OH$ , og hvor omgivelseskokepunktet for  $R^{3a}OH$  er mindre enn tilnærmedesvis  $115^\circ C$  (dvs. altfor lavt til å bevirke cyclisering ved omgivelsestrykk). Det bør bemerkes at det kan likevel være nødvendig å utføre slike prosesser ved høyere temperaturer enn kokepunktet for  $HOR^3$ , dvs. ved høyere trykk.

Vedrørende forbindelser med den generelle formel (IXC) som beskrevet detaljert nedenfor hvori X er  $OR^3$ , kan forbindelser med den generelle formel (I) oppnås ved direkte cyclisering ved omsetning i nærvær av en hjelpebase, et hydrok-sidopppfangende middel og et passende løsningsmiddel  $R^3 OH$  eller et inert løsningsmiddel eller en kombinasjon derav.

Temperaturen for omsetningen av forbindelser med den generelle formel (IXB) til forbindelser med den generelle formel (I) (så som den tilsvarende dannelse av forbindelsene (IA) og (IB)) er fortrinnsvis minst tilnærmedesvis  $80^\circ C$ , mer foretrukket tilnærmedesvis 80 til tilnærmedesvis  $130^\circ C$ , enda mer foretrukket tilnærmedesvis 100 til tilnærmedesvis  $130^\circ C$  og mest foretrukket tilnærmedesvis 115 til tilnærmedesvis  $125^\circ C$ . Disse temperaturer er også anvendelige for omdannelsen av forbindelsene (XXX) til (I), skjønt temperaturen i dette tilfelle også sannsynligvis kunne være lavere (f.eks. tilnærmedesvis  $60^\circ C$ ), siden ingen cyclisering finner sted.



Fortrinnsvis fremstilles forbindelser med formel (I),  
 eller (IA) eller (IB) hvori

$R^1$  er  $-(CH_2)_n(C_3-C_4)$ cykloalkyl hvori  $n$  er 1 eller 2; eller

$R^1$  er  $-(CH_2)_n(C_3-C_6)$ cykloalkyl hvori  $n$  er 0; eller

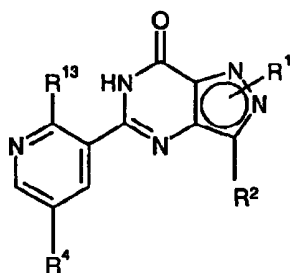
5  $R^1$  er -cyklopentylmetyl; eller

$R^1$  er metyl, etyl, i-propyl eller n-propyl substituert med  
 metoksy, etoksy, n-propoksy eller i-propoksy hvori  
 nevnte alkoxysubstituent kan være direkte bundet til  
 ethvert C-atom innen etyl-, iso-propyl- eller n-  
 propylgruppene og ikke til C-atomet som er direkte  
 10 bundet til pyrazolringen; eller

$R^1$  er *i*-, *n*-, *sec*- eller *t*-butyl;

$R^2$  er  $C_2$  til  $C_4$ alkyl;  $R^{13}$  er  $OR^3$  hvori  $R^3$ alkylgruppen er  
 metyl, etyl, *n*-propyl, *i*-propyl, *i*-butyl, *n*-butyl,  
 15 *sec*-butyl eller *t*-butyl eventuelt substituert med en  
 eller to metoksy, etoksy, *n*-propoksy eller *i*-propoksy-  
 substituent; og  $R^4$  er en 4-metyl-, 4-etyl-, 4-*n*-  
 propyl- eller 4-*i*-propylpiperazin-1-ylsulfonylgruppe,  
 fra forbindelser med den generelle formel (IXB) hvori  
 20  $X$  er  $OR^3$  (dvs. forbindelser med den generelle formel  
 (IXC) som beskrevet detaljert ovenfor og i det  
 følgende).

Således, i henhold til i ytterligere aspekt ved foreligg-  
 25 ende oppfinnelse, tilveiebringes en ytterligere frem-  
 gangsmåte ved fremstilling av en forbindelse med den  
 generelle formel (I):



(I)

eller en forbindelse med den generelle formel (IA), eller (IB) hvori

$R^1$  er  $-(CH_2)_n(C_3-C_4)$ cykloalkyl hvori  $n$  er 1 eller 2; eller

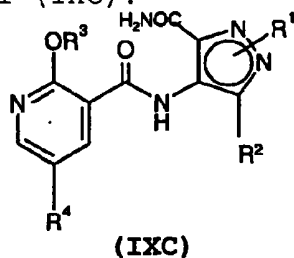
$R^1$  er  $-(CH_2)_n(C_3-C_6)$ cykloalkyl hvori  $n$  er 0; eller

5  $R^1$  er -cyklopentylmetyl; eller

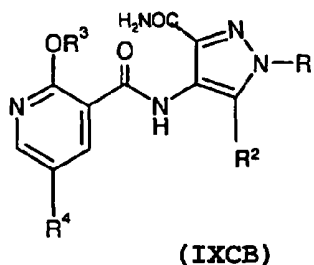
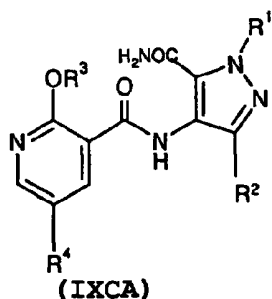
$R^1$  er metyl, etyl, i-propyl eller n-propyl substituert med metoksy, etoksy, n-propoksy eller i-propoksy hvori nevnte alkoksy substituent kan være direkte bundet til ethvert C-atom innen etyl-, iso-propyl- eller n-propylgruppene og ikke til C-atomet som er direkte bundet til pyrazolringen; eller

$R^1$  er i-, n-, sec- eller t-butyl;

$R^2$  er  $C_2$  til  $C_4$ alkyl;  $R^{13}$  er  $OR^3$  hvori  $R^3$ alkylgruppen er metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, i-butyl, n-butyl, sec-butyl eller t-butyl eventuelt substituert med en eller to metoksy-, etoksy-, n-propoksy- eller i-propoksy substituent; og  $R^4$  er en 4-metyl, 4-etyl, 4-n-propyl eller 4-i-propyl-piperazin-1-ylsulfonfylgruppe, hvilken fremgangsmåte omfatter å omsette en forbindelser med den generelle formel (IXC):

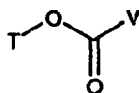


25 hvori  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  og  $R^4$  er som definert tidligere heri, hvori nevnte reaksjon utføres i nærvær av  $-OR^3$  og et hydroksidopppfangende middel, eller alternativt å utføre omsetningen i nærvær av et hydroksidopppfangende middel og en hjelpebase.



En spesiell fordel ved å anvende det hydroksidoppfangende middel er at et høyere utbytte av sluttproduktet (forbindelser med den generelle formel (I), (IA) eller (IB)) kan oppnås enn for den samme reaksjon hvor det oppfangende middel ikke er nærværende.

Fortrinnsvis er det hydroksidoppfangende middel en ester. Mer foretrukket er nevnte hydroksidoppfangende middel en ester med formelen:



hvor OT er OR<sup>3</sup> eller resten av en voluminøs alkohol eller en ikke-nukleofil alkohol, eller TOH er en alkohol som kan fjernes azeotropt under reaksjonen; og C(O)V er resten av en karboksylsyre. For eksempel hvor OR<sup>3</sup> er OEt i forbindelse (IXC), vil det hydroksidoppfangende middel (TOC(O)V) kunne være f.eks. etylacetat eller etylpivalat. Fortrinnsvis er V en C<sub>1</sub> til C<sub>4</sub>alkylgruppe.

Fortrinnsvis er X valgt fra gruppen bestående av -OR<sup>3</sup>, halogen, eventuelt substituert arylsulfonyloksy, fortrinnsvis fenylsulfonyloksy, mer foretrukket et para-substituert aryl (fenyl) så som med en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgruppe f.eks. p-toluensulfonyloksy; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylsulfonyloksy f.eks. metansulfonyloksy; nitro- eller halogen-substituert benzensulfonyloksy, fortrinnsvis para-substituert f.eks. p-brombensensulfonyloksy eller p-

nitrobenzensulfonyloksy; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>perfluoralkylsulfonyloksy f.eks. trifluormetylsulfonyloksy; eventuelt substituert aroyloksy så som benzoyloksy; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>perfluoralkanoyloksy så som trifluoracetyloksy; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkanoyloksy så som  
 5 acetyloksy; diazonium; kvaternærammonium-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylsulfonyloksy; halogensulfonyloksy f.eks. fluorsulfonyloksy og andre fluorerte avgående grupper; og diarylsulfonyl-amino f.eks. ditosyl (NTs<sub>2</sub>).

Mer foretrukket er X en primær eller sekundær C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoksygruppe og er spesielt en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygruppe, så som etoksy eller metoksy.

$\text{OR}^3$  kan virke både som en nukleofil (for å erstatte den avgående gruppe ved nukleofil substitusjon) og som en base (for å fremkalle cykliseringen).

15  $\text{OR}^3$  kan genereres i løsnings fra for eksempel et salt  $\text{ZOR}^3$  (hvor Z er et kation) så som et metallsalt. Nærmere bestemt ville et alkali- (så som natrium eller kalium) eller jordalkalimetallsalt av  $\text{OR}^3$  i et passende løsningsmiddel fremkalle  $\text{OR}^3$  i løsnings. I en annen  
 20 utførelsesform dannes  $\text{OR}^3$  *in situ* fra R<sup>3</sup>OH pluss en hjelpebase (dvs. en base som ikke er  $\text{OR}^3$ ). Imidlertid vil  $\text{ZOR}^3$  i et annet system kunne anvendes i reaksjons-systemet med en hjelpebase.

Som man vil kunne forstå, kan løsningsmiddelet hvori  
 25 reaksjonen finner sted, være R<sup>3</sup>OH eller et inert løsningsmiddel (eller en blanding av begge deler). Med et inert løsningsmiddel mener vi et løsningsmiddel som ikke vil danne en nukleofil under reaksjonsbetingelsene, eller hvis en nukleofil dannes, er den tilstrekkelig  
 30 hindret eller inaktiv så at den ikke i vesentlig grad konkurrerer i utbyttingsreaksjonen. Når R<sup>3</sup>OH anvendes som kilde for  $\text{OR}^3$ , da er et separat løsningsmiddel ikke egentlig nødvendig, men et (reserve) inert

løsningsmiddel (dvs. et løsningsmiddel som ikke er  $R^3OH$ ) kan anvendes som ko-løsningsmiddel i reaksjonen.

Passende løsningsmidler er som følger:  $R^3OH$ , en sekundær eller tertiær  $C_4-C_{12}$ alkanol, en  $C_3-C_{12}$ cykloalkanol, en  
5 tertiær  $C_4-C_{12}$ cykloalkanol, en sekundær eller tertiær  $(C_3-C_7$ cykloalkyl) $C_2-C_6$ alkanol, et  $C_3-C_9$ alkanon, 1,2-dimetoksyetan, 1,2-dietoksyetan, diglyme, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, toluen, xylen, klorbenzen, 1,2-diklorbenzen, acetonitril, dimetylsulfoksid, sulfolan,  
10 dimetylformamid, N-metylpyrrolidin-2-on, pyridin og blandinger derav.

Mer foretrukket er løsningsmiddelet  $R^3OH$ , en tertiær  $C_4-C_{12}$ alkanol, en tertiær  $C_4-C_{12}$  cykloalkanol, en tertiær  $(C_3-C_7$ cykloalkyl) $C_2-C_6$ alkanol, et  $C_3-C_9$ alkanon, 1,2-  
15 dimetoksyetan, 1,2-dietoksyetan, diglyme, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, toluen, xylen, klorbenzen, 1,2-diklorbenzen, acetonitril, dimetylsulfoksid, sulfolan, dimetylformamid, N-metylpyrrolidin-2-on, pyridin og blandinger derav.

20 Mest foretrukket er løsningsmiddelet  $R^3OH$ , som betyr at  $-OR^3$  dannes *in situ*, så som i nærvær av en hjelpebase.

Et stort utvalg av hjelpebaser kan anvendes i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen. Normalt vil basene ikke i vesentlig grad konkurrere med  $-OR^3$  i den nukleofile  
25 substitusjon av X (dvs. de vil være ikke-nukleofile), f.eks. ved å være passende sterisk hindret.

Fortrinnsvis velges hjelpebasen fra gruppen bestående av en sterisk hindret base, et metallhydrid, metalloksid, metallkarbonat og metallbikarbonat.

30 Den sterisk hindrede base er med fordel et metallsalt av en sterisk hindret alkohol eller amin.

Mer foretrukket velges hjelpebasene i henhold til oppfinnelsen fra gruppen bestående av metallsalter av en sterisk hindret alkohol eller amin så som en sekundær eller tertiær C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>alkanol, en C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>cykloalkanol og en 5 sekundær eller tertiær (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cykloalkyl)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkanol, en N-(sekundær eller tertiær C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>alkyl)-N-(primært, sekundært eller tertiært C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>alkyl)amin, et N-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cykloalkyl)-N-(primært, sekundært eller tertiært C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>alkyl)amin, et di(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cykloalkyl)amin eller heksametyldisilazan; 10 1,5-diazabicyklo[4,3,0]non-5-en og 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undek-7-en; et metallhydrid, oksid, karbonat og bikarbonat.

Enda mer foretrukne hjelpebaser i henhold til oppfinnelsen velges fra gruppen bestående av metallsalter av en sterisk 15 hindret alkohol eller amin så som en tertiær C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>alkanol, en C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>cykloalkanol og en tertiær (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cykloalkyl)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkanol, et N-(sekundært eller tertiært C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>alkyl)-N-(primært, sekundært eller tertiært C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>alkyl)amin, et N-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cykloalkyl)-N-(primært, sekundært eller tertiært C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>alkyl)amin, et di(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cykloalkyl)amin eller heksametyldisilazan; 20 1,5-diazabicyklo[4,3,0]non-5-en og 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undek-7-en; et metallhydrid, oksid, karbonat og bikarbonat.

Enn ytterligere foretrukket velges hjelpebasen fra sterisk 25 hindrede baser fra foregående avsnitt (dvs. alle sammen unntatt metallhydrid, oksid, karbonat og bikarbonat).

Mest foretrukket er hjelpebasen metallsaltet av en tertiær C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>alkohol så som alkali- eller jordalkalimetallsaltene (f.eks. Na/K) av *t*-butanol eller *t*-amylalkohol, eller basen 30 er KHMDS.

Mest foretrukket er hjelpebasen alkalimetallsaltet av *t*-butanol (f.eks. kalium-*t*-butoksid).

Metallet av saltet av  $ZOR^3$  og hjelpebasen kan uavhengig velges fra alkalimetaller (litium, natrium, kalium, rubidium, cesium) eller jordalkalimetaller (beryllium, magnesium, kalsium, strontium, barium). Fortrinnsvis er  
 5 metallet natrium, kalium, litium eller magnesium. Mer foretrukket er metallet natrium eller kalium.

For å maksimere utbyttet er det videre foretrukket at når X er enhver gruppe som er definert ovenfor, unntatt  $-OR^3$ , da anvendes minst tilnærmedesvis 1 molekylekvivalent av  
 10 hjelpebasen og  $-OR^3$ . Hvis  $-OR^3$  også fungerer som en base (dvs. der er ingen hjelpebase nærværende), da er fortrinnsvis minst tilnærmedesvis 2 ekvivalenter av  $-OR^3$  nærværende. På passende måte er minst tilnærmedesvis 1 ekvivalent av oppfangingsmiddelet (fortrinnsvis minst  
 15 tilnærmedesvis 2 ekvivalenter) nærværende. I det tilfelle hvor  $X=OR^3$  (dvs. utgående fra (IXC) heller enn (IXB), da er i teorien minst 1 ekvivalent av basen nødvendig, og nevnte base kan være  $-OR^3$  eller en hjelpebase.

Temperaturen for omsetningen av forbindelser med den  
 20 generelle formel (IXC) til forbindelser med den generelle formel (I) (så som den tilsvarende dannelse av forbindelsene (IA) og (IB)) er fortrinnsvis minst tilnærmedesvis  $80^\circ C$ , mer foretrukket tilnærmedesvis 80 til tilnærmedesvis  $130^\circ C$ , enda mer foretrukket tilnærmedesvis 100 til tilnærmedesvis  $130^\circ C$  og mest foretrukket  
 25 tilnærmedesvis 115 til tilnærmedesvis  $125^\circ C$ .

Reaksjonstemperaturen som er oppnåelig for å bevirke omdannelsen av forbindelser med de generelle formler (IXB), (IXC) eller (XXX) til forbindelser med den  
 30 generelle formel (I), avhenger av løsningsmiddelet, egenskapene hos  $-OR^3$  og X. Når X er  $OR^{3a}$  (hvor  $OR^{3a}$  og  $OR^3$  ikke er like), dvs. en forbindelse med formel (IXC<sup>a</sup>) og  $R^3OH$  er løsningsmiddelet, fjernes fortrinnsvis XH (så som  $C_1$ - $C_6$ alkohol) azeotropisk (naturligvis må reaksjonskaret være utformet til å destillere over den azeo-  
 35

tropiske blanding) med  $R^3OH$  ved å kjøre reaksjonen ved den azeotropiske temperatur for  $XH$  og  $R^3OH$ . På denne måte kan utbyttet og kvaliteten av sluttproduktet ytterligere forbedres. For eksempel (hvor  $X$  er et alkoksy, for-

5 trinnsvis etanol) utføres omdannelsen av forbindelse (XXX), (IXB) eller (IXC) til (I) fortrinnsvis ved den azeotropiske temperatur for alkoholen (dvs.  $XH$  (for-

10 trinnsvis etanol)) med  $R^3OH$ . Når  $X=OR^3$ , og løsningsmiddelet er  $R^3OH$ , er det ikke nødvendig å destillere  $R^3OH$  azeotropisk.

Således tilveiebringes i en foretrukket utførelsesform av foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for å syntetisere forbindelser med den generelle formel (I), (IA) eller (1B) og spesielt forbindelser med den generelle

15 formel (I), (IA) eller (IB) hvori  $R^1$  er  $-(CH_2)_n(C_3-C_4)$ -cykloalkyl hvori  $n$  er 1 eller 2; eller  $R^1$  er  $-(CH_2)_n(C_3-C_6)$ cykloalkyl hvori  $n$  er 0; eller  $R^1$  er  $-(CH_2)_n(C_5)$ -cykloalkyl hvori  $n$  er 1; eller  $R^1$  er metyl, etyl, *i*-propyl eller *n*-propyl substituert med metoksy, etoksy,

20 *n*-propoksy eller *i*-propoksy, hvori nevnte alkoksysubstituent kan være direkte bundet til ethvert C-atom innen etyl-, *iso*-propyl- eller *n*-propylgruppene; eller  $R^1$  er *i*-, *n*-, *sec*- eller *t*-butyl;  $R^2$  er  $C_2$  til  $C_4$ alkyl;  $R^{13}$  er  $OR^3$  hvori  $R^3$ alkylgruppen er metyl, etyl, *n*-propyl, *i*-

25 propyl, *i*-butyl, *n*-butyl, *sec*-butyl eller *t*-butyl eventuelt substituert med en eller to metoksy, etoksy, *n*-propoksy eller *i*-propoksysubstituent; og  $R^4$  er en 4-metyl-, 4-etyl-, 4-*n*-propyl- eller 4-*i*-propylpiperazin-1-ylsulfonylgruppe, hvori nevnte fremgangsmåte omfatter

30 å omsette en forbindelse med den generelle formel (XIB), (XIC) eller (XID) respektive:

a) med  $R^3OH$  og en hjelpebase, eventuelt i et inert løsningsmiddel og i nærvær av nevnte oppfangende middel; eller

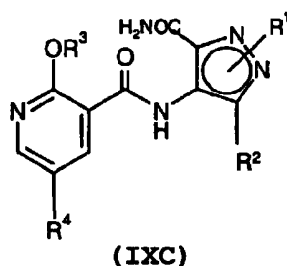


b) med  $ZOR^3$  og en hjelpebase i  $R^3OH$  eller et inert løsningsmiddel eller begge deler, i nærvær av nevnte oppfangende middel; eller

c) med  $ZOR^3$  og  $R^3OH$  eller et inert løsningsmiddel eller  
5 begge deler, i nærvær av nevnte oppfangende middel;  
eller

d) med en hjelpebase, et inert løsningsmiddel eller  $R^3OH$  eller en kombinasjon derav og et hydroksidoppfangende middel for forbindelser med den generelle formel (IXC).

10 1.3 For forbindelser med den generelle formel (IXB),  
hvor  $X$  er  $OR^3$ , og en alkohol velges som løsningsmiddel,  
kan en forbindelse med formel (I) fremstilles ved  
cyclisering av en forbindelse med den generelle formel  
(IXC):



15

hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  og  $R^4$  er som tidligere definert heri for forbindelser med formel (I), (IA) og (IB). I nevnte reaksjon bør den passende alkohol med formel  $R^3OH$  anvendes som løsningsmiddel for å forebygge potensielle problemer forbundet med alkoksidutbytte ved 2-posisjonen i pyridinringen eller et inert løsningsmiddel eller en blanding av de to. Den passende alkohol som definert heri betyr at den oppløsende alkohol bør ha den samme alkylkjedelengde som alkoksylsubstituenten ( $-OR^3$ ), for eksempel hvor  $-OR^3$  er etoksy, er etanol den passende alkohol. Fortrinnsvis er nevnte cyclisering base-mediert, under anvendelse av et alkalimetallsalt av en sterisk hindret alkohol eller amin. For eksempel kan den nødvendige cyclisering utføres under

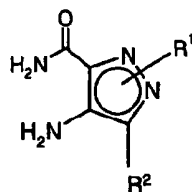
20

25

anvendelse av tilnærmelsesvis et 1- til 8-foldig, fortrinnsvis tilnærmelsesvis et 1- til 5-foldig, mer foretrukket et 1,2- til 3,5-foldig overskudd av kalium-*t*-butoksid eller kalium-bis(trimetylsilyl)amid, eventuelt  
5 under passende tørkebetingelser dvs. i nærvær av molekylsikt eller under azeotropiske betingelser, i et passende løsningsmiddel som beskrevet ovenfor, ved reaksjonsblandingens tilbakeløpstemperatur, eventuelt i nærvær av tilnærmelsesvis 1 til 2 molekvivalenter av et  
10 hydroksidopppfangende middel, så som etylacetat eller etylpivalat, eller reaksjonen kan eventuelt utføres i et lukket kar ved tilnærmelsesvis 100 - 130°C, eventuelt i nærvær av tilnærmelsesvis 1 til 2 molekvivalenter av et hydroksidopppfangende middel, så som etylacetat eller  
15 etylpivalat.

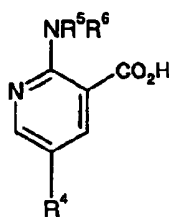
Alternative reaksjonsbetingelser for cycliseringsreaksjonene for forbindelser med formel (IXC), hvori X er OR<sup>3</sup>, er å utføre reaksjonen med tilnærmelsesvis 1,2 til 4,5 molekylekvivalenter av en sterisk hindret base, så som  
20 kalium-*t*-butoksid eller KHMDS, eventuelt i et lukket kar ved fra tilnærmelsesvis 100°C til tilnærmelsesvis 150°C med, heller enn en alkohol med formel R<sup>3</sup>OH som løsningsmiddel, en sterisk hindret alkohol, f.eks. 3-metylpentan-3-ol, som løsningsmiddel, eventuelt i nærvær av tilnærmelsesvis  
25 vis 1 eller 2 molekvivalenter av etylacetat eller etylpivalat.

En forbindelse med formel (IXA) eller en forbindelse med den generelle formel (IXB), hvori X er OR<sup>3</sup> (dvs. en forbindelse med den generelle formel (IXC)), kan fremstilles  
30 ved en koblingsreaksjon mellom en forbindelse med formel (VII):

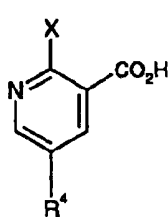


(VII)

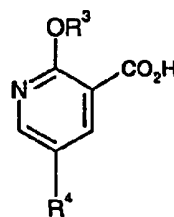
hvor  $R^1$  og  $R^2$  er som tidligere definert for formlene (IXA), (IXB) eller (IXC), med en forbindelse med formel (XA), (XB) eller (XC) respektive:



(XA)



(XB)



(XC)

5

hvor  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  og  $X$  også er som tidligere definert for formlene (IXA), (IXB) eller (IXC). Hvor enten  $R^5$  og/eller  $R^6$  i  $-NR^5R^6$ gruppen med formel (XA) er H, da kan en passende N-beskyttende gruppestrategi med fordel anvendes. Enhver kjent passende beskyttende gruppestrategi kan anvendes.

Koblingsreaksjonen kan utføres under anvendelse av konvensjonelle amidbindingsdannende teknikker, f.eks. via acykloridderivatet av (XA) eller (XB) i nærvær av opp til tilnærmelesvis et femfoldig overskudd av et tertiært amin, så som trietylamin eller pyridin, som virker som scavenger for syrebiproduktet (HY), eventuelt i nærvær av en katalysator, så som 4-dimetylamino-pyridin, i et passende løsningsmiddel, så som diklormetan, ved fra tilnærmelesvis  $0^\circ\text{C}$  til tilnærmelesvis

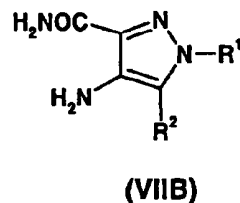
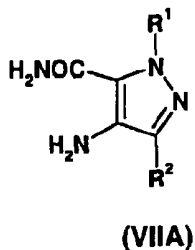
20

romstemperatur. For lettvinhets skyld kan pyridin også anvendes som løsningsmiddel.

Spesielt kan enhver vert for aminosyrekoblingsvariasjoner anvendes. For eksempel kan syren med formel (XA), (XB) eller (XC), eller et passende salt (f.eks. natriumsalt) derav, aktiveres under anvendelse av et karbodiimid, så som 1,3-dicykloheksylkarbodiimid eller 1-etyl-3-(3-dimetylaminoprop-1-yl)karbodiimid eventuelt i nærvær av 1-hydroksybenzotriazolhydrat og/eller en katalysator, så som 4-dimetylaminopyridin, eller under anvendelse av et halogentrisaminofosfoniumsalt, så som bromtris(pyrrolidino)fosfoniumheksafluorfosfat eller under anvendelse av et passende pyridiniumsalt, så som 2-klor-1-metylpyridiniumjodid. Begge koblingstyper utføres i et passende løsningsmiddel, så som diklormetan, tetrahydrofuran eller N,N-dimetylformamid, eventuelt i nærvær av et tertiært amin, så som trietylamin eller N-etyldiisopropylamin (for eksempel når enten forbindelsen i formel (VII), eller det aktiverende reagens, presenteres i form av et syreaddisjonssalt), ved fra tilnærmedesvis 0°C til tilnærmedesvis romstemperatur. Fortrinnsvis anvendes fra 1 til 2 molekylekvivalenter av det aktiverende reagens og fra 1 til 3 molekylekvivalenter av ethvert nærværende tertiært amin.

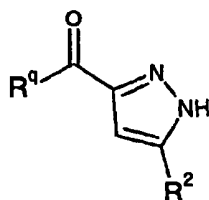
I en ytterligere variasjon kan karboksylsyrefunksjonen i (XA), (XB) eller (XC) først og fremst aktiveres under anvendelse av opp til tilnærmedesvis et 5% overskudd av et reagens, så som N,N-karbonyldiimidazol, i et passende løsningsmiddel, f.eks. etylacetat eller butan-2-on, ved fra tilnærmedesvis romstemperatur til tilnærmedesvis 80°C, etterfulgt av omsetning av det intermediære imidazolid med (VII) ved fra tilnærmedesvis 20°C til tilnærmedesvis 90°C.

Det vil være underforstått at den generelle formel (VII) også kan representeres ved de regioisomere formler (VIIA) og (VIIB):



5 hvori  $R^1$  og  $R^2$  er som tidligere definert heri.

4-Aminopyrazol-5-karboksamidforbindelsene med de generelle formler (VII), (VITA) eller (VIIB) kan fremstilles fra pyrazolforbindelser med den generelle formel (XIII):

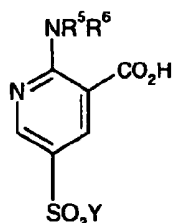


XIII

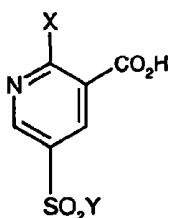
10

15 hvori  $R^q$  er valgt fra OH,  $C_1$ - $C_6$ alkoksy eller  $NR^5R^6$  hvori  $R^5$  og  $R^6$  er som definert ovenfor, i henhold til prosedyrene som er detaljert beskrevet i preparatkapittelet heri, og som spesielt beskrevet i Preparatene 96(a) til (h).

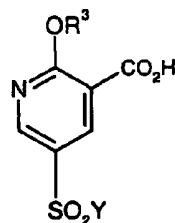
Forbindelser med de generelle formler (XA) eller (XC) kan fremstilles fra karboksylsyreforbindelsene med de generelle formler (VIIIA), (VIIB) eller (VIIC) respektive:



(VIII A)



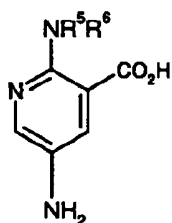
(VIII B)



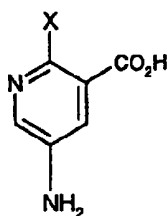
(VIII C)

hvori  $R^3$ ,  $R^5$  og  $R^6$  er som definert for forbindelser med de generelle formler (I), (IA) og (IB), ved omsetning med en 4- $R^{10}$ -piperizinyforbindelse, så som for eksempel  
 5 4-metylpiperizin. En slik reaksjon kan utføres ved fra tilnærmelsesvis  $0^\circ\text{C}$  til tilnærmelsesvis romstemperatur, fortrinnsvis i nærvær av et passende løsningsmiddel så som en  $C_1$  til  $C_3$ alkanol eller diklormetan, eventuelt i nærvær av en passende base, så som trietylamin for å fjerne det  
 10 sure biprodukt (HY). Hvor enten  $R^5$  eller  $R^6$  er H, kan en passende aminobeskyttende gruppestrategi anvendes, som beskrevet detaljert ovenfor.

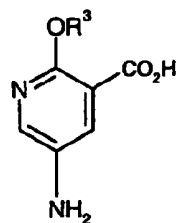
Forbindelser med de generelle formler (VIII A), (VIII B) eller (VIII C) kan fremstilles fra forbindelser med de generelle formler (XIA), (XIB) eller (XIC) respektive:



(XIA)



(XIB)

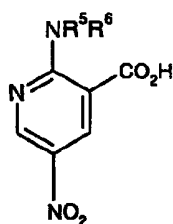


(XIC)

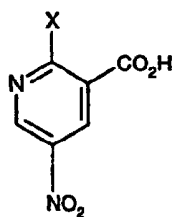
hvori  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  og X er som definert for forbindelser med de generelle formler (I), (IA) og (IB) ved anvendelse av kjente metoder for å omdanne amino til en  $\text{SO}_2\text{Y}$ -gruppe,  
 20 hvori Y er halogen, fortrinnsvis klor. For eksempel når Y

er klor, ved innvirkning av tilnærmelsesvis et tofoldig  
overskudd av natriumnitritt i en blanding av konsentrert  
saltsyre og iseddik ved fra tilnærmelsesvis  $-25^{\circ}\text{C}$  til  
tilnærmelsesvis  $0^{\circ}\text{C}$ , etterfulgt av behandling med et  
5 overskudd av flytende svoveldioksid og en løsning av  
tilnærmelsesvis et trefoldig overskudd av kupriklorid i  
vandig eddiksyre ved fra tilnærmelsesvis  $-15^{\circ}\text{C}$  til til-  
nærmelsesvis romstemperatur. Når  $\text{R}^{13}$  inneholder en primær  
eller sekundær aminogruppe, vil beskyttelse av nevnte  
10 aminogruppe med en syrestabil gruppe, så som acetyl eller  
benzyl, generelt være fordelaktig.

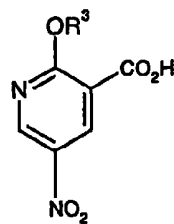
Forbindelser med den generelle formel (XIA), (XIB) og (XIC)  
kan fremstilles ved reduksjon av forbindelser med de  
generelle formler (XIIA), (XIIB) og (XIIC) respektive:



(XIIA)



(XIIB)



(XIIC)

15

hvor  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  og  $\text{X}$  er som tidligere definert. En slik  
omdannelse av forbindelser med de generelle formler  
(XIIA), (XIIB) og (XIIC) til forbindelser med de  
generelle formler (XIA), (XIB) og (XIC) kan oppnås ved  
20 hjelp av konvensjonelle katalytiske eller katalytisk  
overførende hydrogeneringsprosedyrer. Normalt oppnås  
hydrogeneringen under anvendelse av en Raney-nikkel-  
katalysator (RTM) eller en palladiumkatalysator, så som  
10% Pd på trekull, i et passende løsningsmiddel, så som  
25 etanol ved et hydrogentrykk på fra tilnærmelsesvis 345  
kPa (50 psi) til tilnærmelsesvis 414 kPa (60 psi) ved  
fra tilnærmelsesvis romstemperatur til tilnærmelsesvis

60°C, fortrinnsvis fra tilnærmelsesvis 40°C til tilnærmelsesvis 50°C.

Mellomprodukter med den generelle formel (IXC) som beskrevet i 1.2 og 1.3 ovenfor kan fremstilles via en koblingsreaksjon mellom en forbindelse med den generelle formel (XB) og en forbindelse med den generelle formel (VII), hvori nevnte kobling kan oppnås ved enhver av metodene beskrevet ovenfor. Forbindelser med den generelle formel (XB) kan fremstilles i henhold til reaksjonsveien skissert i Skjema 2.

Med henvisning til Skjema 2, dannes mellomproduktene med formel (XB) fra en forbindelse med formel (XIV), og den nøyaktige prosess er avhengig av den avgående gruppe X.

For forbindelser med formel (XB) hvori X = arylsulfonyloksy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylsulfonyloksy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>perfluoralkylsulfonyloksy, aryloksy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>perfluoralkanoyloksy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkanoyloksy, kvaternært ammoniumC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylsulfonyloksy eller halogensulfonyloksy, kan forbindelse (XB) dannes fra forbindelsene (XIV) (hvori Q=OH og W=OH) og et passende derivatiserende middel, nærmere bestemt et passende sulfonylerende middel, så som arylsulfonylhalogenid, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylsulfonylhalogenid, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>perfluoralkylsulfonylhalogenid, arylhalogenid, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>perfluoralkanoylhalogenid, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkanoylhalogenid, kvaternært ammoniumC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylsulfonylhalogenid eller halogensulfonylhalogenid, eller et passende arylerende middel, så som arylhalogenid, eller et passende acylerende middel, så som C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>perfluoralkanoylhalogenid, eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkanoylhalogenid), respektive (fortrinnsvis halogenidsubstituenten for ovennevnte klorid), i et passende løsningsmiddel. Forbindelser med formel (XIV) (hvori Q = OH og W = OH) kan dannes fra forbindelsene (XV) (hvori P er en hydrolyserbar gruppe) via anvendelse av et hydrolyserende middel, fortrinnsvis en hydroksidbase (ideelt 2 molekvi-valenter), mer foretrukket et metallhydroksid, så som natriumhydroksid, i et passende løsningsmiddel, så som



vann. Metallet av hydroksidbasen kan være som definert ovenfor for Z (i ZOR). Dette vil også gjelde for andre reaksjoner i skjema 2 og 3 i det følgende hvor hydroksidbase/hydrolyserende middel anvendes. Hvor P er en gruppe  
5 som ikke er hydrolyserbar med hydroksid, da bør en passende avbeskyttelsesstrategi anvendes i henhold til standardisert praksis fra litteraturen.

Forbindelser med formel (XB) hvor X = klor, kan dannes fra (XIV) hvori Q = Cl og W = P (så som OEt) (dvs. formel XV)  
10 og en hydroksidbase (ideelt 1 molekvivalent), så som natriumhydroksid, fortrinnsvis i et passende løsningsmiddel, så som vann og et avbeskyttende middel.

Fortrinnsvis er det avbeskyttende middel som anvendes heri i henhold til oppfinnelsen, et hydrolyserende middel, mer  
15 foretrukket en hydroksidnukleofil, med fordel en hydroksidbase (ideelt 1 molekvivalent), så som natriumhydroksid, fortrinnsvis i et passende løsningsmiddel, så som vann.

Forbindelser med formel (XB) hvori X = diazonium, kan  
20 dannes fra (XIV) (hvori Q = NH<sub>2</sub>, W = OH) og salpetersyrling. Forbindelser med formel (XIV) (hvori Q = NH<sub>2</sub>, W = OH) kan dannes fra forbindelser med formel (XIV) (hvori Q = NH<sub>2</sub>, W = P, f.eks. OEt) og et avbeskyttende middel, så som en hydroksidbase, f.eks. natriumhydroksid, i et passende  
25 løsningsmiddel, så som vann. Mellomprodukt (XIV) (Q = NH<sub>2</sub>, W = P, f.eks. OEt) dannes fra (XV) og et ammoniumerende middel, så som ammoniakk, i et passende løsningsmiddel, så som vann.

Forbindelser med formel (XB) hvori X = diarylsulfonylamino,  
30 kan dannes fra (XIV) (hvori Q = NH<sub>2</sub>, W = OH) og et passende derivatiserende middel, fortrinnsvis et passende sulfonylerende middel, så som arylsulfonylhalogenid, fortrinnsvis arylsulfonylchlorid (ideelt minst 2 molekvivalenter) og for-

trinnsvis i nærvær av en base (ideelt 2 molekvivalenter derav), så som trietylamin, i et passende løsningsmiddel.

Forbindelser med formel (XB) hvori  $X = C_1-C_6$  (fortrinnsvis  $C_1-C_4$ ) fortrinnsvis primært eller sekundært alkoksy, kan  
5 dannes fra (XIV) (hvori  $Q = C_1-C_6$  (fortrinnsvis  $C_1-C_4$ ) primært eller sekundært alkoksy, og  $W = P$ , så som OEt) og et avbeskyttende middel (for  $P = OEt$ ), fortrinnsvis en hydroksidbase, så som natriumhydroksid, i et passende løsningsmiddel, så som vann. Forbindelser med formel (XIV)  
10 (hvori  $Q = C_1-C_6$  (fortrinnsvis  $C_1-C_4$ ) primært eller sekundært alkoksy,  $W = P$ , f.eks. OEt) kan dannes fra (XV) og et passende alkoksid, OR hvori R er  $C_1-C_6$ alkyl mer foretrukket et primært eller sekundært  $C_1-C_4$ alkyl, så som natrium-  
etoksid i et passende løsningsmiddel, så som toluen. Mest  
15 foretrukket er  $P = X$  (hvori X er et alkoksy), siden dette unngår trans-esterifisering.

Forbindelsene med formel (XV) kan dannes fra forbindelser med formel (XVI) ved omsetning med en mono-N-substituert piperazingruppe, hvori mono-substituenten  $R^{10}$  er som defi-  
20 nert tidligere heri, eventuelt i nærvær av en supplerende base (som ikke reagerer irreversibelt med sulfonylkloridgruppen), så som trietylamin, fortrinnsvis i et passende løsningsmiddel, så som toluen. "D" i forbindelsene (XV) og (XVI) er Cl eller Br. Den monosubstitueret piperazingruppe  
25 kan også være basen hvor mer enn én ekvivalent av mono-substituert piperazin er nærværende. Fortrinnsvis anvendes tilnærmelsesvis 2 ekvivalenter.

Hvor en supplerende base anvendes, reagerer den ikke med sulfonylkloridgruppen (så som et metalloksid, karbonat  
30 eller bikarbonat), eller den reagerer med sulfonylkloridgruppen på en slik måte at den holder den aktivert til nukleofilt angrep (f.eks. et tertiært amin så som trietylamin). Aminet  $NH(R^3)R^4$  kan også virke som en base, i hvilket tilfelle fortrinnsvis mer enn én ekvivalent er

nærværende, mer foretrukket tilnærmelsesvis 2 ekvivalenter (eller mer).

Forbindelsene med formel (XVI) kan dannes fra forbindelser med formel (XX) i nærvær av et klorerende eller bromerende middel, så som tionylklorid eller tionylbromid, mer foretrukket i nærvær av en halogeneringskatalysator, enda mer foretrukket tionylklorid eller tionylbromid i nærvær av dimetylformamid. Tionyl-klor/brom kan også virke som løsningsmiddel, men mer foretrukket finner reaksjonen sted i et annet passende løsningsmiddel, så som toluen. I slike tilfeller vil bare støkiometriske mengder av tionylklorid/bromid være nødvendig, fortrinnsvis minst 2 molekvivalenter, mer foretrukket minst 5 molekvivalenter.

Det er mulig å foreta firetrinnsomdannelsen av (XX) til (XB) i ett eneste komprimert trinn, uten isolering av mellomprodukt, under anvendelse av det samme løsningsmiddel gjennomgående (i det følgende kalt det "komprimerende løsningsmiddel"). Således, hvor X er en alkoksygruppe (-OR<sup>3</sup>gruppe), kan trinnene (XX) til (XB) komprimeres sammen under anvendelse av ett eneste løsningsmiddel, så som et vannublandelig inert organisk løsningsmiddel. Mer foretrukket er et hydrokarbonisk løsningsmiddel (så som toluen, xylen, anisol, klorbenzen, heksan, heptan, oktan, nonan, dekan, cykloheksan, metylcykloheksan) eller etere (så som dibutyleter, difenyleter) eller ketoner (så som metylisobutylketon, metyletylketon) eller estere (så som etylacetat, butylacetat) eller dimetylformamid. Enda mer foretrukket er et hydrokarbonløsningsmiddel (så som toluen, xylen, anisol, klorbenzen, oktan, nonan, dekan, metylcykloheksan) eller etere (så som dibutyleter, difenyleter) eller estere (så som etylacetat, butylacetat). Enda mer foretrukket er det komprimerende løsningsmiddel toluen.

Mellomproduktet med formel (XX) dannes fra en forbindelse med formel (XVII) i nærvær av et middel som vil danne en beskyttende gruppe (P) for karboksylsyren (dvs. for å danne

-COP-gruppen). Fortrinnsvis er nevnte middel et esterifiseringsmiddel for å danne en karboksylsyreester (hvori, f.eks. P vil være alkoksy, og det beskyttelsesdannende middel vil være en alkohol), så som en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>karboksylsyreester, som vil bli båret gjennom reaksjonsskjemaet og hydrolysert under basiske betingelser til karboksylsyrefunksjonen av forbindelse (XB). Mest foretrukket er esterifiseringsmiddelet etanol. Et ytterligere løsningsmiddel så som toluen kan være formålstjenlig.

- 10 Mellomproduktet med formel (XVII) dannes fra 2-hydroksynikotinsyre eller et salt derav i nærvær av et sulfonylerende middel, mer foretrukket et middel omfattende SO<sub>3</sub> (ideelt minst 1 molekvivalent SO<sub>3</sub>), for eksempel under anvendelse av SO<sub>3</sub> i et organisk løsningsmiddel (f.eks. THF, dioksan og heptan) eller et aprotisk løsningsmiddel (f.eks. nitrobenzen, nitrometan, 1,4-dioksan, diklormetan) eller en mineralsyre som løsningsmiddel (f.eks. svovelsyre) eller i en flytende karboksylsyre som løsningsmiddel (f.eks. eddiksyre) eller THF eller heptan. Enda mer foretrukket er det sulfonylerende middel oleum (SO<sub>3</sub> i svovelsyre), så som 20 tilnærmelsesvis 20% til 30% oleum.

Forbindelser med den generelle formel (IXB) dannes ved omsetning av mellomprodukter med den generelle formel (XB) med forbindelser med den generelle formel (VII), som 25 beskrevet detaljert ovenfor, i nærvær av et koblingsmiddel, så som N,N'-karbonyldiimidazol og et passende løsningsmiddel, så som etylacetat.

Fremgangsmåter ved fremstilling av forbindelser med den generelle formel (VII) er beskrevet nedenfor.

- 30 I en foretrukket utførelsesform av Skjema 2 er X en -OR<sup>3</sup>-alkoksygruppe, og således representerer Q i forbindelse (XIV) OR<sup>3</sup>. Fortrinnsvis er OR<sup>3</sup> en C<sub>1</sub> til C<sub>6</sub>alkoksygruppe, mer foretrukket en primær eller sekundær C<sub>1</sub> til C<sub>4</sub>alkoksygruppe og spesielt etoksy. Imidlertid vil for andre av-

gående grupper den generelle fremgangsmåte for Skjema 2 være anvendelig.

Denne foretrukne utførelsesform av Skjema 2 er illustrert i Skjema 3. I Skjema 3 dannes mellomproduktene med formel (XB) fra en forbindelse med formel (XIV) ved å fjerne den beskyttende gruppe P ved hjelp av et avbeskyttende middel, med fordel ved forsåpning i nærvær av en hydroksidbase, så som natriumhydroksid, fortrinnsvis i et passende løsningsmiddel, så som vann og toluen.

Mellomproduktet med formel (XIV) dannes fra en forbindelse med formel (XV) i nærvær av en passende C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoksid-nukleofil (-OR<sup>3</sup>), (så som et primært eller sekundært alkoksid), fortrinnsvis et metallalkoksid med formel ZOR<sup>3</sup>, hvori metallet (Z) er som definert ovenfor for ZOR, så som natriumetoksid, fortrinnsvis i et passende løsningsmiddel, så som toluen eller R<sup>3</sup>OH, hvori R<sup>3</sup>OH er som definert ovenfor og er fortrinnsvis etoksy. D i forbindelsene med formelene (XV) og (XVI) er Cl eller Br, mer foretrukket er D lik Cl.

Mellomproduktet med formel (XV) dannes fra en forbindelse med formel (XVI) ved omsetning med N-R<sup>10</sup>piperazin, fortrinnsvis i nærvær av en base, så som trietylamin eller et overskudd av N-R<sup>10</sup>piperazin, fortrinnsvis i et passende løsningsmiddel, så som toluen.

Mellomproduktet med formel (XVI) dannes fra en forbindelse med formel (XX) i nærvær av et klorerende eller bromerende middel som definert for det samme trinn i Skjema 2, så som tionylklorid eller bromid, fortrinnsvis tionylklorid eller bromid / dimetylformamid. Førstnevnte kan også virke som løsningsmiddel, men mer foretrukket finner reaksjonen sted i et passende annet løsningsmiddel, så som toluen. I slike tilfeller vil bare støkiometriske mengder av tionylklorid/-bromid være nødvendig, fortrinnsvis minst 2 molekvivalenter, mer foretrukket minst 5 molekvivalenter.

Mellomproduktet med formel (XX) dannes fra en forbindelse med formel (XVII) i nærvær av et middel som vil danne en beskyttende gruppe (P) for karboksylsyren (dvs. for å danne -COPgruppen), som definert tidligere heri. Fortrinnsvis er  
5 nevnte middel et esterifiseringsmiddel, for å danne en karboksylsyreester så som en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>karboksylsyreester som vil bli båret gjennom reaksjonsskjemaet og hydrolysert under basiske betingelser til karboksylsyrefunksjonen i forbindelse (XB). Mest foretrukket er esterifiserings-  
10 middelet etanol. Et ytterligere løsningsmiddel, så som toluen, kan benyttes, alt etter behov.

Mellomproduktet med formel (XVII) dannes fra 2-hydroksy-  
nikotinsyre med et sulfonylerende middel, så som 30% oleum.

Her også er det mulig å foreta firetrinnsomdannelsen av  
15 (XX) til (XB) i ett eneste komprimert trinn (som angitt ovenfor) i samme kar, uten isolering av mellomprodukt, under anvendelse av den samme løsningsmiddel (her kalt det "komprimerende"løsningsmiddel) gjennomgående. Listen over løsningsmidler beskrevet med henblikk på Skjema 2 er  
20 direkte anvendelige her. Mest foretrukket er løsnings-  
middelet toluen.

For eksempel etter dannelse av forbindelse (XVI), vil det  
overskytende klorerende/bromerende middel kunne destilleres  
azeotropisk ved den azeotropiske temperatur for nevnte  
25 middel og det komprimerende løsningsmiddel. Etter dannelse av forbindelse (XV), vil HBr/HCl-saltene (dvs. HD) som dannes kunne vaskes ut (i vandig løsningsmiddel) eller filtreres fra reaksjonskaret, og det gjenværende av det vandige løsningsmiddel (hvor det er aktuelt) fjernes  
30 azeotropisk med noe av det komprimerende løsningsmiddel. I dannelsen av forbindelse (XIV), hvis alkoksidet som anvendes til å innføre OR<sup>3</sup> er oppløst i løsningsmiddelet (så som etanol), da vil dette løsningsmiddel igjen kunne avdestilleres azeotropisk med noe av det komprimerende  
35 løsningsmiddel. Hvis fast alkoxid anvendes, da er dette

senere azeotropiske trinn ikke nødvendig. Mest foretrukket er det komprimerende løsningsmiddel for enhvert komprimert trinn i skjema 3 toluen.

Det vil være underforstått at salter av forbindelsene i Skjemaene 1 til 3 kan dannes i henhold til oppfinnelsen ved å omdanne den relevante forbindelse til et salt derav (enten *in situ* eller som et separat trinn). Også et syreaddisjonssalt av forbindelsen i formel (I) kan dannes i henhold til oppfinnelsen.

1.4. Tydeligvis, for visse forbindelser med formlene (I), (IA) eller (IB) hvori  $R^{13}$  er  $OR^3$ , kan det, ved å utnytte cycliseringen og alkoksidutbyttemetodologi beskrevet i seksjonene 1.2 og 2.1 heri, være spesielt fordelaktig å fremstille en forbindelse med formel (I), (IA) eller (IB) fra en forbindelse med den generelle formel (IXCa), hvori 2-alkoksygruppen i 5-(pyridin-3-yl)-substituenten i førstnevnte er forskjellig fra sistnevnte, direkte i en "one-pot-reaksjon". For å oppnå dette bør en alternativ alkohol ( $R^3OH$ ) anvendes, hvori alkylkjeden i  $-R^3$ gruppen i alkoholen er forskjellig fra  $-R^{3a}$ gruppen i utgangsforbindelsen med den generelle formel (IXCa). Når alkoholen som er anvendt for å tilveiebringe den alternative 2-alkoksygruppe ( $-OR^3$ ), er altfor sjelden eller dyr for å anvendes som reaksjonens løsningsmiddel, da vil det være formålstjenelig å anvende et passende alternative så som 1,4-dioksan, som reaksjonsløsningsmiddel med den nødvendige alkohol ( $R^{3a}OH$ ) nærværende i en mengde som er tilstrekkelig for å bevirke den ønskede omdannelse, normalt fra tilnærmet sesvis 1 til tilnærmet sesvis 2 molekylekvivalenter. (IXCa) og  $R^{3a}$  er som definert ovenfor.

2. I en ytterligere generelt anvendelig fremgangsmåte kan forbindelser med den generelle formel (I), (IA) eller (IB) fremstilles fra "alternative" forbindelser med den generelle formel (I), (IA) eller (IB) hvori

nevnte fremgangsmåte kan omfatte enten interkonvertering av forskjellige  $-OR^3$  grupper, interkonvertering av X og  $-OR^3$  grupper eller interkonvertering av  $-OR^3$  og  $-NR^5R^6$ -grupper, hvori X,  $R^3$  og  $NR^5R^6$  er som definert ovenfor.

5 2.1 Som nevnt tidligere, kan visse forbindelser med formlene (I), (IA) og (113) interkonverteres ved å indusere alkoksidutbytning eller forskyvning ved 2-posisjonen i 5-(pyridin-3-yl)-substituenten. Dette kan oppnås ved å behandle den passende alkohol (med formel  $R^{3a}OH$ , hvori

10  $R^{3a}$ alkylgruppen er som definert ovenfor og er forskjellig fra  $R^3$ gruppen på utgangsmaterialet (I), (IA) eller (IB), med et alkalimetallsalt av en sterisk hindret alkohol eller amin for å fremkalle det nødvendige alkoksidanion som da reagerer med substratet. Normalt, i en to-trinns prosedyre,

15 oppvarmes en blanding av fra tilnærmelesvis 1 til tilnærmelesvis 8, mer foretrukket fra tilnærmelesvis 5 til tilnærmelesvis 8, og spesielt fra tilnærmelesvis 4 til tilnærmelesvis 8 molekylekvivalenter av kalium-bis(trimetylsilyl)amid og den nødvendige alkohol (med formel

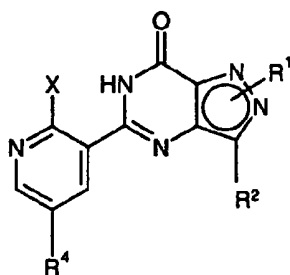
20  $R^{3a}OH$ ) som løsningsmiddel ved fra tilnærmelesvis  $80^\circ C$  til tilnærmelesvis  $100^\circ C$  i tilnærmelesvis 25 minutter til tilnærmelesvis 1 time, etterfulgt av tilsetning av forbindelsen med formel (IA) eller (IB) og oppvarming av reaksjonsblandingen ved fra tilnærmelesvis  $100^\circ C$  til

25 tilnærmelesvis  $130^\circ C$  i fra tilnærmelesvis 6 til tilnærmelesvis 24 timer. Alternativt, i en ett-trinns prosedyre, kan substratet behandles direkte, i den nødvendige alkohol som løsningsmiddel, med fra tilnærmelesvis 1,2 til tilnærmelesvis 6, fortrinnsvis fra tilnærmelesvis

30 4 til tilnærmelesvis 6 molekylekvivalenter av for eksempel kalium-bis(trimetylsilyl)amid, kalium-t-butoksid eller cesiumkarbonat ved fra tilnærmelesvis  $80^\circ C$  til tilnærmelesvis  $130^\circ C$ . Et hydroksidoppfangende middel kan være eventuelt innbefattet i slike alkoksidutbytende reaksjoner.



2.2 Alternativt kan visse forbindelser med den generelle formel (I), (IA) eller (IB), hvori  $R^{13}$  er  $-OR^3$ , oppnås fra forbindelser med den generelle formel (XXX):



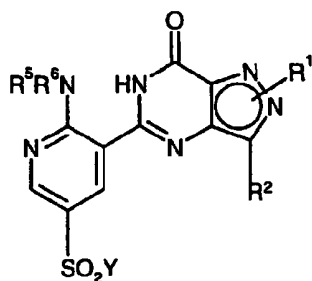
(XXX)

5 hvori  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  er som definert tidligere heri, og hvori X er noe andre enn  $-OR^3$ , ved omsetning i nærvær av  $-OR^3$ -eventuelt i nærvær av et hydroksidopppfangende middel, som definert ovenfor.

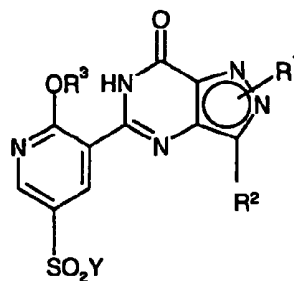
2.3 I en enn ytterligere alternativ syntese kan forbindelser med den generelle formel (I), (IA) eller (IB), hvori  $R^{13}$  er  $NR^5R^6$ , genereres direkte fra en forbindelse med den generelle formel (I) hvori  $R^{13} = OR^3$ . Når  $R^{11}$  er  $OR^1$ , kan substratet behandles med et overskudd av  $R^5R^6NH$ , eller et passende syreaddisjonssalt derav, i nærvær av et overskudd av en ikke-nukleofil base, så som et sterisk hindret amin eller en passende uorganisk base i et passende løsningsmiddel. Normalt anvendes  $R^5R^6NH$  som den frie base med tilnærmelsesvis et 3-foldig overskudd (i forhold til substratet) av kalium-bis(trimetylsilyl)-amid (KHMDS) i dimetylformamid (DMF) som løsningsmiddel ved tilnærmelsesvis  $100^\circ C$ . Alternativt kan et overskudd av  $R^5R^6NH$  anvendes som løsningsmiddel, og reaksjonen kan utføres i nærvær av tilnærmelsesvis et 50% overskudd av kobber(II)sulfat ved opp til tilbakeløpstemperaturen for reaksjonsmediet. Hvor den ønskede aminosubstituent på forbindelsen med formel (I), (IA) eller (113) er  $-NR^5R^6$ , og én av enten  $R^5$  eller  $R^6$  er H, da kan utbytningsreaksjonen utføres ved å koke under tilbakeløp med det

passende amin og kobber(II)sulfat-penta- eller hepta-  
 hydrat eller vannfritt kobber(II)sulfat eller KHDMS i  
 DMF. Normalt, for å utbytte OR<sup>3</sup>gruppen for alternative  
 aminer med formel NHR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, så som forbindelser hvori R<sup>5</sup>  
 5 eller R<sup>6</sup> velges fra alifatiske eller cycliske aminer,  
 eventuelt inklusive oksygen (f.eks. morfolin), da ut-  
 føres reaksjonen fortrinnsvis ved å behandle med det  
 passende amin og tilnærmedesvis 3 ekvivalenter av  
 kalium-bis(trimetylsilyl)amid i DMF i tilnærmedesvis 18  
 10 timer ved 100°C.

3. I en enn ytterligere alternativ fremgangsmåte kan  
 en forbindelse med den generelle formel (I) fremstilles  
 fra en forbindelse med de generelle formler (IIA) eller  
 (IIC) respektive:



(IIA)

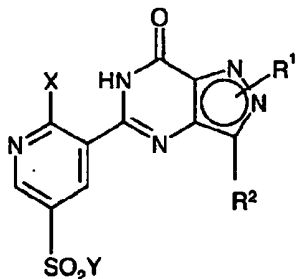


(IIC)

15

hvori Y er halogen, fortrinnsvis klor, og R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>  
 og R<sup>6</sup> er som tidligere definert for formlene (IXA) og  
 (IXC), ved en omsetning med en 4-R<sup>10</sup>-piperazinyl-  
 forbindelse som beskrevet for fremstilling av for-  
 20 bindelser med formel (XA) og (XB) fra forbindelser med  
 formel (VIIIA) og (VIIIB) respektive.

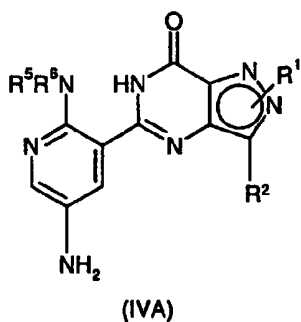
Alternativt kan en forbindelse med den generelle formel  
 (I), (IA) eller (IB) fremstilles fra en forbindelse med  
 den generelle formel (IIB):



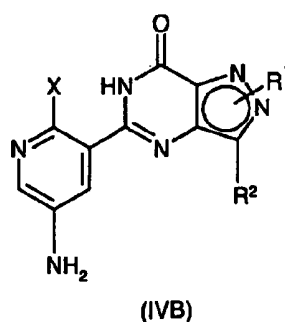
(IIB)

hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  og X er som tidligere definert heri, via reaksjon med en 4- $R^{10}$ -piperazinyloforbindelse etterfulgt av en eventuell utbyttingsreaksjon i nærvær av et  
 5 hydroksidoppfangende middel og  $-OR^3$ - som beskrevet detaljert ovenfor for fremstilling av forbindelse (I) fra forbindelse (IXB) eller (XXX).

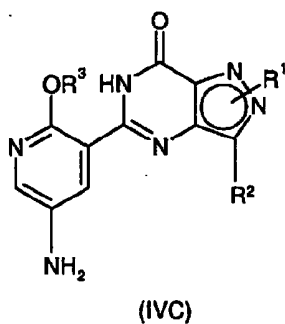
3.1 En forbindelse med de generelle formler (IIA) eller (IIB) eller (IIC) kan fremstilles fra en forbindelse med den generelle formel (IVA) eller (IVB) eller (IVC)  
 10 respektive:



(IVA)



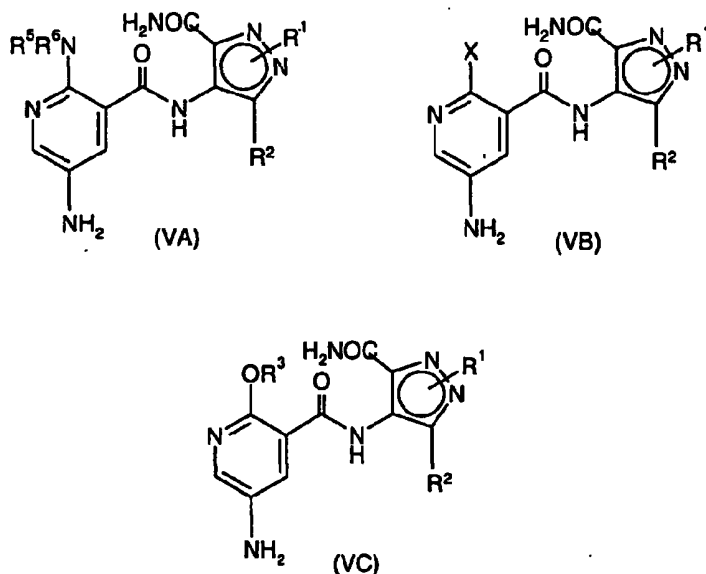
(IVB)



(IVC)

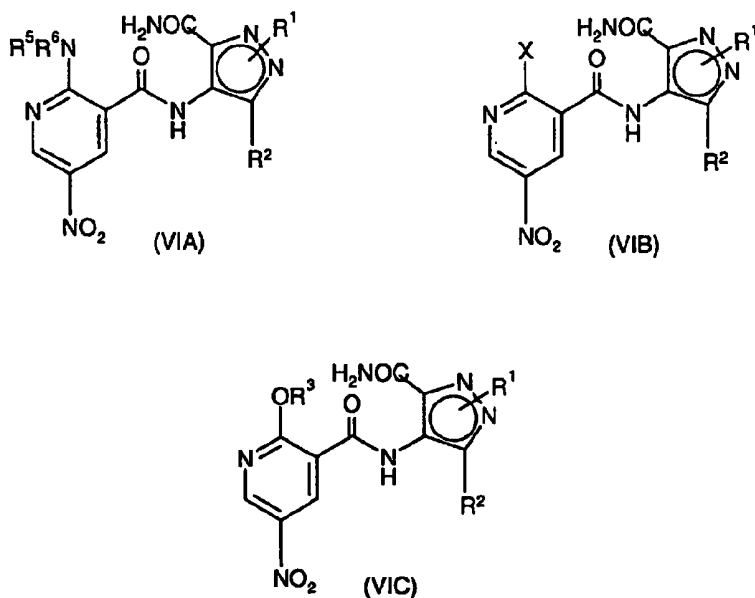
hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  og X er som definert tidligere heri, ved anvendelse av kjente metoder for å omdanne amino til en  $SO_2Y$ gruppe hvor Y er også som tidligere definert for formlene (IIA), (IIB) og (IIC). Slike reaksjoner er tidligere beskrevet for fremstilling av forbindelser med de generelle formler (VIII A) og (VIII B) fra forbindelser med de generelle formler (XIA) og (XIB) respektive.

En forbindelse med den generelle formel (IVA) eller (IVB) eller (IVC) kan fremstilles ved cyclisering av en forbindelse med den generelle formel (VA) eller (VB) eller (VC) respektive:



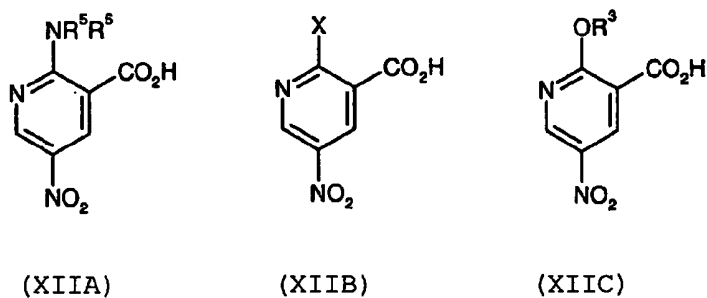
hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  og X er som tidligere definert heri, og hvor betingelsene for cyclisering er analoge med hva som er tidligere beskrevet for cyclisering av forbindelsene med de generelle formler (IXA), (IXB) eller (IXC).

En forbindelse med formel (VA) eller (VB) eller (VC) kan fremstilles ved reduksjon av en forbindelse med formel (VIA) eller (VIB) eller (IVC) respektive:



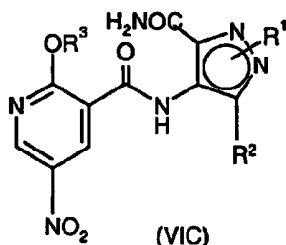
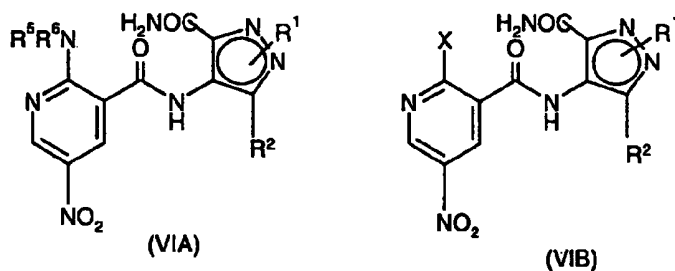
hvori  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  og  $\text{X}$  er som tidligere definert for  
 forbindelser med de generelle formler (VA), (VB) og  
 (VC), ved konvensjonelle katalytiske eller katalyseover-  
 5 førende hydrogeneringsprosedyrer, som tidligere detal-  
 jert beskrevet for fremstilling av forbindelser med de  
 generelle formler (XIA) eller (XIB) fra forbindelser med  
 de generelle formler (XIIA) eller (XIIB) respektive.

En forbindelse med formel (VIA), (VIB) eller (VIC) kan  
 10 fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel  
 (VII) som definert tidligere heri, med en forbindelse  
 med formel (XIIA) eller (XIIB) eller (XIIC) respektive:



hvor  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  og  $X$  er som tidligere definert for forbindelser med de generelle formler (VIA) eller (VIB) eller (VIC). Dessuten, som tidligere detaljert beskrevet, er en konvensjonell aminbeskyttende gruppestrategi foretrukket for (XIIA) når  $NR^5R^6$  er en primær eller sekundær aminogruppe. Koblingsreaksjonen er analog med omsetningene av (VII) med forbindelsene med de generelle formler (XA) eller (X13) eller (XC), som allerede beskrevet heri.

3.2 En forbindelse med de generelle formler (IIA) eller (IIB) eller (IIC) kan fremstilles fra en forbindelse med formel (IVA) eller (IVB) eller (IVC), respektive, som beskrevet ovenfor hvori nevnte forbindelse med de generelle formler (IVA) eller (IVB) eller (IVC) kan fremstilles ved direkte cyclisering av en forbindelse med den generelle formel (VIA) eller (VIB) eller (VIC) respektive:



hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  og  $X$  er som tidligere beskrevet heri, og hvori betingelsene for nevnte direkte cyclisering er analoge med den tidligere beskrevne cyclisering for forbindelser med de generelle formler

(IXA) eller (IXB) eller (IXC), og hvori nevnte  
cyklisering etterfølges av reduksjon av de resulterende  
intermediære forbindelser i henhold til metodene  
tidligere beskrevet detaljert heri for å tilveiebringe  
5 forbindelser med de generelle formler (IVA) eller (IVB)  
eller (IVC) fra forbindelser med de generelle formler (VA)  
eller (VB) eller (VC).

Forbindelser med den generelle formel (XIIC) hvori X er Cl,  
kan fremstilles fra 2-hydroksynikotinsyre via nitrering  
10 etterfulgt av esterifisering, deretter klorering av den på  
passende måte beskyttede nikotinsyre og påfølgende ester-  
hydrolyse.

Forbindelser med den generelle formel (XIIIC) (dvs. for-  
bindelser med den generelle formel (XIIIB hvori X er  $-OR^3$ ),  
15 kan fremstilles analogt med metodene detaljert beskrevet  
tidligere heri.

4. En ytterligere, generelt anvendelig, syntetisk  
reaksjonsvei til forbindelser med den generelle formel (I),  
(IA) eller (IB) involverer innlemmelse av  $R^1$ -substituenten  
20 i det avsluttende trinn av syntesen. Således kan en forbin-  
delse med den generelle formel (I), (IA) eller (IB) frem-  
stilles ved alkylering av en forbindelse med formel ( $I^a$ ),  
( $IA^a$ ) eller ( $IB^a$ ) hvori  $R^1$  er hydrogen, og  $R^2$ ,  $R^{13}$  og  $R^4$  er  
som tidligere definert for formlene (I), (IA) og (IB),  
25 under anvendelse av en eller flere av en overflod av  
velkjente metoder, så som:

(i) omsetning med en forbindelse med formel  $R^1J$ , hvori  $R^1$   
er som tidligere definert for forbindelser med de  
generelle formler (I), (IA) og (IB), og J er en pas-  
30 sende avgående gruppe, f.eks. halogen (fortrinnsvis  
klor, brom eller jod),  $C_1$ - $C_4$ alkansulfonyloksy, tri-  
fluormetansulfonyloksy eller arylsulfonyloksy (så som  
benzensulfonyloksy eller p-toluensulfonyloksy), i nær-  
vær av en passende base, eventuelt i nærvær av

natriumjodid eller kaliumjodid, ved fra tilnærmelsesvis  $-70^{\circ}\text{C}$  til tilnærmelsesvis  $100^{\circ}\text{C}$ . Fortrinnsvis utføres alkyleringen ved fra tilnærmelsesvis romstemperatur til tilnærmelsesvis  $120^{\circ}\text{C}$ . Passende baseløsningsmiddelkombinasjoner kan velges fra:

- 5
- (a) natrium-, kalium- eller cesiumkarbonat, natrium- eller kaliumbikarbonat eller et tertiært amin, så som trietylamin eller pyridin, sammen med en  $\text{C}_1$  til  $\text{C}_4$ alkanol, 1,2-dimetoksyetan, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, acetonitril, pyridin, N,N-dimetylformamid eller N,N-dimetylacetamid;
- 10
- (b) natrium- eller kaliumhydroksid eller et natrium- eller kalium- $\text{C}_1$  til  $\text{C}_4$ alkoksid, sammen med en  $\text{C}_1$  til  $\text{C}_4$ alkanol, vann eller blandinger derav;
- 15
- (c) litium-, natrium- eller kaliumhydrid, litium-, natrium- eller kalium-bis(trimetylsilyl)amid, litiumdiisopropylamid eller butyllitium, sammen med toluen, eter, 1,2-dimetoksyetan, tetrahydrofuran eller 1,4-dioksan; eller
- 20
- (d) under faseoverførende katalysebetingelser, et tetraalkylammoniumhalogenid eller -hydroksid, sammen med en blanding av en vandig løsning av natrium- eller kaliumhydroksid og diklormetan, 1,2-diklorethan eller kloroform;

25

Normalt tilsettes enten tilnærmelsesvis et 10% overskudd av natriumhydrid til en løsning av substratet i et passende løsningsmiddel, f.eks. anvendes vannfritt tetrahydrofuran eller cesiumkarbonat i dimetylformamid (DMF), og det resulterende anion behandles med tilnærmelsesvis et 10% overskudd av den nødvendige  $\text{R}^1\text{J}$ .

30

- (ii) omsetning med en forbindelse med formel  $\text{R}^1\text{OH}$ , hvori  $\text{R}^1$  er som tidligere definert for forbindelser med de



generelle formler (I), (IA) og (IB), under anvendelse av klassisk Mitsunobu-metodologi. Typiske reaksjonsbetingelser involverer å behandle substratet med alkanolen i nærvær av et triarylfosfin og et  
5 di(C<sub>1</sub> til C<sub>4</sub>)alkylazodikarboksyilat, i et passende løsningsmiddel, så som tetrahydrofuran eller 1,4-dioksan, ved fra tilnærmedesvis -5°C til tilnærmedesvis romstemperatur.

(iii) omsetning med en forbindelse med formel R<sup>1</sup>M, hvori R<sup>1</sup> representerer eventuelt substituert fenyl, 10 Het<sup>2</sup>, Het<sup>3</sup> eller Het<sup>4</sup>, og hvori nevnte Het-grupper er enten aromatiske eller partielt umettet ved C-atomet som er bundet til M, og hvori M representerer et eventuelt substituert metall eller en borgruppe hvori 15 nevnte metall eller borgruppe er egnet for krysskoblingsreaksjoner (av metall- eller borforbindelser), for eksempel et dihydroksyboran, i nærvær av et passende katalysatorsystem (f.eks. kobber(II)-acetat) eller under såkalte "Goldberg"-betingelser. 20 Slik krysskobling utføres fortrinnsvis i nærvær av en passende base (f.eks. pyridin), og et tørkemiddel, normalt 4Å-molekylsikt, i et passende løsningsmiddel, så som diklormetan eller N-metylpyrrolidin, og eventuelt under mikrobølge- 25 bestråling.

(iv) omsetning med en forbindelse med formel R<sup>1</sup>E, hvor E er halogen, fortrinnsvis brom, under betingelser som er egnet for krysskobling av halogenerte forbindelser, hvori R<sup>1</sup> er som definert i (iii). En slik reaksjon 30 utføres vanligvis i nærvær av et passende katalysatorsystem (f.eks. palladiumkatalysator), i nærvær av en passende base, så som for eksempel natrium-*t*-butoksid, i et passende løsningsmiddel, så som toluen, med oppvarming, normalt ved tilnærmedesvis 70°C.

4.1 Således kan en forbindelse med den generelle formel ( $I^a$ ), ( $IA^a$ ) eller ( $IB^a$ ), hvori  $R^1$  er hydrogen, og  $R^2$ ,  $R^{13}$  og  $R^4$  er som tidligere definert for forbindelser med de generelle formler (I), (IA) eller (IB), oppnås fra en forbindelse med formel ( $IXA^a$ ) eller ( $IXB^a$ ) eller ( $IXC^a$ ) respektive, hvori  $R^1$  er hydrogen, og  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  og  $R^4$  og X er som tidligere definert for formlene (IXA), (IXB) eller (IXC), under de samme betingelser som anvendt for omdannelsen av en forbindelse med den generelle formel (IXA), (IXB) eller (IXC) til en forbindelse med den generelle formel (I), (IA) eller (IB) respektive, når  $R^1$  er noe annet enn hydrogen, etterfulgt av surgjøring av reaksjonsblandingen til en pH på tilnærmelesesvis 6.

4.2 I en ytterligere alternativ, generelt anvendelig syntese kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilles ved cyclisering av forbindelser med de generelle formler (IXA), (IXB) eller (IXC), hvori nevnte forbindelser med de generelle formler (IXA), (IXB) eller (IXC) oppnås fra forbindelser med de generelle formler ( $IXA^a$ ), ( $IXB^a$ ) eller ( $IXC^a$ ), hvori  $R^1$  er hydrogen, og  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  og  $R^4$  er som tidligere definert heri, under anvendelse av en eller flere av en overflod av velkjente metoder som er detaljert beskrevet ovenfor for omdannelse av forbindelser med de generelle formler ( $I^a$ ), ( $IA^a$ ) og ( $IB^a$ ) til forbindelser med de generelle formler (I), (IA) og (IB). Enhver av de tidligere detaljert beskrevne metoder for slik generell omdannelse kan anvendes. Foretrukne betingelser for slik omdannelse anvender enten fra tilnærmelesesvis 1,0 til 1,3 ekvivalenter av natriumhydrid i tetrahydrofuranløsningsmiddel ved fra tilnærmelesesvis  $-78^\circ$  til tilnærmelesesvis romstemperatur og fra tilnærmelesesvis 1,1 til tilnærmelesesvis 2,3 ekvivalenter av alkylringsmiddel ved fra tilnærmelesesvis  $60^\circ\text{C}$  til tilnærmelesesvis  $70^\circ\text{C}$ , eller fra tilnærmelesesvis 2,2 ekvivalenter av cesiumkarbonat som base i dimetylformamid som

løsningsmiddel og tilnærmedesvis 1,1 ekvivalent av alkyleringsmiddel ved tilnærmedesvis 60°C.

5. I en enn ytterligere alternativ syntese kan forbindelser med den generelle formel (I), (IA) eller (IB) oppnås fra forbindelser med den generelle formel (I) hvori  $R^{10}$  er H, via en passende alkyleringsreaksjon så som for eksempel med et alkylhalogenid og en passende base, f.eks. cesiumkarbonat og metylklorid.

I en foretrukket fremgangsmåte ved fremstilling av forbindelsene i henhold til foreliggende oppfinnelse fremstilles forbindelser med den generelle formel (VIIB) fra forbindelser med den generelle formel (XIIIIB) i henhold til fremgangsmåten som er detaljert beskrevet i Preparatene 96(a) til (h). Disse forbindelser med den generelle formel (VIIB) kobles med forbindelser med den generelle formel (XC) i henhold til fremgangsmåten som er detaljert beskrevet i Preparatene 29 og 96(i) for å tilveiebringe en forbindelse med den generelle formel (IXC), hvori nevnte forbindelse med den generelle formel (IXC) fremstilles i henhold til fremgangsmåten som er detaljert beskrevet i Preparat 95. Forbindelsen i den generelle formel (IXC) cycliseres da fortrinnsvis under basiske betingelser i henhold til fremgangsmåten som er detaljert beskrevet i Eksempelene 8 og 102 for å danne forbindelser med den generelle formel (113) hvori  $R^{13}$  er  $OR^3$ .

4-Aminopyrazol-5-karboksamidene med de generelle formler (VII), (VIIA) og (VIIB), pyrazolene med den generelle formel (XIII), karboksylsyrene med formlene (XA), (XB), (XIIA), (XIIB), (XIIC), (VIIA), (VIIB), (VIIC) og (X), eller forbindelsene med den generelle formel  $R^1J$  og  $R^1E$ , når de er hverken kommersielt tilgjengelige eller beskrevet i det følgende, kan oppnås enten analogt med fremgangsmåtene beskrevet i Preparat-

kapittelet eller ved konvensjonelle synteseprosedyrer, i henhold til vanlige lærebøker i organisk kjemi eller tidligere litteratur, fra lett tilgjengelige utgangsmaterialer under anvendelse av passende reagenser og reaksjonsbetingelser.

Dessuten vil personer med utdanning innen faget være oppmerksom på variasjoner av, og alternativer til, de fremgangsmåter som er beskrevet nedenfor i Eksemplene og Preparatene som gjør det mulig å oppnå forbindelsene definert ved formlene (I), (IA) eller (IB).

De farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter av forbindelsene med formlene (I), (IA) eller (IB) som inneholder et basisk senter, kan også fremstilles på konvensjonell måte. Som en illustrasjon kan syreaddisjonssalter av forbindelser med formel (I) (nærmere bestemt IA og IB) dannes ved å omsette en forbindelse med formel (I) med en ekvimolar eller overskytende mengde av en passende syre, enten ublandet eller i et passende løsningsmiddel. Saltet kan da utfelles av løsningen og isoleres ved filtrering, eller reaksjonens løsningsmiddel kan fjernes ved konvensjonelle midler, så som ved inndampning under vakuum. Typiske salter som kan anvendes i skjemaene 1 til 3, er angitt i PCT/IB99/00519. Eksempler på salter av forbindelsene IA og IB er *p*-toluensulfonat, benzensulfonat, kamfersulfonat og etansulfonat, respektive.

Farmasøytisk akseptable baseaddisjonssalter kan oppnås på analog måte ved å behandle en løsning av en forbindelse med formel (I), (IA) eller (IB) med en passende base. Begge typer av salt kan dannes eller interkonverteres under anvendelse av ionebytterharpiks-teknikker.

Foreliggende oppfinnelse omfatter også alle passende isotopiske variasjoner av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav. En isotopisk variasjon av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk

akseptabelt salt derav er definert som en isotop hvori minst ett atom er erstattet med et atom med det samme atomtall, men en atomvekt som er forskjellig fra atomvekten man vanligvis finner i naturen. Eksempler på isotoper som kan være innlemmet i forbindelser med formel (I) og farmasøytisk akseptable salter derav, omfatter isotoper av hydrogen, karbon, nitrogen, oksygen, fosfor, svovel, fluor og klor, så som  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  og  $^{36}\text{Cl}$ , respektive. Visse isotoper variasjoner av forbindelsene med formel (I) og farmasøytisk akseptable salter derav, for eksempel de hvori en radioaktiv isotop så som  $^3\text{H}$  eller  $^{14}\text{C}$  er innlemmet, er nyttige i vevs-distribusjonsstudier av medisiner og/eller substrat. Tritium-, dvs.  $^3\text{H}$ , og karbon-14-, dvs.  $^{14}\text{C}$ , isotoper er spesielt foretrukne, fordi de er lett å preparere og påvise. Videre kan substitusjon med isotoper, så som deuterium, dvs.  $^2\text{H}$ , gi visse terapeutiske fordeler på grunn av større metabolisk stabilitet, for eksempel øket halveringstid *in vivo* eller reduserte dosekrav og kan således være foretrukket i noen tilfeller. Isotoper variasjoner av forbindelsene med formel (I) og farmasøytisk akseptable salter derav ifølge denne oppfinnelse kan generelt fremstilles ved konvensjonelle prosedyrer, så som ved de illustrerende metoder eller ved fremstillingene beskrevet i Eksemplene og Preparatene i det følgende under anvendelse av passende isotoper variasjoner av passende reagenser.

Det vil være åpenbart for personer med utdanning innen faget at visse beskyttede derivativer av forbindelsene med formlene (I), (IA) eller (IB), som kan fremstilles før et avsluttende avbeskyttelsesstadium, ikke kan inneha farmakologisk aktivitet som sådanne, men kan, i visse tilfeller, administreres oralt eller parenteralt og deretter metaboliseres i kroppen for å danne forbindelsene ifølge oppfinnelsen som er farmakologisk aktive. Slike derivater kan derfor beskrives som "medisinførlopere". Videre kan visse forbindelser med formlene

(I), (IA) eller (IB) virke som medisinformløpere for andre forbindelser med formlene (I), (IA) eller (IB).

- Passende beskyttende grupper for anvendelse i henhold til oppfinnelsen er å finne i "Protecting Groups" redigert av P.J. Kocienski, Thieme, New York, 1994 - se spesielt kapittel 4, side 118-154 vedrørende karboksybeskyttende grupper; og "Protective Groups in Organic Synthesis" 2nd edition, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley -Interscience (1991)- se spesielt kapittel 5 vedrørende karboksybeskyttende grupper. Eksempler på passende medisinformløpere for forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er beskrevet i Drugs of Today, Volume 19, Number 9, 1983, s. 499 - 538 og i Topics in Chemistry, Chapter 31, s. 306 - 316.
- De biologiske aktiviteter av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse ble bestemt ved hjelp av følgende testmetoder.

#### Fosfodiesterase(PDE)-hemmende aktivitet

- Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er kraftige og selektive cGMP PDE5-inhibitorer. PDE-inhibitoriske aktiviteter *in vitro* mot cykliske guanosin-3',5'-monofosfat(cGMP)- og cykliske adenosin-3',5'-monofosfat(cAMP)-fosfodiesteraser ble bestemt ved måling av deres IC<sub>50</sub>-verdier (konsentrasjonen av forbindelsen som er nødvendig for 50% inhibisjon av enzymaktiviteten).

- De nødvendige PDE-enzymmer ble isolert fra mange forskjellige kilder, inklusive human corpus cavernosum, blodplater fra mennesker og kaniner, hjerteventrikkel fra mennesker, skjelettmuskel fra mennesker og bovin retina, i alt vesentlig ved metoden beskrevet av W.J. Thompson og M.M. Appleman (Biochem., 1971, 10, 311). Spesielt ble det cGMP-spesifikke PDE (PDE5) og det cGMP-inhiberte cAMP PDE (PDE3) oppnådd fra human corpus cavernosum-vev, humane blodplater eller

kaninblodplater; det cGMP-stimulerte PDE (PDE2) ble oppnådd fra human corpus cavernosum; det kalsium/calmodulin (Ca/CAM)-avhengige PDE (PDE1) fra human hjerteventrikkel; det cAMP-spesifikke PDE (PDE4) fra human skjelettmuskel; og 5 fotoseptoren PDE (PDE6) fra bovin retina. Fosfodiesterasene 7-11 ble fremstilt fra full-lengdede humane rekombinante kloner transfektert i SF9-celler.

Assays ble utført enten under anvendelse av en modifikasjon av "batch"-metoden beskrevet av W.J. Thompson et al. 10 (Biochem., 1979, 18, 5228) eller under anvendelse av et scintillasjonsproksimitets-assay for direkte påvisning av AMP/GMP under anvendelse av en modifikasjon av protokollen beskrevet av Amersham plc under produktkoden TRKQ7090/7100. I korthet ble virkningen av PDE-inhibitorer undersøkt ved å 15 analysere en fast mengde av enzym i nærvær av varierende inhibitor-konsentrasjoner og lavt substrat, (cGMP eller cAMP i et 3:1-forhold umerket til [<sup>3</sup>H]-merket ved en kons ~1/3  $K_m$ ) så at  $IC_{50} \approx K_j$ . Det endelige analysevolum ble fylt opp til 100  $\mu$ l med assay-buffer [20 mM Tris-HCl pH 7,4, 5 mM 20  $MgCl_2$ , 1 mg/ml bovint serumalbumin]. Reaksjonene ble initiert med enzym, inkubert i 30-60 min ved 30°C for å tilveiebringe <30% substratomsetning og avsluttet med 50  $\mu$ l yttriomsilikate-SPA-kuler (inneholdende 3 mM av det umerkede cykliske nukleotid for henholdsvis PDE'ene 9 og 25 11). Platene ble forseglet på nytt og rystet i 20 min, hvoretter kulene fikk sette seg i 30 min i mørket og deretter talt på en TopCount-plateavleser (Packard, Meriden, CT) Radioaktivitetsenheter ble omregnet til % aktivitet av en uinhibert kontroll (100%), grafisk fremstilt mot inhibitor-konsentrasjonen og inhibitorens  $IC_{50}$ -verdier oppnådd under anvendelse av "Fit Curve" Microsoft Excel-ekstensjonen. Resultatene fra disse tester viser at forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er potente og selektive inhibitorer av cGMP-spesifikk PDE5. 30

35 Foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse, så som forbindelsene i Eksemplene 3 - 12, 14 - 17, 19, 21 -

30, 32, 33, 35 - 46, 48 - 59, 61, 62, 65 - 75, 77, 79 - 102 har  $IC_{50}$ -verdier på mindre enn tilnærmelesvis 10nM for PDE5-enzymet. Mer foretrukne forbindelser, så som forbindelsene i Eksemplene 3 - 12, 14, 15, 17, 23 - 30, 32, 33, 5 35 - 46, 48, 50 - 59, 61, 62, 65, 69 - 74, 79 - 102 har  $IC_{50}$ -verdier på mindre enn tilnærmelesvis 5nM for PDE5-enzymet. Spesielt foretrukne forbindelser, så som forbindelsene i Eksemplene 4 - 10, 15, 17, 23 - 28, 30, 32, 33, 35 - 42, 44, 45, 46, 50, 52 - 56, 58, 59, 61, 62, 65, 69 - 10 74, 79 - 93, 96, 98 - 102 har  $IC_{50}$ -verdier på mindre enn tilnærmelesvis 2nM for PDE5-enzymet.

Spesielt foretrukket heri er forbindelser som har en  $IC_{50}$ -verdi på mindre enn tilnærmelesvis 10, mer foretrukket mindre enn tilnærmelesvis 5, og mest foretrukket mindre 15 enn tilnærmelesvis 2nM for PDE5-enzymet i kombinasjon med en selektivitet på mer enn 10-foldig, mer foretrukket på mer enn 50-foldig, mer foretrukket på mer enn 100-foldig og spesielt på mer enn 200-foldig selektivitet for PDE5-enzymet i forhold til PDE6-enzymet.

## 20 Funksjonell aktivitet

Denne ble fastsatt *in vitro* ved å bestemme kapasiteten for en forbindelse ifølge oppfinnelsen til å forsterke natriumnitroprussid-indusert relaksasjon av forhåndskontraherte 25 striper av corpus cavernosum-vev fra kaniner, som beskrevet av S.A. Ballard et al. (Brit. J. Pharmacol., 1996, 118 (suppl.), abstract 153P).

### Aktivitet *in vivo*

Forbindelsene ble utprøvet i bedøvede hunder for å bestemme deres evne, etter i.v.-administrasjon, til å forsterke 30 trykkstigningene i corpora cavernosa i penis indusert ved intracavernosal injeksjon av natriumnitroprussid, under anvendelse av en metode basert på metoden beskrevet av Trigo-Rocha et al. (Neurourol. og Urodyn., 1994, 13, 71).



Forbindelsene med formlene (I), (IA) eller (I B), deres farmasøytisk akseptable salter og farmasøytisk akseptable solvater av forbindelsene eller saltene kan administreres alene, men i humanterapi vil de generelt administreres i blanding med et passende farmasøytisk eksipiens som fortynningsmiddel eller bærer valgt med hensyn til den tiltenkte administrasjonsrute og normal farmasøytisk praksis. For eksempel kan forbindelsene med formlene (I), (IA) eller (IB), eller salter eller solvater derav, administreres oralt, bukkalt eller sublingvalt i form av tabletter, kapsler (inklusive bløtgelkapsler), ovuler, eleksirer, løsninger eller suspensjoner, som kan inneholde aroma- eller farvestoffer, for øyeblikkelig, forsinket, modifisert eller regulert frigivelse, så som forlengede, duale eller pulsvise avleveringsanordninger. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også administreres via intracavernosal injeksjon. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også administreres via hurtigdispergerende eller hurtigopløsende doseringsformer eller i form av en høyenergi-dispersjon eller som belagte partikler. Passende farmasøytiske formuleringer av forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan være i belagt eller ubelagt form, etter ønske.

Slike tabletter kan inneholde eksipienser så som mikrokrystallinsk cellulose, laktose, natriumcitrat, kalsiumkarbonat, tobasisk kalsiumfosfat, glysin og stivelse (fortrinnsvis mais-, potet- eller tapiokastivelse), disintegrerende midler, så som natriumstivelseglykollat, croscarmellose-natrium og visse komplekse silikater, og granulasjonsbindere, så som polyvinylpyrrolidon, hydroksypropylmetylcellulose (HPMC), hydroksypropylcellulose (HPC), sukrose, gelatin og akasie. I tillegg kan smøremidler, så som magnesiumstearat, stearinsyre, glycerylbehenat og talkum være innbefattet.

Faste sammensetninger av en lignende type kan også anvendes som fyllstoffer i gelatinkapsler. Foretrukne eksipienser i denne henseende omfatter laktose, stivelse, en cellulose,

melkesukker eller høymolekylære polyetylenglykoler. For vandige suspensjoner og/eller eleksirer kan forbindelsene med formel (I), (IA) eller (IB) kombineres med forskjellige søtnings- og aromastoffer, koloreringmaterialer eller farvestoffer, med emulgerende og/eller suspenderende midler og med fortynningsmidler, så som vann, etanol, propylenglykol og glycerin og kombinasjoner derav.

Modifisert frigivende og støtvis frigivende doseringsformer kan inneholde eksipienser så som de som er detaljert beskrevet for umiddelbar frigivende doseringsformer sammen med ytterligere eksipienser som virker som modifierende middel for frigivelseshastigheten, og disse belegges på og/eller innbefattes i hoveddelen av anordningen. Modifiserende midler for frigivelseshastigheten omfatter, men er ikke utelukkende begrenset til, hydroksypropylmetylcellulose, metylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose, etylcellulose, celluloseacetat, polyetylenoksid, Xantangummi, Carbomer, ammoniummetakrylat-kopolymer, hydrogenert ricinusolje, karnaubavoks, parafinvoks, celluloseacetatftalat, hydroksypropylmetylcelluloseftalat, metakrylsyre-kopolymer og blandinger derav. Modifisert frigivende og støtvis frigivende doseringsformer kan inneholde en eller en kombinasjon av frigivelseshastighetsmodifiserende eksipienser. Frigivelseshastighetsmodifiserende eksipienser kan være nærværende både inne i doseringsformen, dvs. inne i matriksen, og/eller på doseringsformen, dvs. på overflaten eller belegget.

Hurtig dispergerende eller oppløsende doseringsformuleringer (FDDF'er) kan inneholde følgende ingredienser: aspartam, acesulfam-kalium, sitronsyre, croscarmellose-natrium, crospovidon, diaskorbinsyre, etylakrylat, etylcellulose, gelatin, hydroksypropylmetylcellulose, magnesiumstearat, mannitol, metylmetakrylat, peppermyntesmak, polyetylenglykol, røksilika, silisiumdioksid, natriumstivelse-glykolat, natriumstearylfulmarat, sorbitol, xylitol. Uttrykkene dispergerende eller oppløsende som er

anvendt heri for å beskrive FDDF'er, er avhengig av oppløseligheten av det anvendte medikament, dvs. hvor medikamentet er uløselig, kan en hurtig dispergerende doseringsform fremstilles, og hvor medikamentet er løselig, kan en hurtig oppløsende doseringsform fremstilles.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også administreres parenteralt, for eksempel intracavernøst, intravenøst, intra-arterielt, intraperitonealt, intratekalt, intravenotrikulært, intrauretralt, intrasternalt, intrakranielt, intramuskulært eller subkutant, eller de kan administreres ved infusjon eller nåleinjeksjonsteknikk. For slik parenteral administrasjon anvendes de best i form av en steril vandig løsning som kan inneholde andre substanser, for eksempel nok salter eller glukose til å gjøre løsningen isotonisk med blodet. De vandige løsninger bør være bufret på passende måte (fortrinnsvis til en pH på fra 3 til 9), hvis nødvendig. Fremstillingen av passende parenterale formuleringer under sterile tilstander er enkel ved hjelp av normale farmasøytiske teknikker som er velkjent for personer med utdannelse innen faget.

For oral og parenteral administrasjon til mennesker vil det daglige dosenivå av forbindelsene med formel (I), (IA) eller (IB), eller salter eller solvater derav, vanligvis være fra 10 til 500 mg (i enkelvis eller oppdelte doser).

Således kan for eksempel tabletter eller kapsler av forbindelsene med formlene (I), (IA) eller (IB), eller salter eller solvater derav, inneholde fra 5 mg til 250 mg aktiv forbindelse for administrasjon enkeltvis eller to eller flere ganger, alt etter behov. Legen vil i hvert enkelt tilfelle bestemme den riktige dosering som vil være mest passende for enkelt pasient, og den vil variere med alderen, vekten og responsen hos den enkelte pasient. Ovennevnte doseringer er eksempler på gjennomsnittstilfellet. Det kan naturligvis være særskilte tilfeller hvor høyere eller lavere doseringsområder er påkrevet, og

slike er innenfor omfanget av denne oppfinnelse. Den fag-  
 lærte person vil også forstå at i behandlingen av visse  
 tilstander (inklusive MED og FSD), kan forbindelsene ifølge  
 oppfinnelsen tas som én eneste dose på "som nødvendig"-  
 5 basis (dvs. alt etter behov eller ønske).

Eksempel på en 10mg tablettformulering

<u>Ingrediens</u>	<u>%w/w</u>
Besylatsalt fra Eksempel 103	13,038*
Laktose	62,222
10 Stivelse	20,740
Croscarmellose-natrium	3,000
Magnesiumstearat	1,000

\* Mengden tilpasset i henhold til medisinenes aktivitet.

15 Slike tabletter kan fremstilles ved hjelp av normale  
 fremgangsmåter, for eksempel direkte kompresjon eller en  
 våt- eller tørrgranulasjonmetode. Tablettkjernene kan være  
 belagt med passende overtrekk.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også administreres  
 intranasalt eller ved inhalering og leveres lett tilgjenge-  
 20 lig i form av en tørrpulverinhalator eller en aerosol-spray  
 fra en trykksatt beholder, pumpe, sprayflaske eller for-  
 støver ved hjelp av et passende drivstoff, f.eks. diklor-  
 difluormetan, triklorfluormetan, diklortetrafluoretan, et  
 hydrofluoralkan, så som 1,1,1,2-tetrafluoretan (HFA 134A  
 25 [varemerke] eller 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan (HFA 227EA  
 [varemerke]), karbondioksid eller en annen passende gass.  
 Vedrørende et trykksatt aerosol kan doseringen bestemmes  
 ved å tilveiebringe en ventil for å levere en oppmålt  
 mengde. Den trykksatte beholder, pumpe, spray eller for-  
 30 støver kan inneholde en løsning eller suspensjon av den  
 aktive forbindelse, f.eks. under anvendelse av en blanding  
 av etanol og drivstoffet som løsningsmiddel som i tillegg  
 kan inneholde et smøremiddel, f.eks. sorbitantrioleat.  
 Kapsler og patroner (fremstilt for eksempel fra gelatin)

for anvendelse i en inhalator eller insufflator kan formuleres til å inneholde en pulverblanding av en forbindelse med formel (I), (IA) eller (IB) og en passende pulverbase, så som laktose eller stivelse.

- 5 Aerosol- eller tørrpulverformuleringer er fortrinnsvis anordnet slik at hver oppmålt dose eller "puff" inneholder fra 1 til 50 mg av en forbindelse med formel (I), (IA) eller (IB) for avlevering til pasienten. Den samlede daglige dose med en aerosol vil være i området fra 1 til 50 mg  
10 som kan administreres i én eneste dose eller vanligere i oppdelte doser i løpet av dagen.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også formuleres for avlevering via en forstøver. Formuleringer for forstøveranordninger kan inneholde følgende ingredienser som solu-  
15 biliseringsmidler, emulgeringsmidler eller suspensjonsmidler: vann, etanol, glyserol, propylenglykol, lavmolekylære polyetylenglykoler, natriumklorid, fluorkarboner, polyetylenglykoletere, sorbitantrioleat, oljesyre.

---

Alternativt kan forbindelsene med formlene (I), (IA) eller  
20 (IB), eller salter eller solvater derav, administreres i form av et suppositorium eller pessar, eller de kan påføres topisk i form av en gel, hydrogel, lotion, løsning, krem, salve eller støvpulver. Forbindelsene med formlene (IA) og (IB), eller salter eller solvater derav, kan også admini-  
25 streres dermatisk. Forbindelsene med formlene (I), (IA) eller (IB), eller salter eller solvater derav, kan også administreres transdermatisk, for eksempel ved å anvende et hudplaster. De kan også administreres okulært, pulmonært eller rektalt.

30 For oftalmisk anvendelse kan forbindelsene formuleres som mikroniserte suspensjoner i isotonisk, pH-justert, sterilt saltvann eller fortrinnsvis som løsninger i isotonisk, pH-justert, sterilt saltvann, eventuelt i kombinasjon med et konserveringsmiddel, så som et benzylalkonium-

klorid. Alternativt kan de formuleres i en salve, så som petrolatum.

For topisk påføring på huden kan forbindelsene med form-  
lene (I), (IA) eller (IB), eller salter eller solvater  
5 derav, formuleres som en passende salve inneholdende den  
aktive forbindelse suspendert eller oppløst i, for  
eksempel en blanding med en eller flere av følgende:  
mineralolje, flytende petrolatum, hvit petrolatum,  
propylenglykol, polyoksyetylenpolyoksypropylenforbin-  
10 delse, emulgerende voks og vann. Alternativt kan de  
formuleres som en passende lotion eller krem, suspendert  
eller oppløst i for eksempel en blanding av en eller  
flere av følgende: mineralolje, sorbitanmonostearat, et  
polyetylenglykol, flytende paraffin, polysorbat 60,  
15 cetylestervoks, cetearylalkohol, 2-oktyldodekanol,  
benzylalkohol og vann.

Forbindelsene med formlene (I), (IA) eller (IB) kan også  
anvendes i kombinasjon med et cyclodekstrin. Cyklo-  
dekstriner er kjent for å danne inklusjons- og ikke-  
20 inklusjonskomplekser med medisinmolekyler. Dannelse av  
et medisin-cyclodekstrinkompleks kan modifisere oppløse-  
ligheten, oppløsningshastigheten, biotilgjengeligheten  
og/eller stabilitetsegenskapene hos et medisinmolekyl.  
Medisin-cyclodekstrinkomplekser er generelt nyttige for  
25 de fleste doseringsformer og administrasjonsruter. Som  
et alternativ til direkte kompleksdannelse med medisinen  
kan cyclodekstrinet anvendes som et hjelpestoff, f.eks.  
som en bærer, et fortynningsmiddel eller solubilise-  
ringsmiddel. Alfa-, beta- og gamma-cyclodekstriner er  
30 mest vanlig å bruke, og passende eksemplene er beskrevet  
i WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 og WO-A-98/55148.

Generelt er, i mennesker, oral administrasjon av for-  
bindelsene ifølge oppfinnelsen den foretrukne rute, idet  
den er mest bekvem, og for eksempel i MED unngår man de  
35 velkjente ulemper forbundet med intracavernosal (i.c.)

administrasjon. En foretrukket oral doseringskur i MED for en typisk mann er fra 5 til 250 mg av forbindelsen ved behov. Under omstendigheter hvor mottageren lider av en svelgeforstyrrelse eller av forringet medisinabsorpsjon etter oral administrasjon, kan medisinen administreres parenteralt, sublingualt eller bukkalt.

For veterinærmedisinsk anvendelse administreres en forbindelse med formel (I), (IA) eller (IB), eller et veterinærmedisinsk akseptabelt salt derav, eller et veterinærmedisinsk akseptabelt solvat eller en medisinforløper derav, som en passende akseptabel formulering i henhold til normal veterinærmedisinsk praksis, og veterinæren vil bestemme doseringskuren og administrasjonsruten som vil være mest passende for et spesielt dyr.

Det bør være underforstått at henvisninger heri til behandling omfatter helbredende, palliativ og profylaktisk behandling.

Således tilveiebringer oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse med formel (I), (IA) eller (IB), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller et farmasøytisk akseptabelt solvat eller medisinforløper derav, sammen med et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller bærer.

Den tilveiebringer videre en veterinærmedisinsk formulering omfattende en forbindelse med formel (I), (IA) eller (IB), eller et veterinærmedisinsk akseptabelt salt derav, eller et veterinærmedisinsk akseptabelt solvat eller en medisinforløper derav, sammen med et veterinærmedisinsk akseptabelt fortynningsmiddel eller bærer.

Oppfinnelsen tilveiebringer også en forbindelse med formel (I), (IA) eller (IB), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller et farmasøytisk akseptabelt solvat eller en medisinforløper derav, sammen med et veterinærmedisinsk akseptabelt fortynningsmiddel eller bærer.

tabelt solvat eller medisinforløper derav, eller en farmasøytisk sammensetning inneholdende enhver av det ovenstående, for anvendelse som et medikament for mennesker.

- 5 Dessuten tilveiebringer den en forbindelse med formel (I), (IA) eller (IB), eller et veterinærmedisinsk akseptabelt salt derav, eller et veterinærmedisinsk akseptabelt solvat eller medisinforløper derav, eller en veterinærmedisinsk formulering inneholdende enhver av  
10 det ovenstående, for anvendelse som et medikament for dyr.

I enda et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen anvendelse av en forbindelse med formel (I), (IA) eller (IB), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,  
15 eller et farmasøytisk akseptabelt solvat eller medisinforløper derav, for fremstilling av et medikament for mennesker for helbredende, palliativ eller profylaktisk behandling av en medisinsk tilstand hvor en cGMP PDE5-inhibitor er nødvendig. Det tilveiebringes videre anvendelse av en forbindelse med formel (I), (IA) eller (IB),  
20 eller et passende salt, solvat eller medisinforløper derav, ved fremstilling av et medikament for behandling av en medisinsk tilstand hvori inhibisjon av et cGMP PDE5 er ønskelig.

- 25 Den tilveiebringer også anvendelse av en forbindelse med formel (I), (IA) eller (IB), eller et veterinærmedisinsk akseptabelt salt derav, eller et veterinærmedisinsk akseptabelt solvat eller medisinforløper derav, for fremstilling av et medikament for dyr for helbredende,  
30 palliativ eller profylaktisk behandling av en medisinsk tilstand hvor en cGMP PDE5-inhibitor er nødvendig.

Dessuten tilveiebringer oppfinnelsen anvendelse av en forbindelse med formel (I), (IA) eller (IB), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller et farma-



søytisk akseptabelt solvat eller medisinformløper derav, for fremstilling av et medikament for mennesker for helbredende, palliativ eller profylaktisk behandling av mannlig erektil dysfunksjon (MED), impotens, kvinnelig seksuell dysfunksjon (FSD), klitoral dysfunksjon, kvinnelig hypoaktiv kjønnsdriftsforstyrrelse, kvinnelig seksuell opphisselsesforstyrrelse, kvinnelig smerteforstyrrelse, kvinnelig seksuell orgasmisk dysfunksjon (FSOD), seksuell dysfunksjon på grunn av rygg-  
10 radsskade, selektiv serotoningjenopptagelsesinhibitor(SSRI)-indusert seksuell dysfunksjon, prematurfødsel, dysmenoré, godartet prostatisk hyperplasi (BPH), blærekanalobstruksjon, inkontinens, stabil, ustabil og varierende (Prinzmetal) angina, hypertensjon, pulmonar  
15 hypertensjon, kronisk obstruktiv pulmonar sykdom, koronar arteriesykdom, kongestiv hjertesvikt, aterosklerose, tilstander med redusert blodkarpatens, perifer vaskulær sykdom, slag, nitratindusert toleranse, bronkitt, allergisk astma, kronisk astma, allergisk rhinitt,  
20 sykdommer og tilstander med øynene, sykdommer karakterisert ved forstyrrelser av tarmbevegeligheten, pre-eklamsi, Kawasakis syndrom, nitratoleranse, multipel sklerose, diabetisk nefropati, nevropati inklusive autonom og perifer nevropati og spesielt diabetisk nevropati og  
25 symptomer derav, f.eks. gastroparese, Alzheimers sykdom, akutt respiratorisk svikt, psoriasis, hudnekrose, kreft, metastase, skallethet, "nutcracker"-øsofagus, anal fissur, hemorider, hypoksisk vasokonstriksjon eller blodtrykksstabilisering under hemodialyse. Spesielt foretrukne  
30 tilstander omfatter MED og FSD.

Den tilveiebringer også anvendelse av en forbindelse med formel (I), (IA) eller (IB), eller et veterinærmedisinsk akseptabelt salt derav, eller et veterinærmedisinsk akseptabelt solvat eller medisinformløper derav, for  
35 fremstilling av et medikament for dyr for helbredende, palliativ eller profylaktisk behandling av hannlig erektil dysfunksjon (MED), impotens, hannlig seksuell dysfunksjon

(FSD), klitoral dysfunksjon, hunnlig hypoaktiv kjønnsdriftsforstyrrelse, hunnlig seksuell opphisselsesforstyrrelse, hunnlig seksuell smerteforstyrrelse, hunnlig seksuell orgasmisk dysfunksjon (FSOD), seksuell dysfunksjon på grunn av ryggradsskade, selektive serotoningjenopptagende inhibitor(SSRI)-indusert seksuell dysfunksjon, prematurfødsel, dysmenoré, godartet prostatisk hyperplasi (BPH), blærekanalobstruksjon, inkontinens, stabil, ustabil og varierende (Prinzmetal) angina, hypertensjon, pulmonar hypertensjon, kronisk obstruktiv pulmonar sykdom, koronar arteriesykdom, kongestiv hjertesvikt, aterosklerose, tilstander av redusert blodkarpatens, perifer vaskulær sykdom, slag, nitratindusert toleranse, bronkitt, allergisk astma, kronisk astma, allergisk rhinitt, sykdommer og tilstander med øynene, sykdommer karakterisert ved forstyrrelser av tarmbevegeligheten, pre-eklamsi, Kawasaki syndrom, nitratoleranse, multipel sklerose, diabetisk nefropati, nevropati inklusive autonom og perifer nevropati og spesielt diabetisk nevropati og symptomer derav, Alzheimers sykdom, akutt respiratorisk svikt, psoriasis, hudnekrose, kreft, metastase, skallethet, "nutcracker"-øsofagus, anal fissur, hemorider, hypoksisk vasokonstriksjon eller blodtrykkstabilisering under hemodialyse. Spesielt foretrukne tilstander omfatter MED og FSD.

I et enn ytterligere aspekt av foreliggende oppfinnelse tilveiebringes en kombinasjon av forbindelser med den generelle formel (I), (IA) eller (IB) med ytterligere forbindelser som er nyttige ved inhibisjon av PDE<sub>5</sub>, hvori nevnte kombinasjon er nyttige for behandling eller forebyggelse av mannlig erektil dysfunksjon (MED), impotens, kvinnelig seksuell dysfunksjon (FSD), klitoral dysfunksjon, kvinnelig hypoaktiv kjønnsdriftsforstyrrelse, kvinnelig seksuell opphisselsesforstyrrelse, kvinnelig seksuell smerteforstyrrelse, kvinnelig seksuell orgasmisk dysfunksjon (FSOD), seksuell dysfunksjon på grunn av ryggradsskade, selektiv serotoningjenopptagende inhibitor(SSRI)-indusert seksuell dysfunksjon, prematurfødsel, dysmenoré,

godartet prostatisk hyperplasi (BPH), blærekanalobstruksjon, inkontinens, stabil, ustabil og varierende (Prinzmetal) angina, hypertensjon, pulmonar hypertensjon, kronisk obstruktiv pulmonar sykdom, koronar arteriesykdom, kongestiv hjertesvikt, aterosklerose, tilstander av redusert blodkarpatens, perifer vaskulær sykdom, slag, nitratindusert toleranse, bronkitt, allergisk astma, kronisk astma, allergisk rhinitt, sykdommer og tilstander med øynene, sykdommer karakterisert ved forstyrrelser av tarmbevegeligheten, pre-eklamsi, Kawasakis syndrom, nitratoleranse, multipel sklerose, diabetisk nefropati, nevropati inklusive autonom og perifer nevropati og spesielt diabetisk nevropati og symptomer derav, f.eks. gastroparese, perifer diabetisk nevropati, Alzheimers sykdom, akutt respiratorisk svikt, psoriasis, hudnekrose, kreft, metastase, skallethet, "nutcracker"-øsofagus, anal fissur, hemorider, hypoksisk vasokonstriksjon eller blodtrykkstabilisering under hemodialyse i et pattedyr (inklusive et menneske).

Syntesene av forbindelsene ifølge oppfinnelsen og av mellomproduktene for anvendelse deri illustreres ved følgende eksempler og preparater. Et antall av forbindelsene innbefattet i preparatkapittelet er forbindelser med formel (I), (IA) eller (IB) og er derved eksempler på forbindelser i henhold til foreliggende oppfinnelse.

<sup>1</sup>H Kjernemagnetiske resonansspektre (NMR) ble nedtegnet under anvendelse av enten et Varian Unity 300 eller et Varian Inova 400-spektrometer og var i alle tilfeller i samsvar med de foreslåtte strukturer. Karakteristiske kjemiske skifts (δ) er gitt i parts-per-million (ppm) nedfelts fra tetrametylsilan under anvendelse av konvensjonelle forkortelser for betegnelsen av hovedtopper: f.eks. s, singlett; d, dublett; t, triplett; q, kvartett; m, multiplett; br, bred.

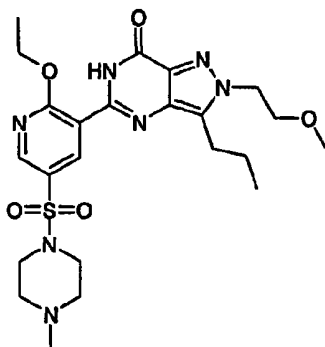
Massespektre (m/z) ble nedtegnet under anvendelse av et Fisons Instruments Trio-massespektrometer i termospray-ioniseringsmodus.

Romstemperatur betyr 20 til 25°C.

5

Eksempel 1

5-[2-Etoksy-5-(4-metylpiperazin-1-ylsulfonil)pyridin-3-yl]-2-[2-metoksyetyl]-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



10 En blanding av tittelforbindelsen fra preparat 28 (560mg, 1,04mmol) og kalium-tert-butoksid (292mg, 2,4mmol) i etanol (20ml) ble oppvarmet ved 100°C i et lukket kar i 18 timer. Den avkjølte blanding ble konsentrert under redusert trykk, og residuet ble fordelt

15 mellom etylacetat og vann. Den organiske fase ble separert, tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk. Råproduktet ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av en elueringsgradient av diklormetan:metanol (100:0 til

20 95:5) for å tilveiebringe tittelforbindelsen, 220mg. Funnet: C, 52,65; H, 6,43; N, 18,39. C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S; 0,3H<sub>2</sub>O krever C, 53,16; H, 6,40; N, 18,87%.

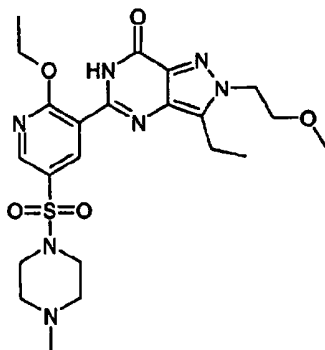
δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,02 (3H, t), 1,58 (3H, t), 1,84 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,52 (4H, m), 3,01 (2H, t), 3,15 (4H, m), 3,30 (3H, s), 3,90 (2H, t), 4,45 (2H, t), 4,77 (2H, q), 8,62

25

(1H, s), 9,02 (1H, s), 10,61 (1H, s).  
LRMS : m/z 520 (M+1)<sup>+</sup>

Eksempel 2

5-[2-Etoksy-5-(4-metylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2-[2-metoksyetyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



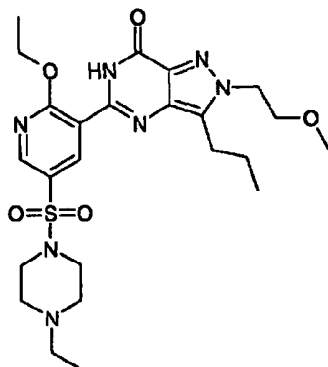
En blanding av tittelforbindelsen fra preparat 27 (420mg, 0,80mmol) og kalium-bis(trimetylsilyl)amid (240mg, 1,20mmol) i etanol (40ml) ble oppvarmet ved 100°C i 18 timer i et lukket kar. Den avkjølte blanding ble konsentrert under redusert trykk, og residuet ble rensset ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av en elueringsgradient av diklormetan:metanol (100:0 til 90:10) for å tilveiebringe tittelforbindelsen, 130mg.

δ(CDCl<sub>3</sub>): 1,40 (3H, t), 1,58 (3H, t), 2,27 (3H, s), 2,50 (4H, m), 3,10 (6H, m), 3,30 (3H, s), 3,92 (2H, t), 4,45 (2H, t), 4,75 (2H, q), 8,62 (1H, d), 9,02 (1H, d), 10,65 (1H, s).

LRMS : m/z 506 (M+1)<sup>+</sup>

Eksempel 3

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



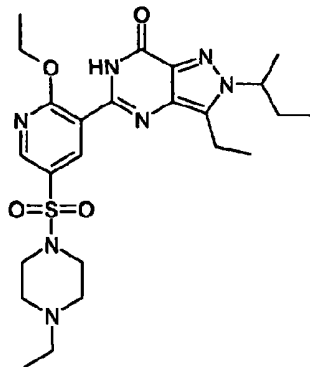
En blanding av tittelforbindelsen fra preparat 30 (740mg, 1,34mmol) og kalium-bis(trimetylsilyl)amid (321,5mg, 1,61 mmol) i etanol (40ml) ble oppvarmet ved 100°C i 18 timer i  
 5 et lukket kar. Tlc-analyse viste gjenværende utgangsmaterial, slik at ytterligere kalium-bis(trimetylsilyl)amid (321,5mg, 1,61 mmol) ble tilsatt, og reaksjonen fortsatte i ytterligere 18 timer. Den avkjølte blanding ble konsentrert under redusert trykk, og residuet ble  
 10 fordelt mellom vann og etylacetat, og lagene ble separert. Den organiske fase ble inndampet under redusert trykk, og råproduktet ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av en elueringsgradient av diklormetan:metanol (100:0 til 90:10)  
 15 for å tilveiebringe tittelforbindelsen, 150mg.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,02 (6H, m), 1,58 (3H, t), 1,83 (2H, m), 2,41 (2H, q), 2,56 (4H, m), 3,01 (2H, t), 3,14 (4H, m), 3,29 (3H, s), 3',90 (2H, t), 4,44 (2H, t), 4,75 (2H, q), 8,61 (1H, s), 9,02 (1H, s), 10,61 (1H, s).

20 LRMS : m/z 534 (M+1)<sup>+</sup>

#### Eksempel 4

2-(sec-butyl)-5-[2-etoksy-5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonil)pyridin-3-yl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

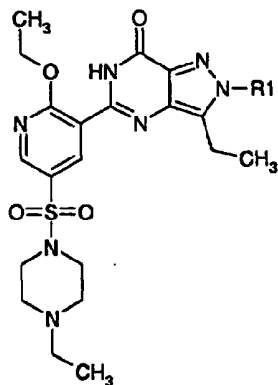


En blanding av tittelforbindelsen fra preparat 39 (400mg, 0,75mmol), kalium-bis(trimetylsilyl)amid (298mg, 1,50mmol) og etylacetat (731, 0,75mmol) i etanol (10ml) ble oppvarmet ved 120°C i et lukket kar i 12 timer. Den avkjølte blanding ble fordelt mellom etylacetat og vandig natriumbikarbonatløsning, og lagene ble separert. Den organiske fase ble tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inn-dampet under redusert trykk. Råproduktet ble renset ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av diklormetan:metanol (98:2) som ekstraksjonsmiddel for å tilveiebringe tittelforbindelsen, 164mg.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 0,79 (3H, t), 1,02 (3H, t), 1,38 (3H, t), 1,56 (6H, m), 1,90 (1H, m), 2,21 (1H, m); 2,41 (2H, q), 2,57 (4H, m), 2,98-3,18 (6H, m), 4,41 (1H, m), 4,75 (2H, q), 8,61 (1H, s), 9,02 (1H, s), 10,58 (1H, s).

#### Eksemplene 5 til 9

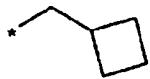
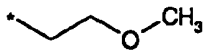
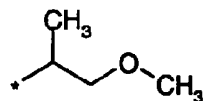
Forbindelsene fra følgende eksempler i tabellform med den generelle struktur:



ble fremstilt fra de tilsvarende karboksamider, ifølge en lignende prosedyre som beskrevet i Eksempel 4.

Eksempel	R1	Utbytte (%)	Data
5		23	$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 0,97 (6H, d), 1,02 (3H, t), 1,40 (3H, t), 1,58 (3H, t), 2,41 (3H, m), 2,56 (4H, m), 3,01 (2H, q), 3,14 (4H, m), 4,10 (2H, d), 4,75 (2H, q), 8,61 (1H, s), 9,02 (1H, s), 10,61 (1H, s).
6 <sup>1</sup>		28	$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 0,47 (2H, m), 0,63 (2H, m), 1,01 (3H, t), 1,40 (3H, t), 1,48-1,72 (4H, m), 2,45 (2H, q), 2,56 (4H, m), 3,04 (2H, q), 3,15 (4H, m), 3,47 (2H, q), 4,20 (2H, d), 4,76 (2H, q), 8,61 (1H, s), 9,02 (1H, s), 10,60 (1H, s). LRMS : m/z 516 (M+1) <sup>+</sup>



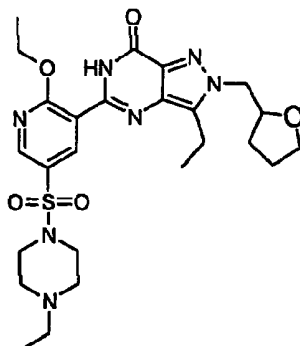
7 <sup>1</sup>		48	$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,01 (3H, t), 1,20 (3H, t), 1,40 (3H, t), 1,56 (4H, m), 1,88 (4H, m), 2,07 (2H, m), 2,40 (2H, q), 2,56 (4H, m), 3,00 (2H, m), 3,15 (4H, m), 4,34 (2H, d), 4,76 (2H, q), 8,61 (1H, s), 9,02 (1H, s), 10,60 (1H, s). LRMS : m/z 530 (M+1) <sup>+</sup>
8 <sup>1</sup>		27	Funnet : C, 53,18; H, 6,48; N, 18,14. C <sub>23</sub> H <sub>33</sub> N <sub>7</sub> O <sub>5</sub> S; 0,20C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> krever C, 53,21; H, 6,49; N, 18,25%. $\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,04 (3H, t), 1,40 (3H, t), 1,58 (3H, t), 2,41 (2H, q), 2,57 (4H, m), 3,08 (2H, q), 3,14 (4H, m), 3,30 (3H, s), 3,92 (2H, t), 4,46 (2H, t), 4,75 (2H, q), 8,62 (1H, d), 9,04 (1H, d), 10,61 (1H, s). LRMS : m/z 520 (M+1) <sup>+</sup> smp. 161-162°C
9		47	$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,02 (3H, t), 1,38 (3H, t), 1,58 (6H, m), 2,41 (2H, q), 2,57 (4H, m), 3,05 (2H, m), 3,14 (4H, m), 3,22 (3H, s), 3,72 (1H, m), 3,96 (1H, dd), 4,73 (3H, m), 8,61 (1H, s), 9,02 (1H, s), 10,56 (1H, s). LRMS : m/z 534 (M+1) <sup>+</sup>

<sup>1</sup> = Renset ved etertriturering

<sup>2</sup> = I tillegg omkrystallisert fra etylacetat

#### EKSEMPEL 10

5-[2-Etoksy-5-(4-etyl piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2-(tetrahydrofuran-2-yl)metyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



En blanding av tittelforbindelsen fra preparat 42 (250mg, 0,44mmol), kalium-bis(trimetylsilyl)amid (132mg, 0,66mmol) og etylacetat (4081, 0,41 mmol) i 3-metyl-3-pentanol (4ml) ble oppvarmet ved 120°C i et lukket k r i 18 timer. Tlc-analyse viste gjenværende utgangsmaterial, slik at ytterligere kalium-bis(trimetylsilyl)amid (132mg, 0,66mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i ytterligere 24 timer.

Den avkjølte blanding ble inndampet under redusert trykk, og residuet ble rens t ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av en elueringsgradient av diklormetan:metanol (100:0 til 95:5) for   tilveiebringe tittelforbindelsen, 60mg.

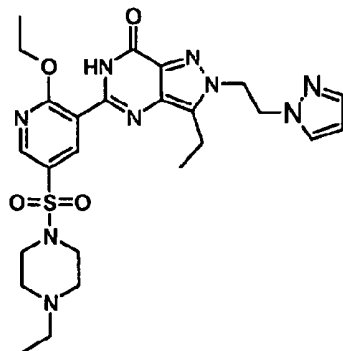
$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,03 (3H, t), 1,40 (3H, t), 1,58 (3H, t), 1,84 (3H, m), 2,08 (1H, m), 2,41 (2H, q), 2,56 (4H, m), 3,14 (6H, m), 3,70-3,90 (2H, m), 4,30-4,50 (3H, m), 4,75 (2H, q), 8,62 (1H, s), 9,02 (1H, s), 10,62 (1H, s).

LRMS : m/z 546 (M+1)<sup>+</sup>

20

EKSEMPEL 11

5-[2-Etoksy-5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2-[2-(pyrazol-1-yl)etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

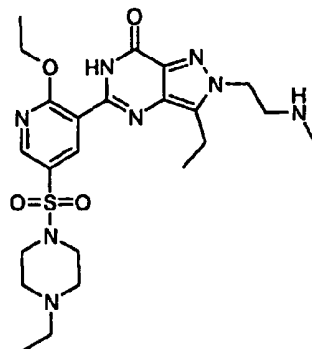


En blanding av tittelforbindelsen fra preparat 48 (300mg, 0,52mmol), kalium-bis(trimetylsilyl)amid (320mg, 1,57mmol) og etylacetat (5081, 0,52mmol) i etanol (40ml) ble oppvarmet ved 130°C i et lukket kar i 18 timer. Den avkjølte blanding ble konsentrert under redusert trykk, og residuet ble fordelt mellom vann og diklormetan og lagene ble separert. Den vandige fase ble ekstrahert med diklormetan, og de kombinerte organiske løsninger ble tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk. Råproduktet ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av en elueringsgradient av diklormetan:metanol (100:0 til 90:10) og triturerert med etylacetat for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff, 80mg.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,01 (3H, t), 1,18 (3H, t), 1,57 (3H, t), 2,41 (2H, q), 2,58 (6H, m), 3,14 (4H, m), 4,77 (6H, m), 6,08 (1H, m), 6,96 (1H, d), 7,57 (1H, d), 8,62 (1H, d), 9,00 (1H, d), 10,67 (1H, s).  
LRMS : m/z 556 (M+1)<sup>+</sup>

#### EKSEMPEL 12

5-[2-Etoksy-5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2-[2-(metyl-amino)etyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

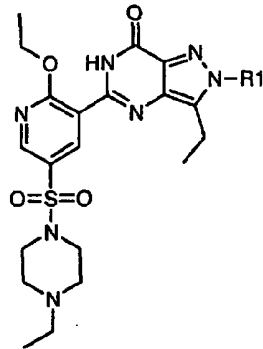


En blanding av tittelforbindelsen i Preparat 54 (130mg, 0,24mmol) og kalium-bis(trimetylsilyl)amid (58mg, 0,29mmol) i etanol (6ml) ble oppvarmet ved 130°C i 16 timer i et lukket kar. Den avkjølte blanding ble konsentrert under redusert trykk, resten ble suspendert i natriumbikarbonatløsning (15ml) og ekstrahert med etylacetat (3x15ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk. Den gjenværende gummi ble rensed ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel to ganger, under anvendelse av diklormetan:metanol: 0,88 ammoniakk (89:10:1) som ekstraksjonsmiddel og gjentatt under anvendelse av etylacetat: metanol: dietylamin (78:20:2) som ekstraksjonsmiddel for å tilveiebringe tittelforbindelsen, 32mg, som et beige skum.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,02 (3H, t), 1,41 (3H, t), 1,58 (3H, t), 2,41 (2H, q), 2,56 (7H, m), 3,10 (6H, m), 3,27 (2H, t), 4,47 (2H, t), 4,77 (2H, q), 8,61 (1H, s), 9,00 (1H, s), 10,50-10,80 (1H, br s).  
LRMS : m/z 519 (M+1)<sup>+</sup>

#### Eksemplene 13 til 15

Følgende tabulerte eksempler med den generelle struktur:



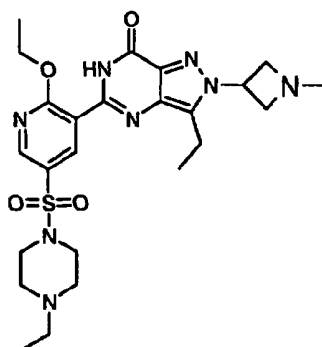
ble fremstilt fra de tilsvarende karboksamider, ifølge en lignende prosedyre som beskrevet i Eksempel 12.

Eksempel	R <sup>1</sup>	Utbytte (%)	<sup>1</sup> Hnmr
13 <sup>1</sup>		81	δ(CDCl <sub>3</sub> ): 1,02 (3H, t), 1,42 (3H, t), 1,58 (3H, t), 2,30 (6H, s), 2,41 (2H, q), 2,56 (4H, m), 2,90 (2H, t), 3,05 (2H, q), 3,14 (4H, m), 4,40 (2H, t), 4,75 (2H, q), 8,61 (1H, s), 9,02 (1H, s), 10,62 (1H, s).
14 <sup>1</sup>		21	δ(CDCl <sub>3</sub> ): 1,03 (3H, t), 1,40 (3H, t), 1,44 (9H, s), 1,58 (3H, t), 2,41 (2H, q), 2,54-2,68 (7H, m), 3,01 (2H, q), 3,16 (4H, m), 3,78 (2H, t), 4,47 (2H, m), 4,78 (2H, q), 8,63 (1H, s), 9,04 (1H, s), 10,66 (1H, br s).
15 <sup>1</sup>		58	δ(CDCl <sub>3</sub> ): 1,02 (3H, t), 1,40 (3H, t), 1,58 (3H, t), 1,93 (2H, m), 2,16 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,41 (2H, q), 2,56 (6H, m), 3,04 (4H, m), 3,14 (4H, m), 4,22 (1H, m), 4,77 (2H, q), 8,62 (1H, d), 9,01 (1H, d), 10,54 (1H, s).

<sup>1</sup> = kolonneekstraksjonsmiddel diklormetan:metanol

EKSEMPEL 16

5-[2-Etoksy-5-(4-etyl piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-  
3-etyl-2-(1-metylazetidin-3-yl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo-  
[4,3-d]pyrimidin-7-on



5

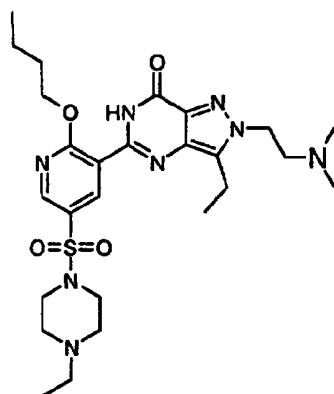
En blanding av tittelforbindelsen fra preparat 53 (470mg, 0,86mmol) og kalium-bis(trimetylsilyl)amid (600mg, 3,0mmol) i etanol (45ml) ble oppvarmet ved 130°C i 16 timer. Den avkjølte blanding ble konsentrert under redusert trykk, løsningen ble fortynnet med vandig natriumbikarbonatløsning for å tilveiebringe pH 8 og ekstrahert med etylacetat (3x). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk. Råproduktet ble rensed ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av diklormetan:metanol:0,88 ammoniakk (91,75:7,5:0,75) som ekstraksjonsmiddel for å tilveiebringe tittelforbindelsen, 170mg.

δ(CDCl<sub>3</sub>): 1,02 (3H, t), 1,38 (3H, t), 1,58 (3H, m), 2,40 (2H, q), 2,50 (3H, s), 2,57 (4H, m), 3,01 (2H, q), 3,16 (4H, m), 3,79 (2H, t), 3,90 (2H, t), 4,78 (2H, q), 5,12 (1H, m), 8,62 (1H, d), 9,01 (1H, d), 10,62 (1H, s).

25

EKSEMPEL 17

5-[2-n-butoksy-5-(4-etyl piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-dimetyl aminoetyl-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

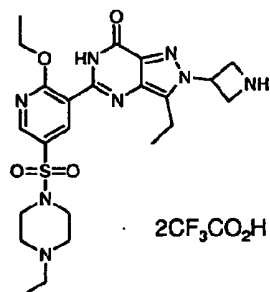


En blanding av tittelforbindelsen fra preparat 55 (150mg, 0,27mmol) og kalium-bis(trimetylsilyl)amid (109mg, 0,55mmol) i *n*-butanol (5ml) ble oppvarmet ved 120°C i 16 timer i et lukket kar. Den avkjølte reaksjonsblanding ble helt i mettet vandig natriumbikarbonatløsning og ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk. Råproduktet ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av diklormetan:metanol (90:10) som ekstraksjonsmiddel for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et hvitt skum, 27mg.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,02 (6H, m), 1,42 (3H, t), 1,57 (2H, m), 1,95 (2H, m), 2,30 (6H, s), 2,41 (2H, q), 2,57 (4H, m), 2,90 (2H, t), 3,05 (2H, q), 3,16 (4H, m), 4,40 (2H, t), 4,66 (2H, t), 8,61 (1H, d), 9,01 (1H, t), 10,60 (1H, s).

#### EKSEMPEL 18

2-(Azetidin-3-yl)-5-[2-etoksy-5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo-  
[4,3-d]pyrimidin-7-on-ditrifluoracetat



Trifluoreddiksyre (3ml) ble tilsatt til en løsning av  
tittelforbindelsen fra preparat 63 (350mg, 0,57mmol) i  
diklormetan (3ml), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved  
5 romstemperatur i 2½ timer. Reaksjonen ble konsentrert  
under redusert trykk, og den gjenværende gummi ble tri-  
turert flere timer med eter. Den resulterende suspensjon  
ble sonikert i et minutt, deretter ble det faste stoff  
filtrert, vasket med eter og tørket for å tilveiebringe  
10 tittelforbindelsen som et hvitt pulver, 280mg.

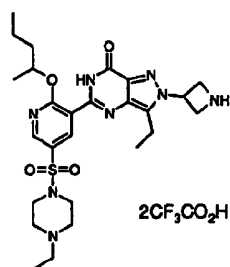
Funnet: C, 42,82; H, 4,80; N, 14,92.

$C_{23}H_{32}N_8O_4S \cdot 2CF_3CO_2H \cdot H_2O$  krever C, 42,52; H, 4,76; N,  
14,69%.

$\delta$ (DMSO $d_6$ ): 1,14 (3H, m), 1,21 (3H, t), 1,34 (3H, t),  
15 2,70-3,44 (12H, m), 4,47 (6H, m), 5,68 (1H, m), 8,24  
(1H, s), 8,74 (1H, s), 9,14-9,30 (2H, m), 12,02 (1H, s).

#### EKSEMPEL 19

2-(Azetidin-3-yl)-5-[5-(4-etyl piperazin-1-ylsulfonyl)-2-  
(1-metylbutoksy)pyridin-3-yl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-  
20 pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on-ditrifluoracetat



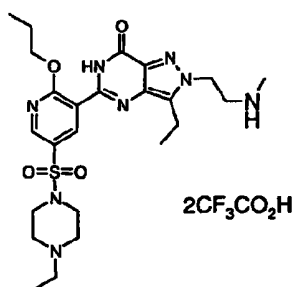


Tittelforbindelsen ble oppnådd som et beigefarvet pulver (51%) fra tittelforbindelsen i Preparat 66, ifølge en lignende prosedyre som beskrevet i Eksempel 18.

5  $\delta$ (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>): 0,86 (3H, t), 1,07-1,46 (12H, m), 2,41-3,50 (12H, m), 4,49 (4H, m), 5,38 (1H, m), 5,68 (1H, m), 8,26 (1H, s), 8,74 (1H, s), 9,00 (1H, m), 9,26 (1H, m), 11,96 (1H, s).

#### EKSEMPEL 20

10 5-[5-(4-Etylpiperazin-1-ylsulfonfyl)-2-n-propoksypryridin-3-yl]-3-etyl-2-[2-(metylamino)etyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on-ditrifluoracetat



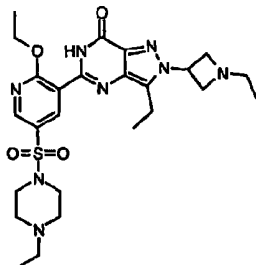
15 Tittelforbindelsen ble oppnådd som et hvitt fast stoff, (79%) fra tittelforbindelsen i preparat 61 og trifluoreddiksyre, ifølge prosedyren beskrevet i Eksempel 18.

$\delta$ (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>): 0,94 (3H, t), 1,12 (3H, m), 1,26 (3H, t), 1,73 (2H, m), 2,41 (6H, m), 2,60 (3H, s), 2,68-3,60 (7H, m), 4,39 (2H, t), 4,60 (2H, t), 8,23 (1H, s), 8,57 (2H, m), 8,74 (1H, s), 11,94 (1H, s).

20

#### EKSEMPEL 21

5-[2-Etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonfyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2-(1-etylazetidn-3-yl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



Natriumtriacetoksyborhydrid (81 mg, 0,38mmol) ble tilsatt til en løsning av tittelforbindelsen fra eksempel 18 (215mg, 0,28mmol), acetaldehyd (17,341, 0,31mmol), eddiksyre (1681, 0,28mmol) og trietylamin (7,981, 0,28mmol) i tetrahydrofuran (6ml), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romstemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med mettet vandig natriumbikarbonatløsning (30ml), og denne blanding ble ekstrahert med etylacetat (2x30ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk. Den gjenværende gummi ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av diklormetan:metanol (90:10) som ekstraksjonsmiddel, for å tilveiebringe tittel-

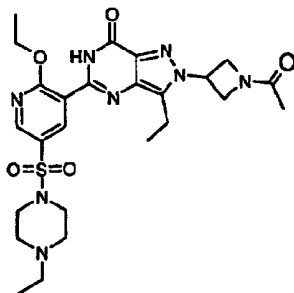
10  
15

forbindelsen, 120mg.  
 $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,04 (6H, m), 1,38 (3H, t), 1,58 (3H, t), 2,41 (2H, q), 2,57 (4H, m), 2,68 (2H, q), 3,01 (2H, q), 3,15 (4H, m), 3,76 (2H, m), 3,95 (2H, m), 4,76 (2H, q), 5,16 (1H, m), 8,63 (1H, d), 9,02 (1H, d), 10,68 (1H, s).

20

#### EKSEMPEL 22

2-(1-Acetyl azetidind-3-yl)-5-[2-etoksy-5-(4-etyl piperazin-1-yl)sulfonyl]pyridin-3-yl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo-[4,3-d]pyrimidin-7-on

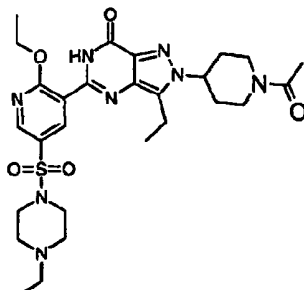


Acetylklorid (6mg, 0,076mmol) ble tilsatt til en blanding av tittelforbindelsen fra eksempel 18 (43mg, 0,056mmol) og trietylamin (8,5mg, 0,086mmol) i diklormetan (2ml), og reaksjonsblandingen ble omrørt i 36 timer ved romstemperatur. Blandingen ble behandlet med vandig mettet natriumbikarbonatløsning og ekstrahert med etylacetat (2x). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk. Den gjenværende gummi ble rensed ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av en elueringsgradient av diklormetan: metanol (97:3 til 95:5) for å tilveiebringe tittelforbindelsen, 19mg.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,02 (3H, t), 1,38 (3H, t), 1,60 (3H, t), 1,98 (3H, s), 2,42 (2H, q), 2,58 (4H, m), 3,02 (2H, q), 3,16 (4H, m), 4,50 (2H, m), 4,59 (1H, m), 4,78 (2H, q), 5,05 (1H, m), 5,31 (1H, m), 8,62 (1H, d), 9,01 (1H, d), 10,70 (1H, s).

### EKSEMPEL 23

20 2-(1-Acetylpiperidin-4-yl)-5-[2-etoksy-5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



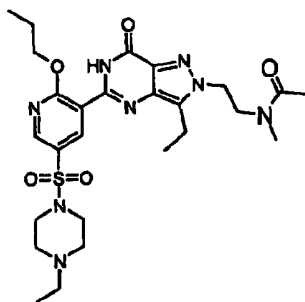
Tittelforbindelsen ble oppnådd (30%) fra forbindelsen i preparat 68 og acetylchlorid, ifølge prosedyren beskrevet i Eksempel 22.

- 5  $\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,02 (3H, t), 1,40 (3H, t), 1,56 (3H, t), 2,00 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,23-2,44 (4H, m), 2,55 (4H, m), 2,78 (1H, m), 3,09 (6H, m), 3,27 (1H, m), 4,06 (1H, m), 4,50 (1H, m), 4,70-4,90 (3H, m); 8,62 (1H, d), 9,02 (1H, d), 10,60 (1H, s).

10

EKSEMPEL 24

2-[2-[Acetyl(metyl)amino]etyl]-5-[5-(4-etyl piperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoksy pyridin-3-yl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



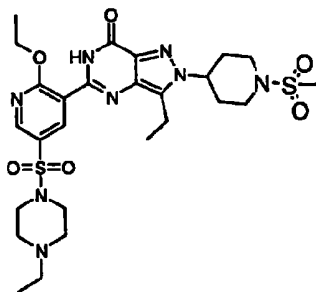
- 15 Tittelforbindelsen ble oppnådd (74%) fra forbindelsen i eksempel 20 og acetylchlorid, ifølge prosedyren beskrevet i Eksempel 22.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,02 (3H, t), 1,14 (3H, t), 1,40 (3H, t), 1,99 (2H, m), 2,06 (3H, s), 2,42 (2H, q), 2,57 (4H, m), 2,80

(3H, s), 3,01 (2H, q), 3,16 (4H, m), 3,93 (2H, t), 4,50  
 (2H, t), 4,62 (2H, t), 8,62 (1H, d), 9,04 (1H, d), 10,66  
 (1H, s).

EKSEMPEL 25

5 5-[2-Etoksy-5-(4-etyl piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2-[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

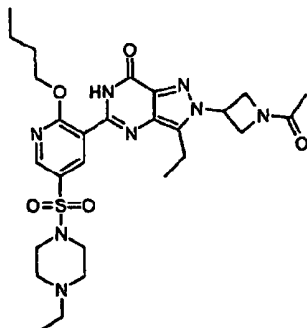


10 Tittelforbindelsen ble oppnådd (33%) fra tittelforbindelsen i preparat 68 og metansulfonsyreanhydrid, ifølge en lignende prosedyre som beskrevet i Eksempel 22.

15  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,02 (3H, t), 1,40 (3H, t), 1,58 (3H, t), 2,10 (2H, m), 2,40 (2H, q), 2,56 (6H, m), 2,90 (3H, s), 3,00-3,20 (8H, m), 4,01 (2H, m), 4,21 (1H, m), 4,78 (2 H, q), 8,62 (1H, d), 9,01 (1H, s), 10,61 (1 Fi, s).

EKSEMPEL 26

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



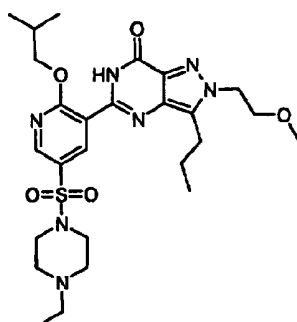
Trifluoreddiksyre (0,5ml) ble tilsatt til en løsning av tittelforbindelsen fra preparat 65 (28mg, 0,043mmol) i diklormetan (0,5ml), og løsningen ble omrørt i 2½ timer ved romstemperatur. Blandingen ble inndampet under redusert trykk, og residuet ble triturerert med eter i flere timer. Den resulterende utfelling ble avfiltrert, vasket med eter og tørket, for å tilveiebringe et beigefarvet fast stoff.

Acetylklorid (16p1, 0,22mmol) ble tilsatt til en løsning av dette mellomprodukt i diklormetan (3ml) og trietylamin (61 Eil, 0,44mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romstemperatur i 16 timer. Vandig mettet natriumbikarbonatløsning (10ml) ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk for å tilveiebringe en gummi. Råproduktet ble rensed ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av en elueringsgradient av diklormetan: metanol (98:2 til 95:5) for å tilveiebringe tittelforbindelsen, 7mg.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,02 (6H, m), 1,38 (3H, t), 1,57 (2H, m), 1,94 (5H, m), 2,40 (2H, q), 2,47 (4H, m), 3,02 (2H, q), 3,14 (4H, m), 4,50 (2H, m), 4,59 (1H, m), 4,67 (2H, m), 5,06 (1H, m), 5,31 (1H, m), 8,62 (1H, d), 9,01 (1H, d), 10,68 (1H, s).

EKSEMPEL 27

5-[2-iso-butoksy-5-(4-etyl piperazin-1-ylsulfonyl)-pyridin-3-yl]-2-(2-metoksyetyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



5

Kalium-bis(trimetylsilyl)amid (149,7mg, 0,75mmol) ble til-  
satt til en løsning av tittelforbindelsen fra eksempel 3  
(80mg, 0,15mmol) i 2-metyl-n-propanol (5ml), og reaksjons-  
blandingen ble omrørt ved 120°C i 18 timer. Den avkjølte  
10 blanding ble konsentrert under redusert trykk, og resten  
ble suspendert i vann (10ml), og ekstrahert med etylacetat  
(3x10ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket  
(MgSO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk. Råproduktet ble  
renset ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel, under  
15 anvendelse av en elueringsgradient av diklormetan:metanol  
(100:0 til 95:5) for å tilveiebringe tittelforbindelsen,  
67mg, som et fast stoff.

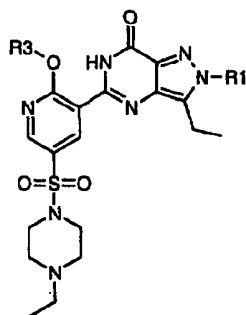
Funnet : C, 54,92; H, 7,08; N, 16,92. C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S ; 0,7H<sub>2</sub>O  
krever C, 54,38; H, 7,09; N, 17,07%.

20 δ(CDCl<sub>3</sub>): 1,03 (6H, m), 1,14 (6H, d), 1,83 (2H, m), 2,30  
(1H, m), 2,41 (2H, q), 2,55 (4H, m), 3,01 (2H, t), 3,13  
(4H, m), 3,30 (3H, s), 3,90 (2H, t), 4,46 (4H, m), 8,61  
(1H, s), 9,01 (1H, s), 10,60 (1H, s).

LRMS : m/z 562 (M+1)<sup>+</sup>

EKSEMPLENE 28 til 33

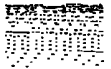


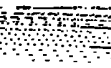
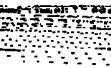

Forbindelsene i følgende tabulerte eksempler med den generelle formel:



- 5 ble fremstilt fra det passende 2-etoksy-pyridin-3-yl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidinon og alkohol ifølge lignende prosedyrer som beskrevet i Eksempel 27.

Eks.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	Data
28			Funnet : C, 54,88; H, 7,08; N, 17,13, C <sub>26</sub> H <sub>39</sub> N <sub>7</sub> O <sub>5</sub> S; 0,6H <sub>2</sub> O krever C, 54,55; H, 7,08; N, 17,13% $\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,02 (6H, 2xt), 1,40 (3H, t), 1,56 (2H, m), 1,83 (2H, m), 1,94 (2H, m), 2,41 (2H, q), 2,55 (4H, m), 3,00 (2H, t), 3,16 (4H, m), 3,30 (3H, s), 3,92 (2H, t), 4,45 (2H, t), 4,67 (2H, t), 8,61 (1H, s), 9,01 (1H, s), 10,60 (1H, s). LRMS : m/z 562 (M+1) <sup>+</sup>
29			Funnet : C, 52,90; H, 6,79; N, 16,86, C <sub>25</sub> H <sub>37</sub> N <sub>7</sub> O <sub>6</sub> S krever C, 53,27; H, 6,62; N, 17,36% $\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,02 (6H, m), 1,84 (2H, m), 2,42 (2H, q), 2,56 (4H, m), 3,01 (2H, t), 3,15 (4H, m), 3,29 (3H, s), 3,57 (3H, s), 3,88 (4H, m), 4,44 (2H, t), 4,78 (2H, t), 8,61 (1H, s), 8,98 (1H, s), 10,76 (1H, s). LRMS : m/z 564 (M+1) <sup>+</sup>

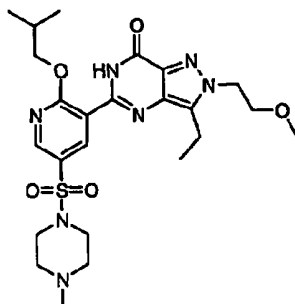


30		n-Bu	$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,02 (6H, t), 1,38 (3H, t), 1,57 (2H, m), 1,96 (2H, m), 2,41 (2H, q), 2,50 (3H, s), 2,56 (4H, m), 3,00 (2H, q), 3,15 (4H, m), 3,79 (2H, t), 3,94 (2H, t), 4,68 (2H, t), 5,12 (1H, m), 8,62 (1H, d), 9,01 (1H, d), 10,61 (1H, s).
31			$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,01 (3H, t), 1,37 (3H, t), 2,40 (2H, q), 2,55 (7H, m), 3,00 (2H, q), 3,13 (4H, m), 3,25 (2H, t), 3,80 (2H, t), 3,95 (2H, t), 4,88 (2H, t), 5,12 (1H, m), 7,22 (2H, m), 7,38 (3H, m), 8,62 (1H, d), 9,00 (1H, d), 10,49 (1H, s).
32		n-Bu	$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,02 (9H, t), 1,38 (3H, t), 1,57 (2H, m), 1,96 (2H, m), 2,41 (2H, q), 2,56 (4H, m), 2,67 (2H, q), 3,01 (2H, q), 3,15 (4H, m), 3,74 (2H, t), 3,90 (2H, t), 4,68 (2H, t), 5,17 (1H, m), 8,62 (1H, d), 9,01 (1H, d), 10,60 (1H, s).
33			$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,02 (6H, m), 1,37 (3H, t), 2,41 (2H, q), 2,57 (4H, m), 2,69 (2H, q), 3,01 (2H, q), 3,15 (4H, m), 3,76 (2H, t), 3,95 (2H, t), 5,18 (1H, m), 5,77 (2H, s), 7,38 (3H, m), 7,50 (2H, m), 8,63 (1H, d), 9,00 (1H, d), 10,59 (1H, br s).

hvori i eksemplene 28 og 29  $R^2$  er n-propyl, og i eksemplene 30 til 33 er  $R^2$  lik etyl.

#### EKSEMPEL 34

- 5 5-[2-iso-butoksy-5-(4-metylpiperazin-1-ylsulfonil)-pyridin-3-yl]-3-etyl-2-(2-metoksyetyl)-2,6-dihydro-7H-[pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



Kalium-bis(trimetylsilyl)amid (306mg, 1,54mmol) ble  
 tilsatt til en løsning av tittelforbindelsen fra  
 eksempel 2 (155mg, 0,31 mmol) i 2-metyl-n-propanol  
 5 (10ml), og reaksjonsblandingen ble omrørt under til-  
 bakeløp i 24 timer. Den avkjølte blanding ble inndampet  
 under redusert trykk, og residuet ble rensset ved hjelp av  
 kolonnekromatografi på silikagel, under anvendelse av en  
 elueringsgradient av diklormetan:metanol (100:0 til 95:5)  
 10 for å tilveiebringe tittelforbindelsen, 88mg, som et fast  
 stoff.

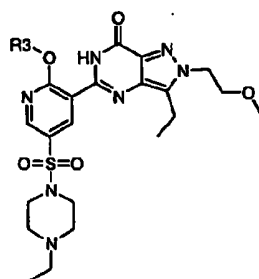
Funnet : C, 52,45; H, 6,43; N, 17,33.  $C_{24}H_{35}N_7O_5S; 1,1 H_2O$   
 krever C, 52,08; H, 6,77; N, 17,71

$\delta(CDCl_3)$ : 1,14 (6H, d), 1,41 (3H, t), 2,30 (4H, m), 2,52  
 15 (4H, m), 3,07 (2H, q), 3,15 (4H, m), 3,30 (3H, s), 3,92  
 (2H, t), 4,46 (4H, m), 8,62 (1H, s), 9,03 (1H, s).

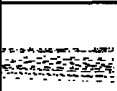
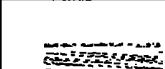
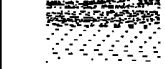

LRMS : m/z 534 (M+1)<sup>+</sup>

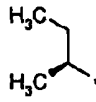
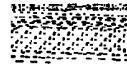
#### EKSEMPLENE 35 til 40

Forbindelsene i følgende tabulerte eksempler med den  
 20 generelle formel:



ble fremstilt fra tittelforbindelsen fra eksempel 8 og den passende alkohol, ifølge lignende prosedyrer som beskrevet i Eksempel 34.

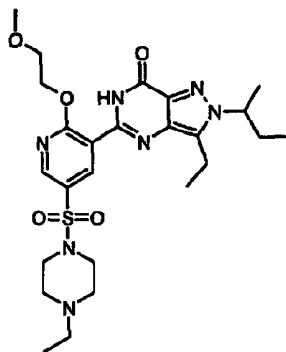
Eks.	R <sup>3</sup>	Data
35		$\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,02 (3H, t), 1,40 (3H, t), 1,52 (3H, t), 1,98 (2H, m), 2,40 (2H, q), 2,57 (4H, m), 3,14 (6H, m), 3,32 (3H, s), 3,94 (2H, t), 4,46 (2H, t), 4,62 (2H, t), 8,61 (1H, s), 9,02 (1H, s), 10,62 (1H, s). LRMS : m/z 534 (M+1) <sup>+</sup>
36		$\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,04 (6H, 2xt), 1,40 (3H, t), 1,55 (2H, m), 1,95 (2H, m), 2,42 (2H, q), 2,55 (4H, m), 3,07 (2H, q), 3,15 (4H, m), 3,30 (3H, s), 3,92 (2H, t), 4,46 (2H, t), 4,66 (2H, t), 8,62 (1H, s), 9,02 (1H, s), 10,60 (1H, s). LRMS : m/z 548 (M+1) <sup>+</sup>
37		Funnet : C, 54,77; H, 6,82; N, 17,75. C <sub>25</sub> H <sub>37</sub> N <sub>7</sub> O <sub>5</sub> S krever C, 54,83; H, 6,81; N, 17,90% $\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,02 (3H, t), 1,12 (6H, d), 1,40 (3H, t), 2,30 (1H, m), 2,42 (2H, q), 2,57 (4H, m), 3,08 (2H, q), 3,13 (4H, m), 3,30 (3H, s), 3,90 (2H, t), 4,46 (4H, m), 8,62 (1H, s), 9,02 (1H, s), 10,60 (1H, s). LRMS : m/z 548 (M+1) <sup>+</sup>
38 <sup>1</sup>		Funnet : C, 54,76; H, 6,79; N, 17,72. C <sub>25</sub> H <sub>37</sub> N <sub>7</sub> O <sub>5</sub> S krever C, 54,83; H, 6,81; N, 17,90% $\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ) : 1,03 (6H, m), 1,40 (3H, t), 1,50 (3H, d), 1,85 (1H, m), 1,98 (1H, m), 2,41 (2H, q), 2,58 (4H, m), 3,07 (2H, q), 3,15 (4H, m), 3,30 (3H, s), 3,92 (2H, t), 4,47 (2H, t), 5,57 (1H, m), 8,61 (1H, s), 9,03 (1H, s), 10,65 (1H, s). LRMS : m/z 548 (M+1) <sup>+</sup>

39 <sup>1</sup>		Funnet : C, 55,03; H, 6,97; N, 16,84. $C_{25}H_{37}N_7O_5S$ krever C, 54,83; H, 6,81; N, 17,90% $\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,04 (6H, t), 1,40 (3H, t), 1,50 (3H, d), 1,83 (1H, m), 1,98 (1H, m), 2,42 (2H, q), 2,58 (4H, m), 3,07 (2H, q), 3,15 (4H, m), 3,30 (3H, s), 3,92 (2H, t), 4,46 (2H, t), 5,55 (1H, m), 8,61 (1H, s), 9,04 (1H, s), 10,64 (1H, s). LRMS : m/z 548 (M+1) <sup>+</sup>
40		Funnet C, 54,91; H, 5,91; N, 18,85. $C_{27}H_{34}N_8O_5S; 0,5H_2O$ krever C, 54,81; H, 5,96; N, 18,94% $\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,02 (3H, t), 1,42 (3H, t), 2,42 (2H, q), 2,57 (4H, m), 3,12 (6H, m), 3,30 (3H, s), 3,94 (2H, t), 4,46 (2H, t), 5,90 (2H, s), 7,35 (2H, m), 7,78 (1H, m), 8,59 (1H, s), 8,84 (2H, m), 12,70 (1H, s). LRMS : m/z 583 (M+1) <sup>+</sup>

1 = renset under anvendelse av en elueringsgradient av etylacetat: metanol (95:5 til 90:10), etterfulgt av etertriturering

#### EKSEMPEL 41

- 5 2-(sec-butyl)-3-Etyl-5-[5-(4-etylpiperazin-1-yl-sulfonyl)-2-(2-metoksyetoksy)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



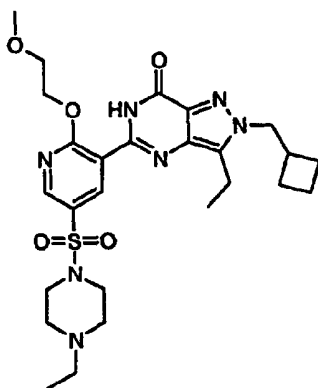
En løsning av tittelforbindelsen fra eksempel 4 (129mg,  
 10 0,25mmol) i 2-metoksyetanol (10ml) ble oppvarmet ved

110°C i 15 minutter, derpå avkjølt. Kalium-bis(trimetylsilyl)amid (249mg, 1,50mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 130°C i 22 timer. Den avkjølte blanding ble fordelt mellom etylacetat og vandig natriumbikarbonatløsning, og lagene ble separert. Den organiske fase ble tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk. Resten ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av diklormetan:metanol (98:2) som ekstraksjonsmiddel for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et gult skum, 59mg.

δ(CDCl<sub>3</sub>): 0,79 (3H, t), 1,03 (3H, t), 1,39 (3H, t), 1,60 (3H, d), 1,90 (1H, m), 2,22 (1H, m), 2,41 (2H, q), 2,57 (4H, m), 2,97-3,18 (6H, m), 3,57 (3H, s), 3,85 (2H, m), 4,40 (1H, m), 4,78 (2H, m), 8,62 (1H, s), 8,98 (1H, s), 10,76 (1H, s). LRMS : m/z 548 (M+1)<sup>+</sup>

#### EKSEMPEL 42

2-Cyklobutylmetyl-3-Etyl-5-[5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-metoksyetoksy)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



20

Tittelforbindelsen ble oppnådd som et hvitt fast stoff (64%) fra tittelforbindelsen fra eksempel 7 og 2-metoksyetanol, ifølge prosedyren beskrevet i Eksempel 41.

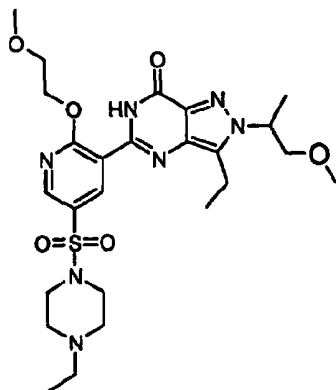
δ(CDCl<sub>3</sub>): 1,01 (3H, t), 1,40 (3H, t), 1,80-1,98 (5H, m), 2,05 (2H, m), 2,40 (2H, q), 2,54 (4H, m), 3,00 (2H, m),

25

3,15 (4H, m), 3,55 (3H, s), 3,83 (2H, t), 4,30 (2H, d),  
4,76 (2H, t), 8,60 (1H, s), 8,96 (1H, d), 10,74 (1H, br s).

EKSEMPEL 43

3-Etyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-metoksy-  
5 etoksy)pyridin-3-yl]-2-(2-metoksy-1-metyletyl)-2,6-dihydro-  
7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



Tittelforbindelsen ble oppnådd som et gult skum (57%) fra  
tittelforbindelsen fra eksempel 9 og 2-metoksyetanol,  
10 ifølge prosedyren beskrevet i Eksempel 41.

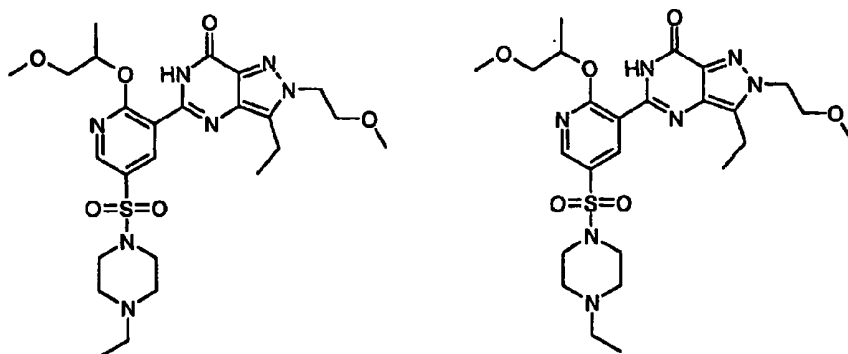
$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,02 (3H, t), 1,38 (3H, t), 1,59 (3H, d), 2,41  
(2H, q), 2,56 (4H, m), 3,05 (6H, m), 3,22 (3H, s), 3,56  
(3H, s), 3,72 (1H, m), 3,84 (2H, m), 3,96 (1H, dd), 4,71  
(1H, m), 4,78 (2H, m), 8,61 (1H, s), 8,97 (1H, s), 10,78  
15 (1H, br s).

EKSEMPEL 44

3-Etyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-metoksy-  
1-metyletoksy) sulfonyl)pyridin-3-yl]-2-(2-metoksyetyl)-  
2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

·EKSEMPEL 45

3-Etyl-5-[5-(4-etyl piperazin-1-ylsufonyl)-2-(2-metoksy-1-metyletoksy)sufonyl]pyridin-3-yl]-2-(2-metoksyetyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



5

En blanding av tittelforbindelsen fra eksempel 8 (250mg, 0,48mmol) og kalium-bis(trimetylsilyl)amid (480mg, 2,41 mmol) i 1-metoksy-2-propanol (20ml) ble oppvarmet ved 120°C i 18 timer. Den avkjølte blanding ble inndampet under redusert trykk, og residuet ble renset ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av en elueringsgradient av diklormetan:metanol (100:0 til 95:5) for å tilveiebringe et hvitt fast stoff. Dette material ble renset ved hjelp av HPLC, under anvendelse av en Chiralpak AD 250-kolonne, med heksan:1% dietylamin i iso-propanol (85:15) som ekstraksjonsmiddel, for å tilveiebringe tittelforbindelsen fra eksempel 44, 49mg,  $\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,02 (3H, t), 1,40 (3H, t), 1,50 (3H, m), 2,42 (2H, q), 2,57 (4H, m), 3,06 (2H, m), 3,15 (4H, m), 3,30 (3H, s), 3,55 (3H, s), 3,64 (1H, m), 3,76 (1H, m), 3,92 (2H, t), 4,45 (2H, t), 5,60 (1H, m), 8,60 (1H, s), 8,90 (1H, s), 10,80 (1H, s).

LRMS : m/z 564 (M+1)<sup>+</sup>  
og tittelforbindelsen fra eksempel 45, 39mg.  
 $\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,04 (3H, t), 1,40 (3H, t), 1,50 (3H, d), 2,42 (2H, q), 2,57 (4H, m), 3,07 (2H, q), 3,16 (4H, m), 3,29 (3H, s), 3,56 (3H, s), 3,64 (1H, m), 3,75 (1H, m), 3,90

25

(2H, t), 4,45 (2H, t), 5,60 (1H, m), 8,60 (1H, s), 8,90 (1H, s), 10,80 (1H, s).

LRMS : m/z 564 (M+1)<sup>+</sup>

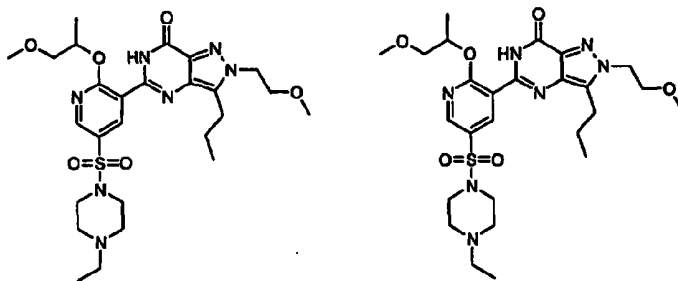
EKSEMPEL 46

5 5-[5-(4-Etylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-metoksy-1-metyletoksy)sulfonyl]pyridin-3-yl]-2-(2-metoksyetyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

og

EKSEMPEL 47

10 5-[5-(4-Etylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-metoksy-1-metyletoksy)sulfonyl]pyridin-3-yl]-2-(2-metoksyetyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



En blanding av tittelforbindelsen fra eksempel 3 (345mg,  
 15 0,65mmol) og kalium-bis(trimetylsilyl)amid (645mg,  
 3,24mmol) i 1-metoksy-2-propanol (2,5ml) ble oppvarmet ved  
 110°C i 16 timer. Den avkjølte blanding ble fortynnet med  
 etylacetat, deretter vasket med vandig ammoniumklorid-  
 løsning, deretter vann, tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet under  
 20 redusert trykk. Resten ble rensset ved hjelp av kolonne-  
 kromatografi på silikagel under anvendelse av diklor-  
 metan:metanol (97:3) som ekstraksjonsmiddel for å tilveie-  
 bringe en gul gummi.



Dette material ble renset ved hjelp av HPLC, under anvendelse av en Chiralpak AD 250-kolonne, med heksan:1% dietylamin i iso-propanol (85:15) som ekstraksjonsmiddel, for å tilveiebringe tittelforbindelsen fra eksempel 46, 17mg.

5  $\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,02 (6H, m), 1,50 (3H, d), 1,81 (2H, m), 2,41 (2H, q), 2,56 (4H, m), 3,00 (2H, m), 3,14 (4H, m), 3,28 (3H, s), 3,55 (3H, s), 3,62-3,78 (2H, m), 3,90 (2H, t), 4,44 (2H, t), 5,60 (1H, m), 8,60 (1H, s), 8,89 (1H, s), 10,80 (1H, s).

10 LRMS : m/z 578 (M+1)<sup>+</sup>

og tittelforbindelsen fra eksempel 47, 64mg.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,01 (6H, m), 1,48 (3H, d), 1,81 (2H, m), 2,40 (2H, q), 2,54 (4H, m), 2,99 (2H, t), 3,10 (4H, m), 3,27 (3H, s), 3,51 (3H, s), 3,60-3,76 (2H, m), 4,87 (2H, t),  
15 4,44 (2H, t), 5,59 (1H, m), 8,60 (1H, s), 8,86 (1H, s).

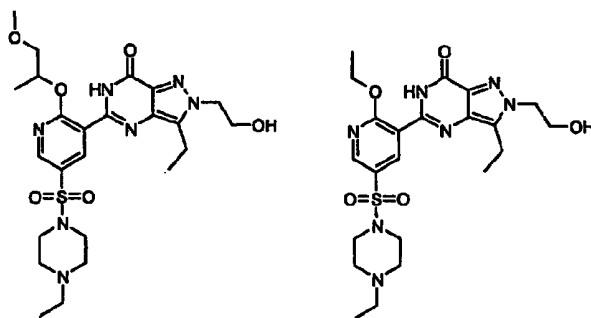
LRMS : m/z 578 (M+1)<sup>+</sup>

#### EKSEMPEL 48

20 3-Etyl-5-[5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-metoksy-1-metyletoksy)pyridin-3-yl]-2-(2-hydroksyetyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on og

#### EKSEMPEL 49

5-[2-Etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2-(2-hydroksyetyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



Kalium-bis(trimetylsilyl)amid (200mg, 1,0mmol) ble tilsatt til en løsning av tittelforbindelsen fra preparat 60 (120mg, 0,2mmol) i 1-metoksy-2-propanol (10ml), og reaksjonsblandingen ble oppvarmet under  
 5 tilbakeløp i 18 timer. Den avkjølte blanding ble inn-  
 dampet under redusert trykk, og residuet ble renset ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av en elueringsgradient av diklormetan:metanol (100:0 til 90:10) for å tilveiebringe tittelforbindelsen  
 10 fra eksempel 48, 8mg.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,02 (3H, t), 1,40 (3H, t), 1,50 (3H, d), 2,41 (2H, q), 2,58 (4H, m), 3,10 (7H, m), 3,58 (3H, s), 3,70 (2H, m), 4,20 (2H, m), 4,40 (2H, m), 5,59 (1H, m), 8,61 (1H, d), 8,88 (1H, d), 10,90 (1H, s).

15 LRMS : m/z 550 (M+1)<sup>+</sup>

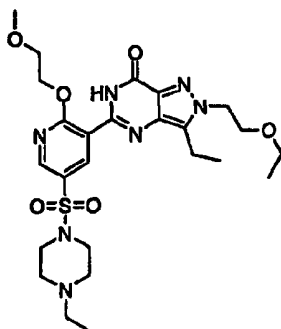
og tittelforbindelsen fra eksempel 49 som et hvitt fast stoff.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,02 (3H, t), 1,40 (3H, t), 1,58 (3H, t), 2,41 (2H, q), 2,56 (4H, m), 2,87 (1H, br s), 3,02-3,19 (6H, m),  
 20 4,22 (2H, m), 4,42 (2H, t), 4,77 (2H, q), 8,62 (1H, s), 9,02 (1H, s), 10,66 (1H, s).

LRMS : m/z 506 (M+1)<sup>+</sup>

#### EKSEMPEL 50

25 2-(2-Etoksyetyl)-5-[5-(4-etyl piperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-metoksyetoksy)pyridin-3-yl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo(4,3-d)pyrimidin-7-on



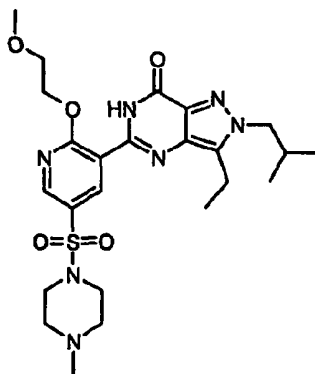
Kalium-bis(trimetylsilyl)amid (359mg, 1,8mmol) ble tilsatt til en løsning av tittelforbindelsen fra preparat 70 (250mg, 0,45mmol) i 2-metoksyetanol (5ml), og reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 6 timer. Tlc-analyse viste gjenværende utgangsmaterial, slik at ytterligere kalium-bis(trimetylsilyl)amid (90mg, 0,45mmol) ble tilsatt til den avkjølte blanding, og reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 4 timer under tilbakeløp. Den avkjølte blanding ble konsentrert under redusert trykk, og residuet ble rensset ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av diklormetan:metanol (95:5) som ekstraksjonsmiddel. Produktet ble triturerert med eter og pentan for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et krystallinsk fast stoff, 75mg.

Funnet : C, 52,88; H, 6,59; N, 17,39.  $C_{25}H_{37}N_7O_6S$  krever C, 53,27; H, 6,62; N, 17,39%

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,02 (3H, t), 1,12 (3H, t), 1,40 (3H, t), 2,41 (2H, q), 2,57 (5H, m), 3,06 (2H, q), 3,15 (4H, m), 3,42 (2H, q), 3,57 (3H, s), 3,85 (2H, t), 3,94 (2H, t), 4,44 (2H, t), 4,78 (2H, t), 8,61 (1H, s), 8,98 (1H, s), 10,78 (1H, s).

#### EKSEMPEL 51

2-(iso-butyl-3-etyl-5-[2-(2-metoksyetoksy)-5-(4-metyl-piperazin-1-ylsulfonil)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



Kalium-bis(trimetylsilyl)amid (732mg, 3,68mmol) ble tilsatt til en løsning av tittelforbindelsen fra preparat 40 (958mg, 1,84mmol) i 2-metoksyetanol (20ml), og reaksjonsblandingen ble omrørt i 16 timer ved 120°C. Den avkjølte blanding ble konsentrert under redusert trykk, residuet ble oppløst i vann (25ml), og pH-verdien ble innstilt til til 2 under anvendelse av saltsyre (2N). Løsningen ble vasket med etylacetat og nøytralisert, og den resulterende utfelling ble avfiltrert. Det faste stoff ble oppløst i etylacetat, inndampet under redusert trykk, og råproduktet ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av diklormetan:metanol: 0,88 ammoniakk (95:5:0,5) som ekstraksjonsmiddel for å tilveiebringe tittelforbindelsen, 53mg.

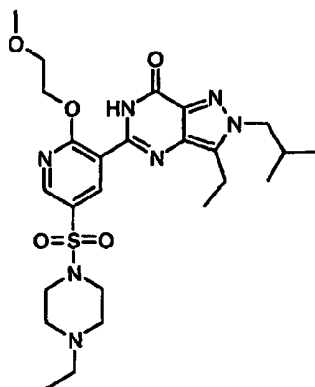
$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 0,97 (6H, d), 1,40 (3H, t), 2,28 (4H, m), 2,52 (4H, m), 3,02 (2H, q), 3,16 (4H, m), 3,57 (3H, s), 3,86 (2H, t), 4,10 (2H, d), 4,78 (2H, t), 8,61 (1H, d), 8,98 (1H, d), 10,79 (1H, s).

LRMS : m/z 534 (M+1)<sup>+</sup>

20

EKSEMPEL 52

2-(iso-butyl)-3-etyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-metoksyetoksy)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



25 Kalium-bis(trimetylsilyl)amid (1,85g, 9,35mmol) ble tilsatt til en løsning av tittelforbindelsen fra preparat 36 (1,0g,

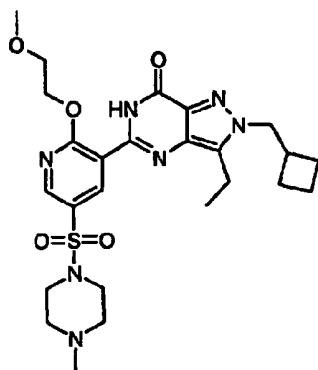
1,89mmol) i 2-metoksyetanol (8ml), og reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved 120°C. Den avkjølte blanding ble konsentrert under redusert trykk, og residuet ble fordelt mellom vann (200ml) og diklormetan (200ml). Den resulterende utfelling ble avfiltrert, og lagene ble separert. Den vandige fase ble ekstrahert med diklormetan (2x200ml), og de kombinerte organiske løsninger ble inndampet under redusert trykk, for å tilveiebringe et kremfarvet fast stoff. De isolerte faste stoffer ble kombinert og rensset ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av diklormetan:metanol (90:10) som ekstraksjonsmiddel for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et lysegult fast stoff, 220mg.

15  $\delta(\text{CDCl}_3)$ : 0,95 (6H, d), 1,05 (3H, t), 1,40 (3H, d), 2,40 (3H, m), 2,55 (4H, m), 3,00 (2H, q), 3,10 (4H, m), 3,55 (3H, s), 3,85 (2H, t), 5,05 (2H, d), 4,80 (2H, t), 8,60 (1H, s), 8,95 (1H, s), 10,80 (1H, s).

LRMS : m/z 549 (M+1)<sup>+</sup>

### EKSEMPEL 53

20 2-Cyklobutylmetyl-3-etyl-5-[2-(2-metoksyetoksy)-5-(4-metylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



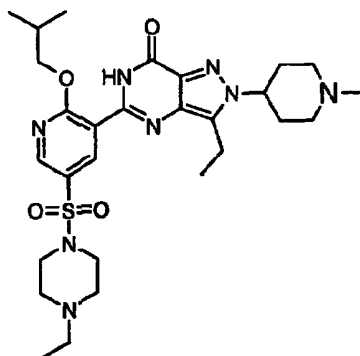
Tittelforbindelsen ble oppnådd som et beige fast stoff (31%) fra tittelforbindelsen i preparat 41 og 2-metoksy-

etanol, under anvendelse av en lignende prosedyre som beskrevet i 52.

5  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,41 (3H, t), 1,88 (4H, m), 2,07 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,52 (4H, m), 3,00 (3H, m), 3,15 (4H, m), 3,57 (3H, s), 3,86 (2H, m), 4,33 (2H, d), 4,79 (2H, t), 8,62 (1H, s), 8,98 (1H, s), 10,75 (1H, s).

EKSEMPEL 54

10 5-[2-iso-butoksy-5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2-(1-metyl-piperidin-4-yl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



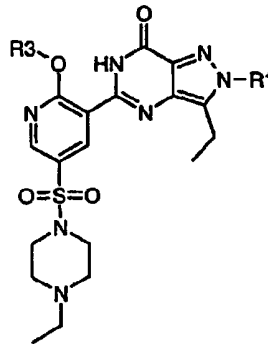
En blanding av tittelforbindelsen fra preparat 52 (90mg, 0,156mmol), kalium-bis(trimetylsilyl)amid (156mg, 0,78mmol) og etylacetat (14mg, 0,156mmol) i iso-propanol  
 15 (12ml) ble omrørt ved 130°C i 6 timer i et lukket kar. Den avkjølte reaksjonsblanding ble helt i mettet vandig natriumbikarbonatløsning (60ml) og ekstrahert med etylacetat (60ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (MgSO<sub>4</sub>) og indampet under redusert trykk for å  
 20 tilveiebringe en gummi. Råproduktet ble renset ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av diklormetan:metanol: 0,88 ammoniakk (92,6:6,6:0,6) for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et beige skum,  
 36mg.

25  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,01 (3H, t), 1,12 (6H, d), 1,39 (3H, t), 1,94

(2H, m), 2,15 (2H, m), 2,22-2,44 (6H, m), 2,55 (6H, m), 3,02 (4H, m), 3,14 (4H, m), 4,22 (1H, m), 4,43 (2H, d), 8,60 (1H, d), 9,00 (1H, d), 10,54 (1H, s).

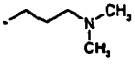
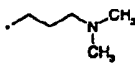
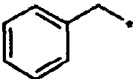
EKSEMPLENE 55 til 58

- 5 Forbindelsene i følgende tabulerte eksempler med den generelle formel:



ble fremstilt fra det passende karboksamid og alkohol, ifølge lignende prosedyrer som beskrevet i Eksempel 54.

Eks.	R1	R3	Data
55		n-Bu	$\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,02 (6H, m), 1,40 (3H, t), 1,57 (2H, m), 1,94 (4H, m), 2,16 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,41 (2H, q), 2,56 (6H, m), 3,03 (4H, m), 3,15 (4H, m), 4,22 (1H, m), 4,66 (2H, t), 8,62 (1H, d), 9,01 (1H, d), 10,55 (1H, s).
56			$\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,02 (3H, t), 1,12 (6H, d), 1,42 (3H, t), 2,31 (7H, m), 2,42 (2H, q), 2,57 (4H, m), 2,90 (2H, t), 3,06 (2H, q), 3,16 (4H, m), 4,38-4,47 (4H, m), 8,61 (1H, d), 9,01 (1H, d), 10,60 (1H, s).

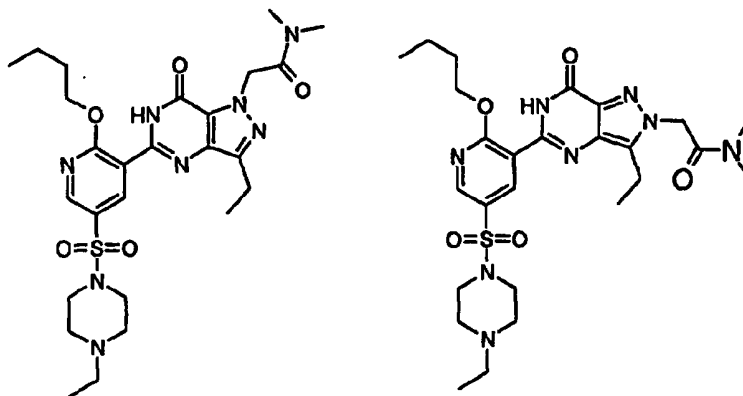
57		n-Bu	$\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,01 (6H, t), 1,40 (3H, t), 1,56 (2H, m), 1,95 (2H, m), 2,17 (2H, m), 2,21 (6H, s), 2,24 (2H, t), 2,40 (2H, q), 2,57 (4H, m), 3,06 (2H, q), 3,17 (4H, m), 4,37 (2H, t), 4,65 (2H, t), 8,61 (1H, d), 9,02 (1H, d), 10,59 (1H, s).
58			$\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ) :1,02 (3H, t), 1,40 (3H, t), 2,17 (2H, m), 2,21 (6H, s), 2,27 (2H, t), 2,40 (2H, q), 2,57 (4H, m), 3,05 (2H, q), 3,17 (4H, m), 4,37 (2H, t), 5,77 (2H, s), 7,39 (3H, m), 7,52 (2H, m), 8,63 (1H, d), 9,01 (1H, d), 10,54 (1H, s).

EKSEMPEL 59

5-[2-n-butoksy-5-(4-etyl piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-1-[2-(dimetylamo)-2-oksoetyl]-3-etyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on og

EKSEMPEL 60

5-[2-n-butoksy-5-(4-etyl piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-[2-(dimetylamo)-2-oksoetyl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



10

Natriumhydrid (13mg, 60% dispersjon i mineralolje, 0,33mmol) ble tilsatt til en løsning av tittelforbindel-



sen fra preparat 59 (145mg, 0,30mmol) i tetrahydrofuran (2ml), og løsningen ble omrørt i 30 minutter. 2-Klor-N,N-dimetylacetamid (40mg, 0,034mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romstemperatur i 16 timer, etterfulgt av ytterligere 16 timer ved 60°C.

Den avkjølte blanding ble behandlet med vandig natriumbikarbonatløsning (15ml) og ekstrahert med etylacetat (2x15ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk. Råproduktet ble renset ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av diklormetan:metanol (96,5:3,5) som ekstraksjonsmiddel, og gjentatt under anvendelse av etylacetat: dietylamin (90:10) som ekstraksjonsmiddel, for å tilveiebringe tittelforbindelsen i eksempel 59, 20mg,

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,03 (6H, t), 1,41 (3H, t), 1,59 (2H, m), 1,95 (2H, m), 2,41 (2H, q), 2,57 (4H, m), 3,00 (5H, m), 3,15 (7H, m), 4,66 (2H, t), 5,44 (2H, s), 8,63 (11-1, d), 9,10 (1H, d), 10,85 (1H, s).

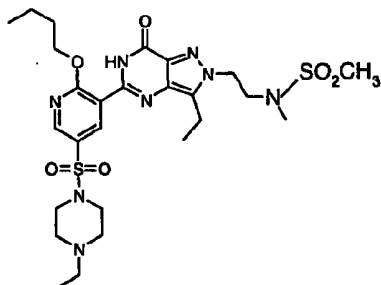
og tittelforbindelsen i eksempel 60, 45mg.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,01 (6H, t), 1,42 (3H, t), 1,55 (2H, m), 1,94 (2H, m), 2,40 (2H, q), 2,55 (4H, m), 3,00 (5H, m), 3,14 (7H, m), 4,64 (2H, t), 5,19 (2H, s), 8,61 (1H, d), 9,01 (1H, d), 10,58 (1H, s).

25

#### EKSEMPEL 61

5-[2-n-butoksy-5-(4-etyl piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2-(2-[metyl(metylsulfonyl)amino]etyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



Trifluoreddiksyre (1 ml) ble tilsatt til en løsning av  
 tittelforbindelsen fra preparat 62 (76mg, 0,117mmol) i  
 diklormetan (1 ml), og løsningen ble omrørt i 2½ timer ved  
 5 romstemperatur. Blandingen ble inndampet under redusert  
 trykk, residuet ble triturerert grundig med eter, og det  
 resulterende utfelling ble filtrert og tørket for å  
 tilveiebringe et hvitt pulver.

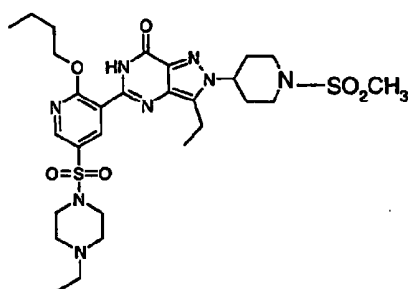
Metansulfonylchlorid (2081, 0,26mmol) ble tilsatt til en  
 10 løsning av dette mellomprodukt i diklormetan (2ml) og  
 trietylamin (65g/l, 0,47mmol), og reaksjonsblandingen ble  
 omrørt ved romstemperatur i 1½ timer. Blandingen ble  
 behandlet med mettet vandig natriumbikarbonatløsning (10ml)  
 og ekstrahert med etylacetat (2x10ml). De kombinerte  
 15 organiske ekstrakter ble tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet under  
 redusert trykk for å tilveiebringe en gummi.

Råproduktet ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi på  
 silikagel under anvendelse av diklormetan:metanol (96:4)  
 som ekstraksjonsmiddel for å tilveiebringe tittel-  
 20 forbindelsen som et beige skum, 30mg.

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,02 (6H, t), 1,42 (3H, t), 1,54 (2H, m), 1,94  
 (2H, m), 2,41 (2H, q), 2,57 (4H, m), 2,65 (3H, s), 2,80  
 (3H, s), 3,13 (6H, m), 3,76 (2H, t), 4,52 (2H, t), 4,67  
 (2H, t), 8,62 (1H, d), 9,04 (1H, d), 10,68 (1H, s).

EKSEMPEL 62

5-[2-n-butoksy-5-(4-etyl piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2-[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



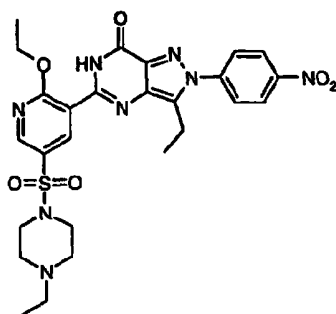
5

Tittelforbindelsen ble oppnådd som et hvitt fast stoff, (34%) fra tittelforbindelsen i preparat 67 og metansulfonylchlorid, ifølge prosedyren beskrevet i Eksempel 61.

10  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,01 (6H, t), 1,40 (3H, t), 1,55 (2H, m), 1,95 (2H, m), 2,08 (2H, m), 2,42 (2H, q), 2,57 (6H, m), 2,90 (3H, s), 3,01-3,18 (8H, m), 4,01 (2H, m), 4,42 (1H, m), 4,66 (2H, t), 8,62 (1H, d), 9,01 (1H, d), 10,60 (1H, s).

EKSEMPEL 63

15 5-[2-Etoksy-5-(4-etyl piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2-(4-nitrofenyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

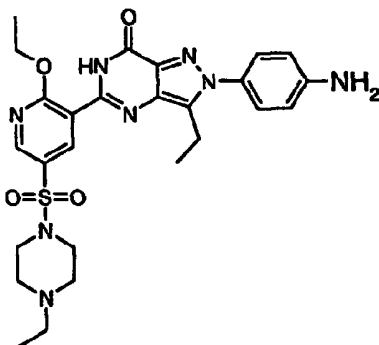


Kalium-bis(trimetylsilyl)amid (134mg, 0,67mmol) ble tilsatt til en suspensjon av tittelforbindelsen fra preparat 49 (200mg, 0,33mmol) og etylacetat (50µl, 0,51 mmol) i etanol (5ml), og reaksjonsblandingen ble opp-  
 5 varmet ved 120°C i et lukket kar i 12 timer. Den avkjølte reaksjonsblanding ble konsentrert under redusert trykk, og residuet ble fordelt mellom etylacetat og vann, og lagene ble separert. Den vandige fase ble ekstrahert med etylacetat, de kombinerte organiske  
 10 løsninger ble tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk. Råproduktet ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av diklor-  
 metan:metanol (98:2) som ekstraksjonsmiddel for å tilveiebringe tittelforbindelsen som en gul olje, 10mg.  
 15 δ(CDCl<sub>3</sub>): 1,02 (3H, t), 1,36 (3H, t), 1,60 (3H, t), 2,41 (2H, q), 2,57 (4H, m), 3,17 (6H, m), 4,78 (2H, q), 7,82 (2H, d), 8,42 (2H, d), 8,66 (1H, d), 9,07 (1H, d), 10,78 (1H, br s).  
 LRMS : m/z 583 (M+1)<sup>+</sup>

20

EKSEMPEL 64

2-(4-Aminofenyl)-5-[2-etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-yl-sulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



25 En løsning av tittelforbindelsen fra eksempel 63 (100mg, 0,17mmol) i metanol (2ml) ble tilsatt til en suspensjon

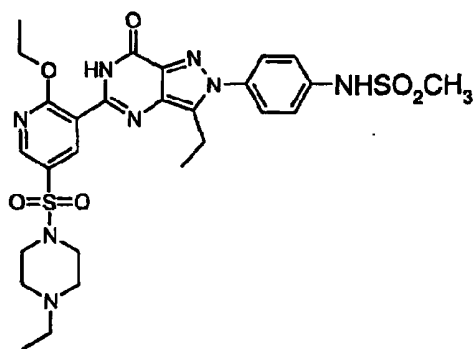
av jernpulver (29mg, 0,52mmol) i ammoniumklorid (45mg, 0,85mmol) i vann (2ml), og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 60°C i 1 time. Den avkjølte blanding ble filtrert, og filtratet ble inndampet under redusert trykk for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et lysebrunt fast stoff, 93mg.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,02 (3H, t), 1,26 (3H, t), 1,59 (3H, t), 2,41 (2H, q), 2,57 (4H, m), 3,03 (2H, q), 3,16 (4H, m), 3,94 (2H, s), 4,77 (2H, q), 6,78 (2H, d), 7,27 (2H, d), 8,63 (1H, d), 9,07 (1H, d), 10,66 (1H, s).

LRMS : m/z 553 (M+1)<sup>+</sup>

#### EKSEMPEL 65

5-[2-Etoksy-5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2-{4-[(metylsulfonyl)aminofenyl]}-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



Metansulfonylchlorid (151, 0,19mmol) ble tilsatt til en isavkjølt løsning av tittelforbindelsen fra eksempel 64 (93mg, 0,17mmol) i pyridin (2ml), og reaksjonsblandingen fikk anta romstemperatur og ble omrørt i 90 minutter. Tlc-analyse viste gjenværende utgangsmaterial, slik at ytterligere metansulfonylchlorid (15g1, 0,19mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere time. Reaksjonen ble undertrykket ved tilsetning av vandig ammoniumkloridløsning og ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (MgSO<sub>4</sub>) og konsentrert under redusert trykk. Det gjen-

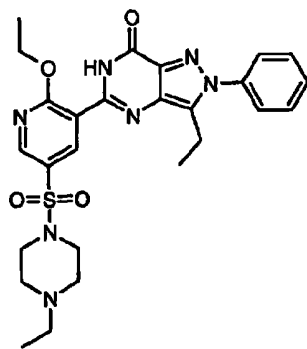
værende faste stoff ble rensset ved hjelp av kolonne-  
kromatografi på silikagel under anvendelse av diklor-  
metan: metanol: 0,88 ammoniakk (90:10:1) som ekstrak-  
sjonsmiddel, deretter gjentatt under anvendelse av  
5 diklormetan:metanol:0,88 ammoniakk (95:5:1) for å  
tilveiebringe tittelforbindelsen, 36mg.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,03 (3H, t), 1,34 (3H, t), 1,59 (3H, t), 2,42  
(2H, q), 2,58 (4H, m), 3,14 (9H, m), 4,78 (2H, q), 6,92  
(1H, s), 7,44 (2H, d), 7,58 (2H, d), 8,65 (1H, d), 9,07  
10 (1H, d), 10,75 (1H, s).

LRMS : m/z 631 (M+1)<sup>+</sup>

#### EKSEMPEL 66

5-[2-Etoksy-5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2-fenyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-  
15 pyrimidin-7-on



Pyridin (0,1 ml, 1,08mmol) ble tilsatt til en blanding  
av tittelforbindelsen fra preparat 58 (250mg, 0,54mmol),  
kobber(II)acetat-monohydrat (145mg, 0,72mmol), benzen-  
20 borsyre (132mg, 1,08mmol) og 4A-molekylsikt (392mg) i  
diklormetan (5ml), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved  
romstemperatur i 4 dager. Reaksjonsblandingen ble  
filtrert, og filtratet ble inndampet under redusert  
trykk. Råproduktet ble rensset ved hjelp av kolonne-  
25 kromatografi på silikagel under anvendelse av diklor-  
metan:metanol:0,88 ammoniakk (97:3:0,5) som ekstrak-  
sjonsmiddel, og triturerert med eter:heksan. Det resul-

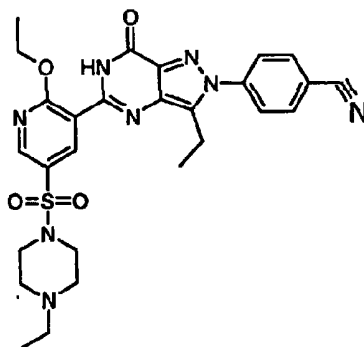
terende faste stoff ble filtrert og omkrystallisert fra iso-propanol:diklormetan for å tilveiebringe tittel-

forbindelsen som et fast stoff, 200mg.  
 $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,02 (3H, t), 1,47 (3H, t), 1,60 (3H, t), 2,42  
 5 (2H, q), 2,58 (4H, m), 3,10 (2H, q), 3,17 (4H, m), 4,76  
 (2H, q), 7,40 (11H, m), 7,51 (2H, m), 7,80 (2H, d), 8,67  
 (1H, d), 9,16 (1H, s), 10,90 (1H, s).

LRMS : m/z 538 (M+1)<sup>+</sup>

EKSEMPEL 67

10 2-(4-Cyanofenyl)-5-[2-etoksy-5-(4-etyl piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



En blanding av tittelforbindelsen fra preparat 58 (100mg,  
 15 0,22mmol), kobber(II)acetat-monohydrat (58mg, 0,29mmol), 4-  
 cyanobenzenborsyre (63mg, 0,44mmol) og 4A molekylsikt  
 (156mg) i pyridin (1 ml) og N-metylpyrrolidin (1 ml) ble  
 bestrålt med mikrobølge ved full styrke i 3x10 sekunder,  
 etterfulgt av 2 x20 sekunder. Blandingen ble inndampet  
 20 under redusert trykk, og residuet ble renset ved hjelp av  
 kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av  
 diklormetan: metanol: 0,88 ammoniakk (95:5:0,5) som  
 ekstraksjonsmiddel. Produktet ble omkrystallisert fra  
 diklormetan:iso-propanol for å tilveiebringe tittel-  
 25 forbindelsen, 45mg.

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,03 (3H, t), 1,49 (3H, t), 1,62 (3H, t), 2,42

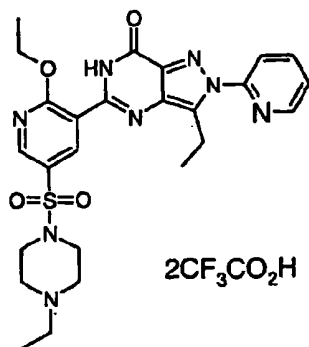
(2H, q), 2,58 (4H, m), 3,08 (2H, q), 3,17 (4H, m), 4,58  
 (2H, q), 7,79 (2H, d), 8,14 (2H, d), 8,70 (1H, d), 9,16  
 (1H, d), 11,09 (1H, s).

LRMS : m/z 563 (M+1)<sup>+</sup>

5

EKSEMPEL 68

5-[2-Etoksy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-  
3-etyl-2-(pyridin-2-yl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-  
pyrimidin-7-on-ditrifluoracetat



- 10 Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium (0) (8mg, 0,009mmol),  
 R-BINAP (8mg, 0,013mmol), natrium-tert-butoksid (41 mg,  
 0,43mmol) og 2-brompyridin (50g/l, 0,52mmol) ble tilsatt til  
 en løsning av tittelforbindelsen i preparat 58 (200mg,  
 0,43mmol) i toluen (3ml), og reaksjonsblandingen ble  
 15 oppvarmet ved 70°C i 16 timer. Den avkjølte blanding ble  
 inndampet under redusert trykk, og resten ble filtrert  
 gjennom silikagel, under anvendelse av diklormetan:metanol  
 (80:20) som ekstraksjonsmiddel. Produktet ble rensed ved  
 reversfasisk HPLC på silikagel, under anvendelse av en  
 20 elueringsgradient av acetonitril:0,1% vandig trifluor-  
 eddiksyre (5:95 til 85:15) for å tilveiebringe tittel-  
 forbindelsen, som et fast stoff, 13mg.
- δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,36 (3H, t), 1,48 (3H, t), 1,57 (3H, t), 3,00  
 (2H, m), 3,14 (6H, m), 3,70 (2H, m), 3,96 (2H, m), 4,77  
 25 (2H, q), 7,52 (1H, m), 8,15-8,26 (2H, m), 8,69 (2H, m),

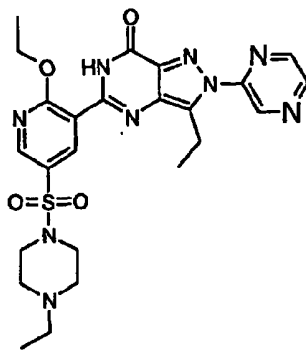


8,92 (1H, d), 10,80-11,00 (1H, s).

LRMS : m/z 539 (M+1)<sup>+</sup>

EKSEMPEL 69

5 5-[2-Etoksy-5-(4-etyl piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-  
3-etyl-2-(pyrazin-2-yl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-  
d]pyrimidin-7-on-ditrifluoracetat



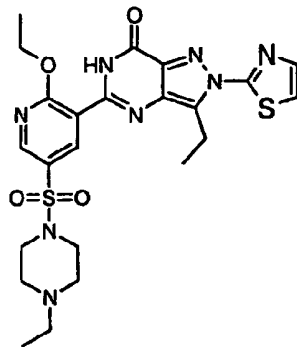
Cesiumkarbonat (353mg, 1,09mmol) etterfulgt av 2-klor-  
 pyrazin (100g, 1,12mmol) ble tilsatt til en løsning av  
 10 tittelforbindelsen fra preparat 58 (500mg, 1,08mmol) i N,N-  
 dimetylformamid (10ml), og reaksjonsblandingen ble opp-  
 varmet ved 120°C i 18 timer. Den avkjølte blanding ble  
 inndampet under redusert trykk, og resten ble rensed ved  
 hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse  
 15 av diklormetan:metanol: 0,88 ammoniakk (98:2:1) som  
 ekstraksjonsmiddel. Produktet ble ytterligere rensed ved  
 reversfasisk HPLC på silikagel, under anvendelse av en  
 elueringsgradient av acetonitril:0,1 % vandig trifluor-  
 eddiksyre (5:95 til 50:50) for å tilveiebringe tittel-  
 20 forbindelsen, 86mg.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,38 (6H, 2xt), 1,58 (3H, t), 2,98-3,22 (6H, m),  
 3,54 (2H, q), 3,76 (2H, m), 4,00 (2H, m), 4,78 (2H, q),  
 8,57-8,74 (3H, m), 8,98 (1H, d), 9,57 (1H, s).

LRMS : m/z 540 (M+1)<sup>+</sup>

EKSEMPEL 70

5-[2-Etoksy-5-(4-etyl piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-  
3-etyl-2-(tiazol-2-yl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-  
pyrimidin-7-on-trifluoracetat



5

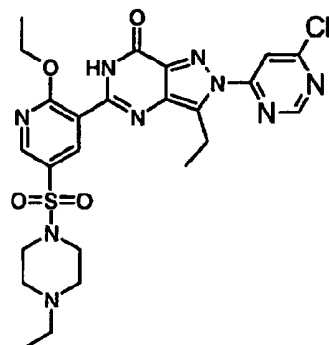
Tittelforbindelsen ble oppnådd (7%) fra tittelforbindelsen i preparat 58 og 2-bromtiazol, ifølge en lignende prosedyre som beskrevet i Eksempel 69.

10  $\delta$ (CD<sub>3</sub>OD): 1,28-1,41 (6H, m), 1,48 (3H, t), 3,20-3,34 (6H, m), 3,34-3,60 (6H, m), 4,65 (2H, q), 7,59 (1H, d), 7,78 (1H, d), 8,58 (1H, d), 8,78 (1H, d).

LRMS : m/z 545 (M+1)<sup>+</sup>

EKSEMPEL 71

15 2-(6-Klorpyrimidin-4-yl)-5-[2-etoksy-5-(4-etyl piperazin-  
1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-  
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



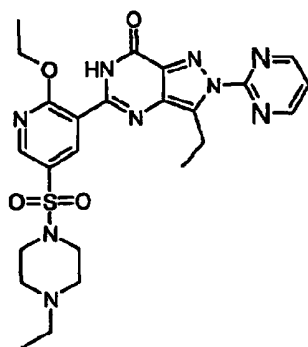
Natriumhydrid (22mg, 60% dispersjon i mineralolje, 0,55mmol) ble tilsatt til en isavkjølt løsning av tittelforbindelsen fra preparat 58 (250mg, 0,54mmol) i tetrahydrofuran (5ml), og løsningen fikk deretter anta romstemperatur. 4,6-Diklorpyrimidin (80mg, 0,54mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 65°C i 18 timer. Den avkjølte blanding ble inndampet under redusert trykk, og residuet ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av diklormetan:metanol: 0,88 ammoniak (95:5:0,5) som ekstraksjonsmiddel. Produktet ble tritureert med diklormetan for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et lysegult fast stoff, 5mg.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,02 (3H, t), 1,40 (3H, t), 1,60 (3H, t), 2,42 (2H, q), 2,58 (4H, m), 3,16 (4H, m), 3,62 (2H, q), 4,78 (2H, q), 8,40 (1H, s), 8,67 (1H, d), 8,97 (1H, s), 9,10 (1H, d), 10,79 (1H, s).

LRMS : m/z 574, 576 (M+1)<sup>+</sup>

#### EKSEMPEL 72

5-[2-Etoksy-5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonfyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2-(pyrimidin-2-yl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo-[4,3-d]pyrimidin-7-on



Tittelforbindelsen ble oppnådd (8%), fra forbindelsen fra preparat 58 og 2-klorpyrimidin, ifølge en lignende prosedyre som beskrevet i Eksempel 71.

Funnet : C, 53,33; H, 5,36; N, 23,12. C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>9</sub>O<sub>4</sub>S krever

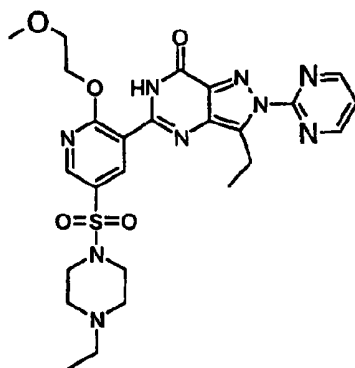
C, 53,42; H, 5,42; N, 23,36%.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,03 (3H, t), 1,37 (3H, t), 1,59 (3H, t),  
2,41 (2H, q), 2,58 (4H, m), 3,17 (4H, m), 3,55 (2H,  
q), 4,78 (2H, q), 7,42 (1H, m), 8,64 (1H, d), 8,95  
5 (2H, d), 9,11 (1H, d), 10,73 (1H, s).

LRMS : m/z 540 (M+1)<sup>+</sup>

### EKSEMPEL 73

5-[5-(4-Etylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-metoksy-  
etoksy)pyridin-3-yl]-3-etyl-2-(pyrimidin-2-yl)-2,6-  
10 dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]gyrimidin-7-on



Natriumhydrid (19mg, 60% dispersjon i mineralolje,  
0,48mmol) ble tilsatt til en iskald løsning av tittel-  
forbindelsen fra preparat 69 (200mg, 0,41 mmol) i  
15 tetrahydrofuran (4ml), og løsningen ble omrørt i 30  
minutter. 2-Klorpyrimidin (56mg, 0,48mmol) ble tilsatt,  
og reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i  
18 timer. Blandingen ble inndampet under redusert trykk,  
residuet ble fortynnet med vann og ekstrahert med di-  
20 klormetan. De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket  
(MgSO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk. Råproduktet  
ble rensed ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel  
under anvendelse av en elueringsgradient av diklor-  
metan:metanol (100:0 til 95:5) for å tilveiebringe  
25 tittelforbindelsen, 31 mg.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,02 (3H, t), 1,36 (3H, t), 2,42 (2H, q), 2,58

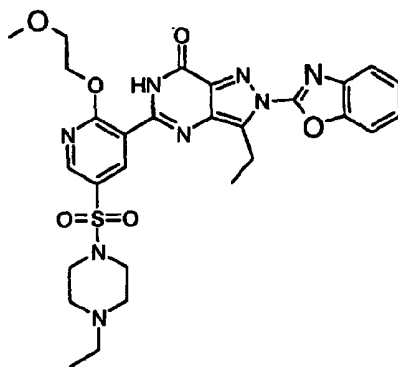
(4H, m), 3,18 (4H, m), 3,50 (2H, q), 3,58 (3H, s), 3,88 (2H, t), 4,80 (2H, t), 7,42 (1H, m), 8,64 (1H, d), 8,95 (2H, d), 9,02 (1H, d), 10,82 (1H, s).

LRMS : m/z 570 (M+1)<sup>+</sup>

5

EKSEMPEL 74

2-(1,3-Benzoksazol-2-yl)-5-[5-(4-etyl piperazin-1-yl-sulfonyl)-2-(2-metoksyetoksy)pyridin-3-yl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



10 Tittelforbindelsen ble oppnådd (35%) fra tittelforbindelsen i preparat 69 og 2-klorbenzoksazol, ifølge prosedyren beskrevet i Eksempel 73.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,02 (3H, t), 1,50 (3H, t), 2,42 (2H, q), 2,58 (4H, m), 3,18 (4H, m), 3,59 (3H, s), 3,62 (2H, q), 3,87 (2H, t), 4,80 (2H, t), 7,43 (2H, m), 7,64 (1H, m), 7,80 (1H, m), 8,65 (1H, d), 9,02 (1H, d), 10,98 (1H, s).

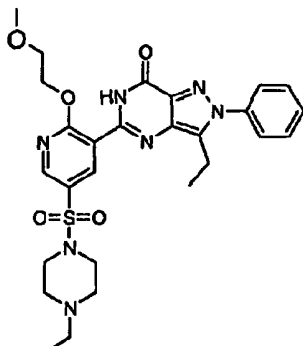
15

LRMS : m/z 609 (M+1)<sup>+</sup>

EKSEMPEL 75

3-Etyl-5-[5-(4-etyl piperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-metoksyetoksy)pyridin-3-yl]-2-fenyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

20



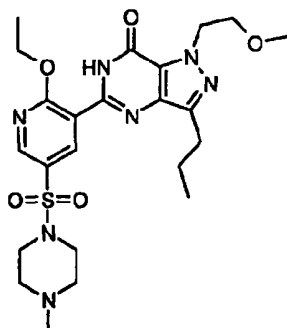
Kalium-bis(trimetylsilyl)amid (294mg, 1,47mmol) ble tilsatt til en løsning av forbindelsen fra eksempel 66 (200mg, 0,37mmol) i 2-metoksyetanol (10ml), og reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakesløp i 18 timer. Blandingen ble inndampet under redusert trykk, og residuet ble rensed ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av diklormetan:metanol: 0,88 ammoniakk (97:3:0,5) som ekstraksjonsmiddel. Produktet ble omkrystallisert fra diklormetan:iso-propanol for å tilveiebringe den ønskede forbindelse som et hvitt fast stoff, 82mg.

Funnet : C, 57,06; H, 5,83; N, 17,27. C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S krever C, 57,13; H, 5,86; N, 17,27%.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,02 (3H, t), 1,46 (3H, t), 2,42 (2H, q), 2,57 (4H, m), 3,16 (2H, q), 3,17 (4H, m), 3,56 (3H, s), 3,84 (2H, t), 4,58 (2H, t), 7,38 (1H, m), 7,48 (2H, m), 7,80 (2 H, m), 8,64 (1H, m), 9,04 (1H, m), 11,10 (1H, br s).  
LRMS : m/z 568 (M+1)<sup>+</sup>

#### EKSEMPEL 76

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



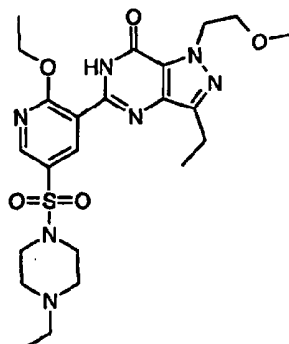
En blanding av tittelforbindelsen i Preparat 57 (440mg, 0,82mmol) og kalium-bis(trimetylsilyl)amid (196mg, 0,98mmol) i etanol (15ml) ble oppvarmet ved 100°C i 18 timer i et lukket kar. Den avkjølte blanding ble konsentrert under redusert trykk, residuet ble fordelt mellom etylacetat (20ml) og saltvann (10ml), og lagene ble separert. Den organiske fase ble separert, tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk. Råproduktet ble renset ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av en elueringsgradient av diklormetan: metanol (100:0 til 95:5) for å tilveiebringe tittelforbindelsen, 275mg, som et lysegult fast stoff.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,02 (3H, t), 1,60 (3H, t), 1,86 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,52 (4H, m), 2,95 (2H, t), 3,16 (4H, m), 3,35 (3H, s), 3,87 (2H, t), 4,78 (4H, m), 8,64 (1H, s), 9,09 (1H, s), 10,81 (1H, s).

LRMS : m/z 520 (M+1)<sup>+</sup>

#### EKSEMPEL 77

20 5-[2-Etoksy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-1-(2-metoksyetyl)-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



En blanding av tittelforbindelsen i Preparat 56 (1,02g, 1,9mmol) og kalium-tert-butoksid (533mg, 4,75mmol) i etanol (40ml) ble oppvarmet ved 100°C i et lukket kar i 18 timer.

5 Den avkjølte blanding ble konsentrert under redusert trykk, og residuet ble fordelt mellom etylacetat (50ml) og saltvann (25ml), og lagene ble separert. Den organiske fase ble vasket med saltvann (25ml), tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk. Råproduktet ble rensed ved hjelp av

10 kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av en elueringsgradient av etylacetat: metanol (100:0 til 90:10) for å tilveiebringe tittelforbindelsen, 698mg, som et lysegult fast stoff.

Funnet : C, 53,00; H, 6,39; N, 18,87 C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S krever C, 53,16; H, 6,40; N, 18,87%

15

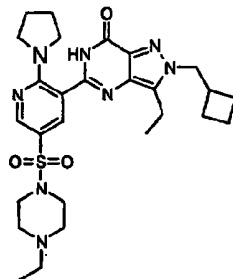
δ(CDCl<sub>3</sub>): 1,03 (3H, t), 1,40 (3H, t), 1,59 (3H, t), 2,41 (2H, q), 2,57 (4H, m), 3,00 (2H, q), 3,15 (4H, m), 3,35 (3H, s), 3,88 (2H, t), 4,78 (4H, m), 8,63 (1H, s), 9,09 (1H, s), 10,83 (1H, s).

20 LRMS : m/z 520 (M+1)<sup>+</sup>

#### EKSEMPEL 78

2-Cyklobutylmetyl-3-etyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-yl-sulfonyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on





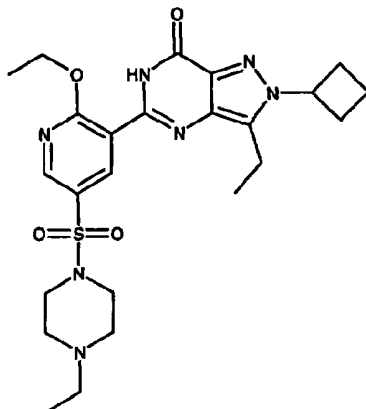
En blanding av tittelforbindelsen fra eksempel 7 (200mg, 0,38mmol) og kobbersulfatpentahydrat (74mg, 0,30mmol) i pyrrolidin (4ml) ble oppvarmet under tilbakeløp i 18 timer. Den avkjølte blanding ble konsentrert under redusert trykk, og residuet ble rensed ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel to ganger under anvendelse av en elueringsgradient av diklormetan:metanol (100:0 til 95:5) for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et lysebrunt fast stoff, 109mg.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,04 (3H, m), 1,38 (3H, t), 1,90 (8H, m), 2,10 (2H, m), 2,37-2,68 (5H, m), 3,00 (2H, q), 3,14 (4H, m), 3,42 (4H, m), 4,32 (2H, d), 8,00 (1H, s), 8,58 (1H, s).  
LRMS : m/z 555 (M+1)<sup>+</sup>

15

### Eksempel 79

2-Cyklobutyl-5-[2-etoksy-5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonyl)-pyridin-3-yl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-7-on



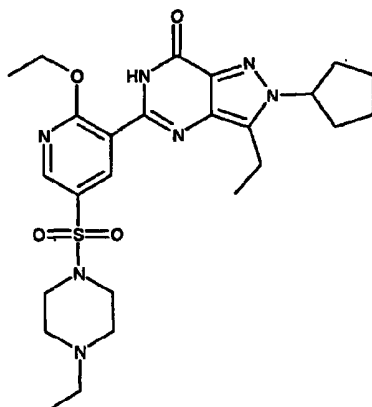
En blanding av forbindelsen fra preparat 83 (440mg, 0,83mmol), kalium-bis(trimetylsilyl)amid (500mg, 2,51 mmol) og etylacetat (100µl, 1,0mmol) i etanol (10ml) ble oppvarmet ved 120°C i et lukket kar i 18 timer. Den avkjølte blanding ble inndampet under redusert trykk, og resten ble rensed ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av en elueringsgradient av diklormetan: metanol (100:0 til 95:5) for å tilveiebringe tittelforbindelsen, 263mg.

<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) S: 1,01 (3H, t), 1,35 (3H, t), 1,58 (3H, t), 1,96 (2H, m), 2,38-2,60 (8H, m), 2,98 (4H, m), 3,14 (4H, m), 4,76 (2H, q), 4,96 (1H, m), 8,61 (1H, d), 9,02 (1H, d), 10,59 (1H, s).  
LRMS : m/z 516 (MH<sup>+</sup>)

15

Eksempel 80

2-Cyklopentyl-5-[2-etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-yl-sulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



Kalium-bis(trimetylsilyl)amid (450mg, 2,25mmol) ble tilsatt til en suspensjon av forbindelsen fra preparat 84 (243mg, 0,45mmol) i etanol (5ml), og blandingen ble oppvarmet ved 100°C i en Reactivial® i 24 timer. Tlc-analyse viste gjenværende utgangsmaterial, slik at

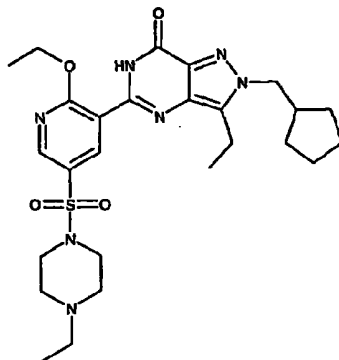
ytterligere kalium-bis(trimetylsilyl)amid (250mg, 1,25mmol) og etylacetat (3 drops) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 111°C i 18 timer. Den avkjølte blanding ble fordelt mellom etylacetat og natriumbikarbonatløsning, og fasene ble separert. Det vandige lag ble ekstrahert med etylacetat (2x), de kombinerte organiske løsninger ble vasket med brine, tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk. Råproduktet ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av metanol: diklormetan (2:98) som ekstraksjonsmiddel, og tritureert med eter for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et hvitt pulver, 55mg.

<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) S : 1,02 (3H, t), 1,39 (3H, t), 1,55 (3H, t), 1,72 (2H, m), 2,05 (2H, m), 2,17 (2H, m), 2,30 (2H, m), 2,40 (2H, q), 2,56 (4H, m), 3,04 (2H, q), 3,16 (4H, m), 4,76 (2H, q), 4,82 (1H, m), 8,61 (1H, s), 9,02 (1H, s), 10,55 (1H, s).  
LRMS : m/z 530,8 (MH<sup>+</sup>)

Anal. Funnet: C, 57,17; H, 6,65; N, 18,14. C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S krever C, 56,69; H, 6,66; N, 18,51%.

### Eksempel 81

2-Cyklopentylmetyl-5-[2-etoksy-5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonil)pyridin-3-yl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

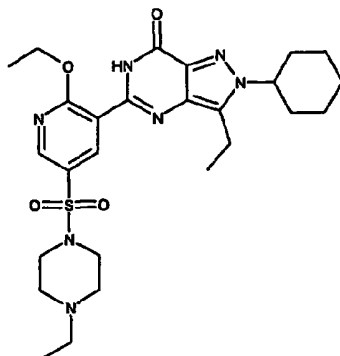


Tittelforbindelsen ble oppnådd som et hvitt pulver i 41% utbytte fra forbindelsen fra preparat 85, ifølge prosedyren beskrevet i Eksempel 80.

<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ : 1,01 (3H, t), 1,30 (4H, m),  
 5 1,40 (3H, t), 1,54 (5H, m), 1,70 (2H, m), 2,40 (2H, q),  
 2,56 (4H, m), 2,63 (1H, m), 3,02 (2H, q), 3,12 (4H, m),  
 4,20 (2H, d), 4,74 (2H, q), 8,61 (1H, d), 9,03 (1H, d),  
 10,60 (1H, s). LRMS : m/z 547,7 (MH<sup>+</sup>)

### Eksempel 82

10 2-Cykloheksyl-5-[2-etoksy-5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



15 Tittelforbindelsen ble oppnådd som et hvitt fast stoff i  
 35% utbytte, fra forbindelsen i preparat 86, ifølge en  
 lignende prosedyre som beskrevet i Eksempel 80.

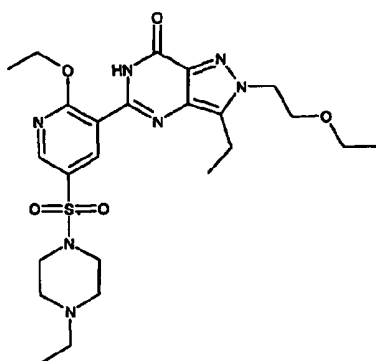
<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ : 1,02 (3H, t), 1,30-1,50 (6H,  
 m), 1,58 (3H, t), 1,78 (1H, m), 1,98 (4H, m), 2,22 (2H,  
 m), 2,41 (2H, q), 2,55 (4H, m), 3,05 (2H, q), 3,16 (4H,  
 20 m), 4,23 (1H, m), 4,75 (2H, q), 8,61 (1H, s), 9,01 (1H,  
 s), 10,54 (1H, s).

LRMS : m/z 548,8 (MH<sup>+</sup>)

Anal. Funnet: C, 57,23; H, 6,96; N, 17,54. C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S krever C, 57,44; H, 6,86; N, 18,03%.

Eksempel 83

5 5-[2-Etoksy-5-(4-etyl piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-(2-etoksyetyl)-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



Kalium-bis(trimetylsilyl)amid (256mg, 1,28mmol) ble tilsatt til en løsning av forbindelsen fra preparat 70 (170mg, 0,30mmol) og etylacetat (30mg, 0,33mmol) i etanol (5ml), og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 130°C i 6 timer. Den avkjølte blanding ble inndampet under redusert trykket gjenværende gule faste stoff ble rensed ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av diklormetan:metanol (97:3) som ekstraksjonsmiddel.

15 Produktet ble triturerert med isopropyleter, deretter rensed på nytt ved hjelp av kolonnekromatografi under anvendelse av en elueringsgradient av diklormetan:metanol (100:0 til 90:10) for å tilveiebringe tittelforbindelsen, 20mg.

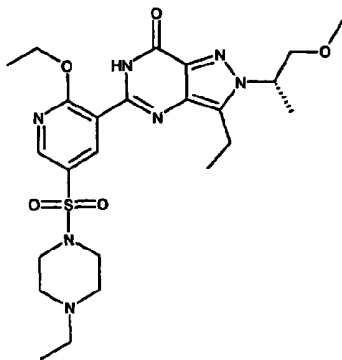
20 <sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) 8: 1,00 (3H, t), 1,10 (3H, t), 1,40 (3H, t), 1,54 (3H, t), 2,40 (2H, q), 2,50 (4H, m), 3,05 (2H, q), 3,10 (4H, m), 3,40 (2H, q), 3,90 (2H, t), 4,42 (2H, t), 4,70 (2H, q), 8,60 (1H, s), 9,00 (1H, s), 10,60 (1H, s).

25 LRMS : m/z 535 (MH<sup>+</sup>)

Anal. Funnet: C, 53,97; H, 6,64; N, 18,14. C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S krever  
C, 54,02; H, 6,61; N, 18,37%.

Eksempel 84

5 5-[2-Etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-  
3-etyl-2-[(1S)-1-metyl-2-metoksyetyl]-2,6-dihydro-7H-  
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



Kalium-bis(trimetylsilyl)amid (2,10g, 10,5mmol) ble  
tilsatt til en løsning av forbindelsen fra preparat 90  
10 (1,20g, 2,17mmol) og etylacetat (200ml, 2,02mmol) i  
etanol (40ml), og reaksjonsblandingen ble oppvarmet i et  
lukket kar ved 130°C i 6 timer. Den avkjølte blanding  
ble konsentrert under redusert trykk, og residuet ble  
fordelt mellom etylacetat og vann, og nøytralisert ved  
15 tilsetning av fast karbondioksid. lagene ble separert,  
den vandige fase ble ekstrahert med etylacetat, og de  
kombinerte organiske løsninger ble tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og  
indampet under redusert trykk. Råproduktet ble rensert  
ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under  
20 anvendelse av en elueringsgradient av diklormetan:  
metanol (99:1 til 96:4), og produktet ble krystallisert  
fra eter/pentan for å tilveiebringe tittelforbindelsen,  
250mg.

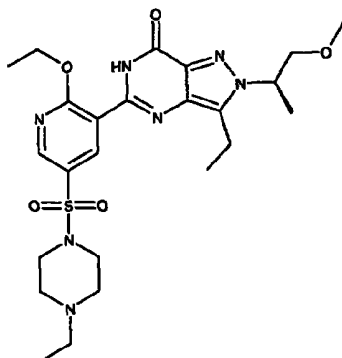
<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) 8: 1,02 (3H, t), 1,39 (3H, t), 1,58  
25 (6H, m), 2,41 (2H, q), 2,56 (4H, m), 3,08 (6H, m), 3,22  
(3H, s), 3,74 (1H, m), 3,98 (1H, m), 4,74 (3H, m), 8,62

(1H, d), 9,02 (1H, d), 10,58 (1H, s).

Anal. Funnet: C, 53,79; H, 6,61; N, 18,26.  $C_{24}H_{35}N_7O_5S$   
krever C, 54,02; H, 6,61; N, 18,38%.

Eksempel 85

5 5-(2-Etoksy-5-(4-etyl piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl)-3-etyl-2-[(1R)-1-metyl-2-metoksyetyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



10 Tittelforbindelsen ble oppnådd som et krystallinsk fast  
stoff i 17% utbytte fra forbindelsen fra preparat 89,  
ifølge en lignende prosedyre som beskrevet i Eksempel  
84.

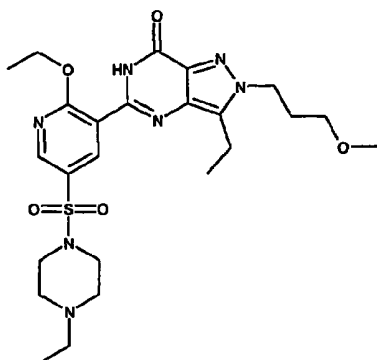
15  $^1H$ nmr ( $CDCl_3$ , 300MHz)  $\delta$ : 1,02 (3H, t), 1,39 (3H, t), 1,58  
(6H, m), 2,40 (2H, q), 2,55 (4H, m), 3,08 (6H, m), 3,22  
(3H, s), 3,70 (1H, m), 3,98 (1H, m), 4,72 (3H, m), 8,61  
(1H, d), 9,02 (1H, d), 10,58 (1H, s).

LRMS : m/z 534,4 ( $MH^+$ )

Anal. Funnet: C, 53,67; H, 6,62; N, 18,27.  $C_{24}H_{35}N_7O_5S$   
krever C, 54,02; H, 6,61; N, 18,38%.

Eksempel 86

5-(2-Etoksy-5-(4-etyl piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl)-3-etyl-2-(3-metoksy-n-propyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



5

Kalium-bis(trimetylsilyl)amid (145mg, 0,72mmol) ble tilsatt til en løsning av forbindelsen fra preparat 88 (200mg, 0,36mmol) i 3-metyl-3-pentanol (4ml), og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 130°C i 10 timer, deretter avkjølt.

10 Blandingen ble inndampet under redusert trykk, og residuet ble rensed to ganger ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av diklormetan:metanol (97:3) som ekstraksjonsmiddel, for å tilveiebringe tittelforbindelsen, 40mg.

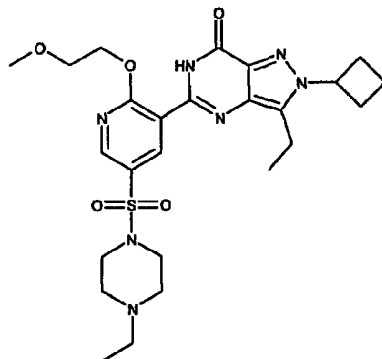
15 <sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) S: 1,00 (3H, t), 1,40 (3H, t), 1,57 (3H, t), 2,20 (2H, m), 2,42 (2H, m), 2,60 (4H, m), 3,03 (2H, q), 3,15 (4H, m), 3,30 (3H, s), 3,35 (2H, t), 4,40 (2H, t), 4,72 (2H, q), 8,60 (1H, s), 9,00 (1H, s), 10,60 (1H, br s). LRMS : m/z 535 (MH<sup>+</sup>)

20

Eksempel 87

2-Cyklobutyl-3-etyl-5-[5-(4-etyl piperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-metoksyetoksy)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on





En blanding av forbindelsen fra preparat 83 (238mg, 0,45mmol) og kalium-bis(trimetylsilyl)amid (450mg, 2,25mmol) i 2-metoksyetanol (5ml) ble omrørt under  
 5 tilbakeløp i 6 timer. Den avkjølte blanding ble fordelt mellom etylacetat og natriumbikarbonatløsning, og lagene ble separert. Den organiske fase ble vasket med saltvann, tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk. Den gjenværende orange olje ble rensert ved hjelp av  
 10 kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av diklormetan:metanol (98:2) som ekstraksjonsmiddel for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et hvitaktig skum, 150mg.

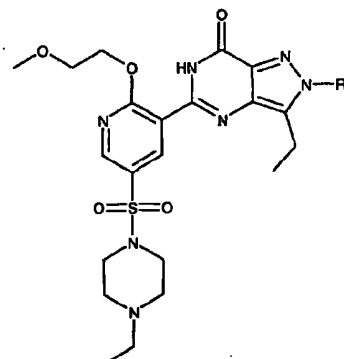
<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) s : 1,00 (3H, t), 1,38 (3H, t),  
 15 1,85-2,05 (2H, m), 2,40 (2H, q), 2,45 (2H, m), 2,54 (4H, m), 2,90-3,05 (4H, m), 3,15 (4H, m), 3,55 (3H, s), 3,80 (2H, m), 4,74 (2H, m), 4,95 (1H, m), 8,60 (1H, s), 8,98 (1H, s), 10,75 (1H, s).

LRMS : m/z 546,4 (MH<sup>+</sup>)

20 Anal. Funnet: C, 54,53; H, 6,59; N, 17,77. C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S krever C, 55,03; H, 6,47; N, 17,97%.

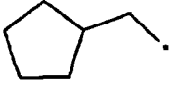
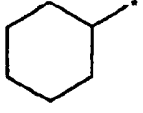
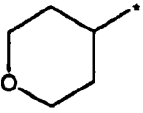
#### Eksemplene 88 til 92

Forbindelsene med følgende generelle struktur:



ble fremstilt fra det tilsvarende pyrazolkarbonsamid og 2-metoksyetanol, ifølge en lignende metode som beskrevet i Eksempel 87.

Eks. no.	R	Utbytte (%)	Data
88 <sup>1</sup>		15	<sup>1</sup> Hnmr (CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) S : 0,43 (2H, m), 0,60 (2H, m), 0,80 (1H, m), 1,00 (3H, t), 1,40 (3H, t), 2,40 (2H, q), 2,54 (4H, m), 3,00 (2H, q), 3,07 (4H, m), 3,50 (3H, s), 3,80 (2H, m), 4,20 (2H, d), 4,78 (2H, m), 8,60 (1H, s), 8,97 (1H, s), 10,57 (1H, br s). Anal. Funnet: C, 52,68; H, 6,27; N, 17,19. C <sub>25</sub> H <sub>35</sub> N <sub>7</sub> O <sub>5</sub> S.H <sub>2</sub> O krever C, 53,27; H, 6,26; N, 17,39%.
89 <sup>2</sup>		39	<sup>1</sup> Hnmr (CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) S : 1,02 (3H, t), 1,38 (3H, t), 1,72 (2H, m), 2,00-2,19 (4H, m), 2,28 (2H, m), 2,40 (2H, q), 2,56 (4H, m), 3,04 (2H, q), 3,16 (4H, m), 3,57 (3H, s), 3,86 (2H, t), 4,78 (2H, t), 4,82 (1H, m), 8,61 (1H, d), 8,98 (1H, d), 10,73 (1H, s). LRMS : m/z 560,4 (MH <sup>+</sup> ) Anal. Funnet: C, 55,30; H, 6,79; N, 17,49. C <sub>26</sub> H <sub>37</sub> N <sub>7</sub> O <sub>5</sub> S krever C, 55,80; H, 6,66; N, 17,52%.

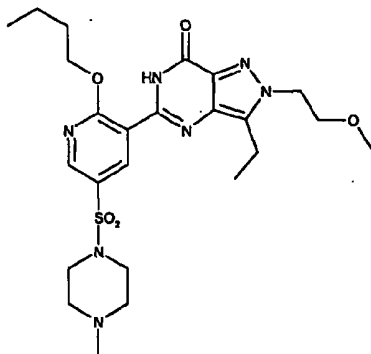
90 <sup>2</sup>		40	<sup>1</sup> Hnmr (CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ : 1,02 (3H, t), 1,32 (2H, m), 1,40 (3H, t), 1,58 (2H, m), 1,70 (4H, m), 2,40 (2H, q), 2,56 (4H, m), 2,62 (1H, m), 3,01 (2H, q), 3,16 (4H, m), 3,57 (3H, s), 3,86 (2H, t), 4,21 (2H, d), 4,79 (2H, t), 8,61 (1H, s), 8,98 (1H, s), 10,74 (1H, s). LRMS : m/z 574,8 (MH <sup>+</sup> ) Anal. Funnet: C, 54,88; H, 6,89; N, 16,63. C <sub>27</sub> H <sub>39</sub> N <sub>7</sub> O <sub>5</sub> S;H <sub>2</sub> O krever C, 54,80; H, 6,98; N, 16,57%.
91		46	<sup>1</sup> Hnmr (CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ : 1,02 (3H, t), 1,38 (6H, m), 1,77 (1H, m), 1,98 (4H, m), 2,22 (2H, m), 2,41 (2H, q), 2,57 (4H, m), 3,02 (2H, q), 3,14 (4H, m), 3,56 (3H, s), 3,84 (2H, t), 4,22 (1H, m), 4,78 (2H, t), 8,61 (1H, d), 8,98 (1H, d), 10,71 (1H, s).
92		21	<sup>1</sup> Hnmr (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ : 1,00 (3H, t), 1,40 (3H, t), 1,83 (2H, m), 2,40 (2H, q), 2,55 (6H, m), 3,06 (2H, q), 3,10 (4H, m), 3,55 (3H, s), 3,60 (2H, t), 3,80 (2H, t), 4,20 (2H, m), 4,48 (1H, m), 4,80 (2H, t), 8,60 (1H, s), 9,00 (1H, s), 10,80 (1H, s). LRMS : m/z 576,6 (MH <sup>+</sup> )

<sup>1</sup> = i tillegg rensset ved etertriturering

<sup>2</sup> = rensset ved etertriturering

### Eksempel 93

5-[2-n-butoksy-5-(4-metylpiperazin-1-ylsulfonil)pyridin-3-yl]-3-etyl-2-(2-metoksyetyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidinon

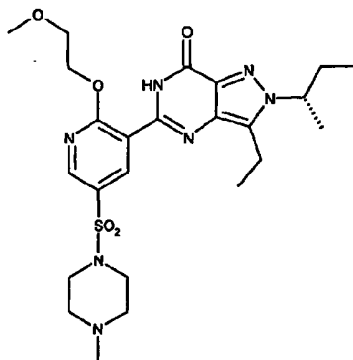


Kalium-bis(trimetylsilyl)amid (123mg, 0,62mmol) ble  
 tilsatt til en løsning av forbindelsen fra preparat 27  
 (162mg, 0,31 mmol) i *n*-butanol, og reaksjonsblandingen  
 5 ble oppvarmet ved 120°C i 18 timer. Den avkjølte blanding ble konsentrert under redusert trykk, den gjenværende gule olje ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av en elueringsgradient av diklormetan:metanol: 0,88 ammoniakk  
 10 (98:2:0,2 til 95:5:0,5). Produktet ble triturerert med eter for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff, 78mg.

<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ : 1,03 (3H, t), 1,41 (3H, t),  
 1,54 (2H, m), 1,94 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,51 (4H, m),  
 15 3,07 (2H, m), 3,14 (4H, m), 3,30 (3H, s), 3,95 (2H, t),  
 4,46 (2H, t), 4,67 (2H, t), 8,63 (1H, m), 9,04 (1H, m),  
 10,60 (1H, m). Anal. Funnet: C, 53,64; H, 6,64; N,  
 18,15. C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S krever C, 54,02; H, 6,61; N, 18,37%.

#### Eksempel 94

20 3-Etyl-5-[2-(2-metoksyetoksy)-5-(4-metyl-piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-[(1S)-1-metylpropyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidinon



Kalium-bis(trimetylsilyl)amid (960mg, 4,8mmol) ble  
 tilsatt til en løsning av forbindelsen fra preparat 93  
 (500mg, 0,96mmol) i 2-metoksyetanol (15ml), og reaksjonsblanding  
 5 ble oppvarmet ved 130°C i 5 timer. Den avkjølte reaksjonsblanding ble fordelt mellom etylacetat og vann, og blandingen ble nøytralisert under anvendelse av fast karbondioksid. Lagene ble separert, den organiske fase vasket med vann, tørket (MgSO<sub>4</sub>) og  
 10 inndampet under redusert trykk. Råproduktet ble renset ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av en elueringsgradient av diklormetan: metanol (99:1 til 96:4) for å tilveiebringe en olje. Denne ble triturerert med eter for å tilveiebringe tittel-  
 15 forbindelsen som et hvitt pulver, 170mg.

<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ : 0,80 (3H, t), 1,40 (3H, t),  
 1,60 (3H, d), 1,90 (1H, m), 2,20 (1H, m), 2,22 (3H, s),  
 2,50 (4H, m), 3,00 (2H, m), 3,10 (4H, m), 3,58 (3H, s),  
 3,80 (2H, m), 4,40 (1H, m), 4,80 (2H, m), 8,60 (1H, s),  
 20 9,00 (1H, s), 10,70 (1H, s).

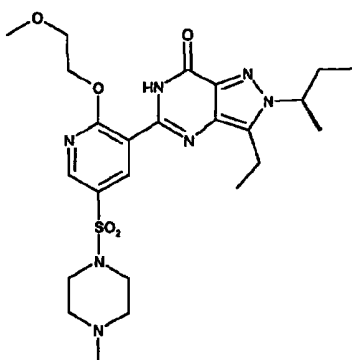
LRMS : m/z 534,6 (MH<sup>+</sup>)

Anal. Funnet: C, 54,20; H, 6,68; N, 18,39. C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S krever C, 54,08; H, 6,71; N, 18,40%.

[α]<sub>D</sub> +26,0° (c = 0,1, metanol).

Eksempel 95

3-Etyl-5-[2-(2-metoksyetoksy)-5-(4-metyl-piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-[(1R)-1-metylpropyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidinon



5

Tittelforbindelsen ble oppnådd som et hvitt pulver i 23% utbytte fra forbindelsen fra preparat 94 og 2-metoksy-  
etanol ifølge prosedyren beskrevet i Eksempel 94.

<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ : 0,80 (3H, t), 1,40 (3H, t),  
10 1,60 (3H, d), 1,90 (1H, m), 2,20 (1H, m), 2,22 (3H, s),  
2,50 (4H, m), 3,00 (2H, m), 3,10 (4H, m), 3,58 (3H, s),  
3,80 (2H, m), 4,40 (1H, m), 4,80 (2H, m), 8,60 (1H, s),  
9,00 (1H, s), 10,70 (1H, s).

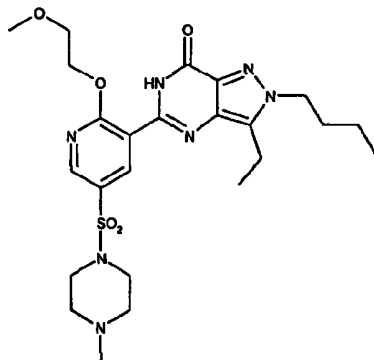
LRMS : m/z 534,6 (MH<sup>+</sup>)

15

Eksempel 96

2-n-butyl-3-etyl-5-[2-(2-metoksyetoksy)-5-(4-metyl-  
piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-  
pyrazolo[4,3-d]pyrimidinon

142



Tittelforbindelsen ble oppnådd som et fast stoff i 54%  
utbytte fra forbindelsen fra preparat 91 og 2-metoksy-  
etanol ifølge en lignende prosedyre som beskrevet i

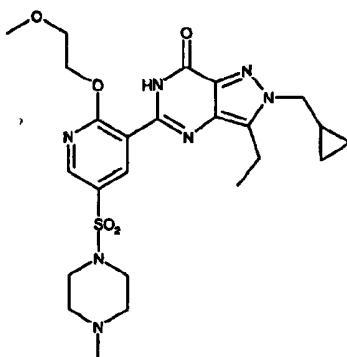
5 Eksempel 95.

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  : 0,95 (3H, t), 1,40 (5H, m),  
1,97 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,58 (4H, m), 3,01 (2H, q),  
3,18 (4H, m), 3,56 (3H, s), 3,85 (2H, t), 4,28 (2H, t),  
4,78 (2H, t), 8,62 (1H, d), 8,98 (1H, d), 10,75 (1H, s).

10 LRMS : m/z 535 ( $\text{MH}^+$ )

#### Eksempel 97

2-Cyklopropylmetyl-3-etyl-5-[2-(2-metoksyetoksy)-5-(4-  
metylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-  
7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidinon



15

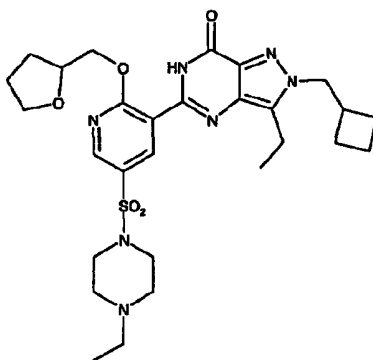
Tittelforbindelsen ble oppnådd som et fast stoff i 41 %  
utbytte fra forbindelsen fra preparat 92 og 2-metoksy-  
etanol ifølge en lignende prosedyre som beskrevet i

Eksempel 95. <sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) S : 0,46 (2H, m), 0,62 (2H, m), 1,40 (4H, m), 2,27 (3H, s), 2,50 (4H, m), 3,05 (2H, q), 3,16 (4H, m), 3,57 (3H, s), 3,84 (2H, t), 4,20 (2H, d), 4,58 (2H, t), 8,61 (1H, d), 8,98 (1H, d), 10,77 (1H, s).

LRMS : m/z 532,2 (MH<sup>+</sup>)

### Eksempel 98

2-Cyklobutylmetyl-3-etyl-5-[5-(4-etyl piperazin-1-ylsulfonyl)-2-(tetrahydro-2-furanylmetoksy)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidinon



En blanding av forbindelsen fra eksempel 7 (200mg, 0,38mmol) og kalium-bis(trimetylsilyl)amid (371 mg, 1,86mmol) i tetrahydrofurfurylalkohol (2,5ml) ble oppvarmet under tilbakeløp i 18 timer. Den avkjølte blanding ble konsentrert under redusert trykk, og residuet ble rensset ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av en elueringsgradient av diklormetan:metanol (100:0 til 90:10). Produktet ble omkrystallisert fra eter for å tilveiebringe tittelforbindelsen, 20mg.

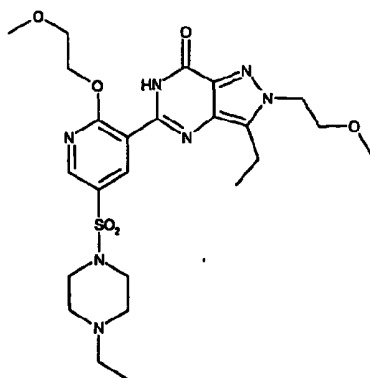
<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) 8: 1,01 (3H, t), 1,40 (3H, t), 1,75-2,18 (10H, m), 2,40 (2H, q), 2,55 (4H, m), 3,00 (3H, m), 3,15 (4H, m), 3,88 (1H, m), 4,16 (1H, m), 4,30 (2H, d), 4,38 (1H, m), 4,59 (1H, m), 4,75 (1H, m), 8,60 (1H, d), 8,98 (1H, d), 10,73 (1H, s).

LRMS : m/z 587 (MH<sup>+</sup>)



Eksempel 99

3-Etyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-metoksyetoksy)pyridin-3-yl]-2-(2-metoksyetoksy)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidinon



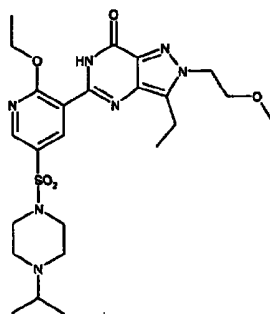
5

Tittelforbindelsen ble oppnådd som et fast stoff, fra forbindelsen fra eksempel 8 og 2-metoksyetanol, ifølge en lignende prosedyre som beskrevet i Eksempel 98.

<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) 8:1,02 (6H, m), 1,84 (2H, m), 2,42 (2H, q), 2,56 (4H, m), 3,01 (2H, t), 3,15 (4H, m), 3,29 (3H, s), 3,57 (3H, s), 3,88 (2H, m), 4,44 (2H, t), 4,78 (2H, t), 8,61 (1H, s), 8,98 (1H, s), 10,76 (1H, s).  
LRMS : m/z 564 (MH<sup>+</sup>)

Eksempel 100

15 5-[2-Etoksy-5-(4-iso-propylpiperazin-1-ylsulfonyl)-pyridin-3-yl]-3-etyl-2-(2-metoksyetyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo(4,3-d)pyrimidinon



Natriumnitritt (116mg, 1,68mmol) ble tilsatt til en avkjølt (-20°C) løsning av aminet fra preparat 82 (400mg, 1,12mmol) i eddiksyre (5ml) og konsentrert saltsyre (5ml), og løsningen fikk anta romstemperatur i løpet av 4 timer. Løsningen ble deretter avkjølt på nytt til -15°C, flytende svoveldioksid (3ml) ble tilsatt, etterfulgt av en løsning av kobber(II)klorid (450mg, 3,34mmol) i vann (2ml), og løsningen ble omrørt i 2 timer, fikk deretter anta romstemperatur. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann og ekstrahert med diklormetan (100ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), konsentrert under redusert trykk, og residuet ble destillert azeotropisk med toluen. Produktet ble oppløst i etanol (5ml), N-isopropylpiperazin (500µl, 3,56mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romstemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble inndampet under redusert trykk, og råproduktet ble rensset ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av diklormetan: metanol:0,88 ammoniakk (96:4:0,5) som ekstraksjonsmiddel. Det resulterende lysegule faste stoff ble omkrystallisert fra isopropyleter: diklormetan for å tilveiebringe tittelforbindelsen, 211 mg.

<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ : 1,00 (6H, 2xs), 1,40 (3H, t), 1,56 (3H, t), 2,60 (4H, m), 2,66 (1H, m), 3,08 (6H, m), 3,27 (3H, s), 3,92 (2H, t), 4,45 (2H, t), 4,75 (2H, q), 8,61 (1H, d), 9,02 (1H, d), 10,61 (1H, s).

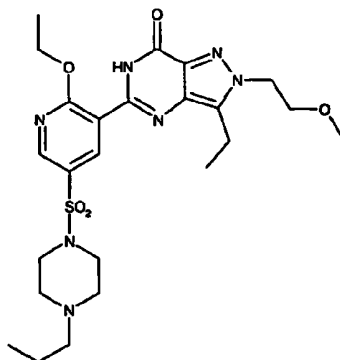
LRMS : m/z 534,5 (MH<sup>+</sup>)

Anal. Funnet: C, 54,00; H, 6,69; N, 18,24. C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S krever C, 54,02; H, 6,61; N, 18,37%.

#### Eksempel 101

5-[2-Etoksy-5-(4-n-propylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2-(2-metoksyetyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo(4,3-d)pyrimidinon

146



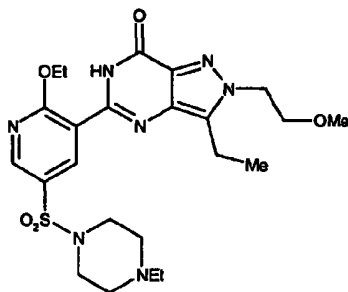
Tittelforbindelsen ble oppnådd i 21% utbytte fra aminet i preparat 82 og n-propylpiperazin (fremstilt fra hydrobromidsaltet, i nærvær av et overskudd av trietylamin), ifølge prosedyren beskrevet i Eksempel 100.

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$ : 0,84 (3H, t), 1,40 (3H, t), 1,55 (5H, m), 2,30 (2H, m), 2,55 (4H, m), 3,08 (6H, m), 3,28 (3H, s), 3,94 (2H, t), 4,44 (2H, t), 4,75 (2 H, q), 8,62 (1H, d), 9,03 (1H, d), 10,61 (1H, s).

10 LRMS : m/z 534,4 ( $\text{MH}^+$ )

#### Eksempel 102

1-(6-Etoksy-5-[3-etyl]-6,7-dihydro-2-(2-metoksyetyl)-7-okso-2H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-3-pyridylsulfonyl)-4-etyl-piperazin•etylacetatsolvat.



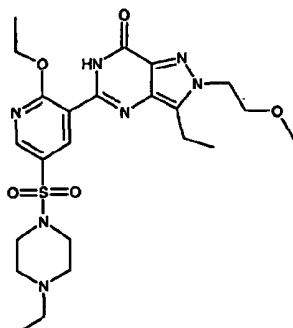
15

For å fremstille forbindelsen i Eksempel 8 ble en blanding av N-[3-karbamoyl-5-etyl-1-(2-metoksyetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-etoksy-5-(4-etyl-1-piperazinylsulfonyl)-

nikotinamid (1,18 kg, 2,2 mol), kalium-tert-butoksid  
 (500 g, 4,4 mol) og etylacetat (193 g) i etanol (11,8 l)  
 oppvarmet ved 120°C i 20 timer. Reaksjonsblandingen ble  
 deretter konsentrert under redusert trykk, sammenlagt  
 5 ca. 10 liter av løsningsmiddelet ble destillert. Til  
 resten ble vann (2,9 l) tilsatt, og blandingen ble  
 omrørt ved romtemperatur mens vandig HCl ble tilsatt  
 inntil pH 7,5 var oppnådd. Etylacetat (7,5 l) ble  
 tilsatt, og den tofasiske blanding ble oppvarmet til  
 10 55°C. Den organiske fase ble separert, og den vandige  
 fase ble ekstrahert med ytterligere etylacetat (3,0 l).  
 De kombinerte organiske faser ble destillert ved  
 atmosfærisk trykk til et sluttvolum på 4 liter. De  
 utfelt faste stoffer ble granulert ved 5°C i 1 h,  
 15 filtrert og vasket med etylacetat (1,2 l) og tørket  
 under vakuum. Dette gav 1-(6-etoksy-5-[3-etyl]-6,7-  
 dihydro-2-(2-metoksyetyl)-7-okso-2H-pyrazol[4,3-d]-  
 pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfonyl)-4-etylpiperazin som  
 et lysegult krystallinsk fast stoff, 877 g, 78%. smp. =  
 20 157°C. Funnet: C, 52,65; H, 6,46; N, 17,76 C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S·0,2  
 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> krever C, 53,21; H, 6,49; N, 18,25%.  
 S(CDCl<sub>3</sub>): 1,07 (3H, t), 1,42 (3H, t), 1,61 (3H, t), 2,44  
 (2H, q), 2,57 (4H, m), 3,08 (2H, q), 3,15 (4H, m), 3,32  
 (3H, s), 3,92 (2H, q), 4,48 (2H, q), 4,77 (2H, q), 8,65  
 25 (1H, d), 9,06 (1H, d). Spekteret har også signaler som  
 tilsvarer et solvat med etylacetat.  
 LRMS: m/z = 520 (M+1)<sup>+</sup>

#### Eksempel 103

1-(6-etoksy-5-[3-etyl-6,7-dihydro-2-(2-metoksyetyl)-7-okso-  
 30 2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfonyl)-4-  
etylpiperazin



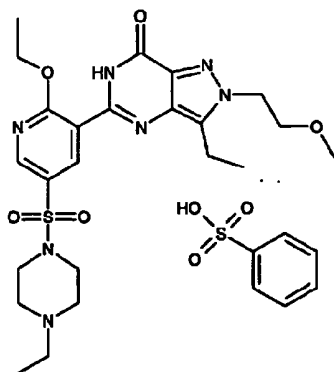
10g (0,019 mol) av forbindelsen i Eksempel 8 og Eksempel  
 102, 1-(6-etoksy-5-[3-etyl-6,7-dihydro-2-(2-metoksyetyl)-7-  
 okso-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfonyl)-  
 4-etyl piperazin-etylacetatsolvat, ble fylt etterfulgt av  
 12ml/g (120ml) av 16% vann i etylalkohol. Oppslemmingen ble  
 oppvarmet til tilbakeløp for å tilveiebringe en løsning, og  
 6ml/g (60ml) vle avdestillert ved atmosfærisk trykk.  
 Løsningen ble deretter avkjølt til romstemperatur, og  
 10 krystallisering skjedde ved 40°C. Oppslemmingen ble  
 deretter avkjølt til 5-10°C og granulert i 30 minutter,  
 hvorefter den ble filtrert og vasket med 2ml/g etylalkohol  
 (20 ml). Det fuktige faste stoff ble tørket *in vacuo* over  
 natten ved 55-60 °C for å tilveiebringe et hvitt krystal-  
 15 linsk fast stoff. (Utbytte 7,6g, 76%). Smeltepunkt 162-  
 165°C.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,05 (3H,t), 1,42 (3H,t), 1,58 (3H,t), 2,43  
 (2H,q), 2,57 (4H,t), 3,09 (2H, t), 3,15 (4H,t), 3,30  
 (3H,s), 3,93 (2H,t), 4,48 (2H,t), 4,90 (2H,q), 8,65 (1H,d),  
 20 9,05 (1H,d), 10,65 (1H,s).

I fremgangsmåten i Eksempel 103 kan vann og farmasøytisk  
 akseptable alkoholer, så som metanol, etanol, propanol,  
 butanol og blandinger derav, anvendes for å fremstille  
 forbindelsen i Eksemplene 8 og 102.

Eksempel 104

1-(6-etoksy-5-[3-etyl-6,7-dihydro-2-(2-metoksyetyl)-7-okso-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfonyl)-4-etylpiperazinbenzen-sulfonatsalt.



5

170g (0,33 mol) av forbindelsen i Eksempel 103, 1-(6-etoksy-5-[3-etyl-6,7-dihydro-2-(2-metoksyetyl)-7-okso-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfonyl)-4-etylpiperazin, ble påfylt, etterfulgt av vann/ 2-butanon

10 (4% v/v) ved 10 ml/g (1,7 liter) og oppvarmet til tilbakeløp. 53g (0,33 mol) benzensulfonsyre oppløst i vann (23ml, resulterende i en 70 % w/w løsning) ble tilsatt til den tilbakeløpende løsning i løpet av 30 minutter. 5,3ml/g (0,9 liter) 2-butanon ble avdestillert

15 og erstattet, og oppslemmingen ble avkjølt. Oppslemmingen ble avkjølt til 5-10°C og granulert i 2 timer, hvorefter den ble filtrert og vasket med 2ml/g (0,3 liter) 2-butanon. Saltet ble tørket overnight *in vacuo* ved 55-60°C for å tilveiebringe et hvitt krystallinsk

20 fast stoff. Utbytte 215g, 96,4%. Smp. 242-244°C.

$\delta$ (DMSO): 1,17 (3H, t), 1,28 (3H, t), 1,35 (3H, t), 2,73 (2H, q), 2,97 (2H, q), 3,2 (3H, s), 3,58 (2H, t), 3,78 (3H, t), 3,81 (2H, t), 4,49 (2H, t) 4,51 (2H, q), 7,29-7,33 (3H, m), 7,57-7,60 (2H, m), 8,28 (1H, d), 8,73 (1H, d),

25 9,13 (1H,s), 11,90(1H,s).

Pulver-røntgendiffraksjonsmønster (PXR) i dette salt, med smeltepunktet 242-244°C, ble bestemt under anvendelse av et Siemens D5000-pulver-røntgendiffraktometer utstyrt med et theta-theta-goniometer, automatisk stråledivergensspalter, en sekundær monokromator og en scintillasjonsteller. Prøven ble rotert mens den ble bestrålt med kobber-K-alfarøntgenstråler (bølgelengde = 15046 Ångstrøm) filtrert med en grafittmonokromator ( $\lambda = 0,15405\text{nm}$ ) med røntgenrøret betjent ved 40 kV/mA.

- 10 Hovedtoppene (i grader  $\theta$ ) for PXR-mønsteret er illustrert i Tabell I.

Tabell I

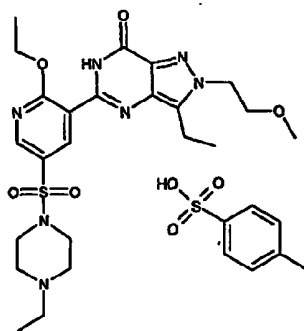
Vinkel	Intensitet	Vinkel	Intensitet	Vinkel	Intensitet
2-Theta°	%	2-Theta°	%	2-Theta°	%
4,208	8,6	22,294	91,9	34,952	5,5
7,292	52,5	22,708	13,4	35,497	5,6
8,153	12,6	23,414	12,6	35,830	5,4
8,422	4,1	23,682	4,7	36,507	4,5
9,426	10,2	24,132	4,6	36,816	8,4
10,957	100,0	24,361	13,3	37,047	16,0
12,645	11,4	24,554	12,9	37,641	5,5
14,150	18,6	24,844	6,9	38,362	8,7
14,639	3,1	24,902	7,6	38,582	17,7
14,928	2,7	25,444	15,2	39,203	8,8
15,080	4,9	25,854	43,0	40,549	7,8
15,363	1,8	26,054	16,4	41,277	6,7
16,070	4,5	26,369	12,5	41,487	11,9
16,245	5,4	27,016	9,5	42,376	8,4
16,351	11,4	27,706	4,8	42,759	7,1
16,892	33,9	28,302	7,2	43,450	8,0
17,554	35,1	28,504	10,9	44,400	4,5

18,178	11,8	28,998	4,0	45,043	8,3
18,562	3,2	29,615	16,1	45,888	6,2
18,903	3,0	30,197	5,2	46,393	6,2
19,174	3,1	31,039	12,5	46,897	7,3
19,591	31,6	31,445	7,7	48,197	7,8
20,392	43,3	32,094	6,5	48,373	7,9
20,598	6,8	32,611	6,4	49,163	5,3
20,965	12,8	32,734	9,3	50,501	6,0
21,136	7,8	33,014	6,5	50,619	5,9
21,485	32,9	33,110	7,2	52,248	14,6
22,000	24,0	33,740	3,5	52,746	5,7
		34,255	3,4	54,668	5,1

Det samme besylatsalt, som definert ved XRD-mønsteret beskrevet i Tabell I, fremstilt via alternative ruter kan ha et smeltepunkt i området fra 235-246°C (målt under anvendelse av et Perkin Elmer DSC7 ved en oppvarmingshastighet på 20°C/minutt).

#### Eksempel 104

10 1-(6-etoksy-5-[3-etyl-6,7-dihydro-2-(2-metoksyetyl)-7-okso-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfonyl)-4-etylpiperazin-p-toluen-sulfonatsalt.



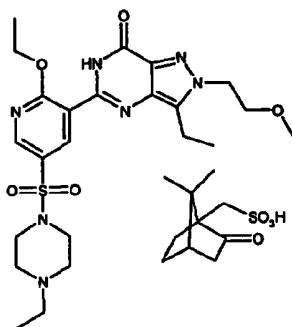


5g (0,0096 mol) av forbindelsen i Eksempel 103, 1-{6-  
 etoksy-5-[3-etyl-6,7-dihydro-2-(2-metoksyetyl)-7-okso-  
 2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfonyl}-4-  
 etylpiperazin, ble påfylt etterfulgt av 10 ml/g (50 ml)  
 5 etylalkohol og oppvarmet til tilbakesløp. 1,86g (0,0097  
 mol) p-toluensulfonsyre oppløst i 10ml etylalkohol ble  
 tilsatt til den tilbakesløpskokende løsning i løpet av 15  
 sekunder. Løsningen fikk avkjøles og granuleres i 1 time  
 ved < R.T. Oppslemmingen ble filtrert og vasket med 3ml/g  
 10 (15 ml) etylalkohol. Saltet ble tørket over natten *in vacuo*  
 ved 55-60°C for å tilveiebringe et hvitt krystallinsk fast  
 stoff. Utbytte 6,12g, 92,3%. Smp. 208°C.

$\delta$ (DMSO): 1,18 (3H, t), 1,28 (3H, t), 1,36 (3H, t), 2,28  
 (3H,s), 2,78 (2H, q), 2,99 (2H, q), 3,23 (4H, t) 3,25 (3H,  
 15 s), 3,55 (2H, t), 3,80 (2H, t), 3,82 (2H, t), 4,51 (2H, t),  
 4,53 (2H, q), 7,11 (2H,d), 7,47 (2H,d), 8,30 (1H,d), 8,73  
 (1H,d), 9,2 (1H, s), 11,90 (1H, s).

#### Eksempel 105

20 1-{6-Etoksy-5-[3-etyl-6,7-dihydro-2-(2-metoksyetyl)-7-okso-  
 2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfonyl}-4-  
 etylpiperazin(+) kamfer-sulfonatsalt



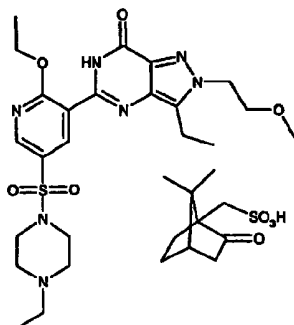
3g (0,006 mol) av forbindelsen i Eksempel 103, 1-{6-etoksy-  
 5-[3-etyl-6,7-dihydro-2-(2-metoksyetyl)-7-okso-2H-pyrazolo-  
 25 [4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfonyl}-4-etyl-piperazin,  
 ble innveid etterfulgt av 2-butanon/vann (4% v/v) ved 10

ml/g (30 ml) og oppvarmet til tilbakeløp. 1,48g (0,006 mol) (+)-kamfersulfonsyre oppløst i 5 ml 2-butanon og 1 ml vann ble tilsatt til den tilbaksløpskokende løsning i <1 minutt. 3,3ml/G (10ml) ble avdestillert azeotropisk, og  
 5 løsningsen ble avkjølt, og krystallisering skjedde ved 45°C tilnærmelsesvis. Oppslemmingen ble avkjølt til 5-10°C og granulert i 0,5 timer, hvoretter den ble filtrert og vasket med 5ml/g (15 ml) 2-butanon. Saltet ble tørket over natten *in vacuo* ved 55-60°C for å til-  
 10 veiebringe et hvitt krystallinsk fast stoff. (Utbytte 3,4g, 77%). Smp. 222-225°C.

$\delta$ (DMSO): 0,75 (3H, s), 1,03 (3H,s), 1,18 (3H, t), 1,28 (3H, t), 1,36 (3H, t), 1,20-1,40 (2H,m), 1,79-198 (3H, m), 2,2-2,3 (1H, m), 2,5-2,62 (2H,m), 2,78 (2H, q), 2,99  
 15 (2H, q), 3,02 (1H,d), 3,23 (4H, t) 3,25 (3H, s), 3,55 (2H, t), 3,79 (2H, t), 3,82 (2H, t) , 4,51 (2H, t), 4,50 (2H, q), 8,29 (1H,d), 8,73 (1H,d), 9,33 (1H,s), 11,85 (1H,s).

#### Eksempel 106

20 1-{6-Etoksy-5-[3-etyl-6,7-dihydro-2-(2-metoksyetyl)-7-okso-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfonyl}-4-etyl-piperazin(+/-)-kamfersulfonatsalt.



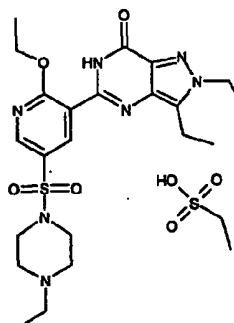
17g (0,033 mol) av forbindelsen i Eksempel 103, 1-{6-  
 25 etoksy-5-[3-etyl-6,7-dihydro-2-(2-metoksyetyl)-7-okso-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfonyl}-4-etyl-piperazin, ble innveid etterfulgt av etylalkohol ved

10ml/g (170 ml) og oppvarmet til tilbakeløp. 7,75g  
 (0,035 mol) av racemisk kamfersulfonsyre oppløst i 30ml  
 etylalkohol ble tilsatt til den tilbaksløpskokende  
 løsning umiddelbart. Løsningen fikk avkjøles, og  
 5 krystallisasjon opptrådte ved 65-66 °C. Oppslemmingen  
 ble avkjølt til 5-10°C og granulert i 1 timer, hvorefter  
 den ble filtrert og vasket med 3ml/g (51 ml) etyl-  
 alkohol. Saltet ble tørket over natten *in vacuo* ved 55-  
 60°C for å tilveiebringe et hvitt krystallinsk fast  
 10 stoff. (Utbytte 22,1 g, 89,8 %).

$\delta$ (DMSO): 0,75 (3H, s), 1,03 (3H,s), 1,18 (3H, t), 1,28  
 (3H, t), 1,36 (3H, t), 1,20-1,40 (2H,m), 1,79-1,98 (3H,  
 m), 2,2-2,3 (1H, m), 2,5-2,62 (2H,m), 2,78 (2H, q), 2,99  
 (2H, q), 3,02 (1H,d), 3,23 (4H, t), 3,25 (3H, s), 3,55  
 15 (2H, t), 3,79 (2H, t), 3,82 (2H, t), 4,51 (2H, t), 4,50  
 (2H, q), 8,29 (1H,d), 8,73 (1H,d), 9,33 (1H,s), 11,85  
 (1H,s).

#### Eksempel 107

20 1-{6-Etoksy-5-[3-etyl-6,7-dihydro-2-(2-metoksyetyl)-7-  
 okso-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl-  
 sulfonyl}-4-etylpiperazin-etansulfonatsalt.



5g (9,6 mmol) av tittelforbindelsen fra eksempel 102, 1-  
 {6-etoksy-5-[3-etyl-6,7-dihydro-2-(2-metoksyetyl)-7-okso-  
 25 2H-pyrazolo[4,3- d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyisulfonyl]-4-  
 etylpiperazin, ble innveid etterfulgt av 10 ml/g (0,05

liter) etanol og oppvarmet til tilbakeløp. 1,1 g (10,5 mmol) etansulfonsyre fortynnet i 2ml etanol ble tilsatt til den tilbaksløpskokende løsning. Oppslemmingen ble avkjølt, og krystallisering skjedde ved 26-30°C. Oppslemmingen ble granulert, filtrert og vasket med 2ml/g (0,01 liter) etanol. Saltet ble tørket over natten *in vacuo* ved 55-60°C for å tilveiebringe et hvitt krystallinsk fast stoff. Utbytte 5,2g, 86,1 %. Smp. 205-210°C.  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,16 (3H, t), 1,39 (3H, t), 1,41 (3H, t), 1,52 (3H, t), 2,73 (2H, q), 3,03 (2H, t), 3,09 (2H, q), 3,16 (2H, t), 3,30 (3H, s), 3,35 (2H, t), 3,65 (2H, t), 3,89 (2H, t), 3,90 (2H, q), 4,46 (2H, t), 4,71 (2H, q), 8,63 (1H, d), 8,71 (1H, d), 10,76 (1H, s), 11,29 (1H, s).

#### Biologisk Aktivitet

Følgende tabell illustrerer både aktivitetene *in vitro* for en rekke av forbindelsene ifølge oppfinnelsen som inhibitorer av cGSMP PDE<sub>5</sub> og deres selektivitet for cGSMP PDE<sub>5</sub> i forhold til cGSMP PDE<sub>6</sub>.

IC<sub>50</sub>-målingene i cGSMP PDE<sub>5</sub> var basert på data generert på humant corpus cavernosum-vev, og IC<sub>50</sub>-målingene i rod cGSMP PDE<sub>6</sub> var basert på data generert på bovint retina-vev hvori selektivitetsraten i cGSMP PDE<sub>5</sub> til cGSMP PDE<sub>6</sub> som angis er basert på IC<sub>50</sub> PDE<sub>5</sub>/IC<sub>50</sub> PDE<sub>6</sub>.

TABELL

EKSEMPEL	IC <sub>50</sub> (nM)	Selektivitet (PDE 5/6)
5	1,0	-
8	1,68	223,8
17	0,90	254,1
22	6,4	325,3
24	1,52	134,9
27	0,85	161
53	1,09	-
60	0,45	343,7

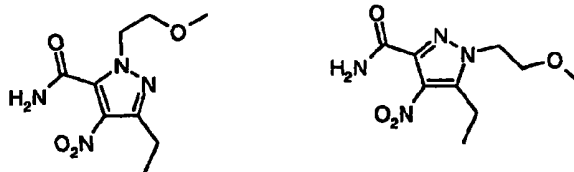
PREPARAT 1

3-Etyl-1-(2-metoksyetyl)-4-nitropyrazol-5-karboksamid og

5

PREPARAT 2

3-Etyl-2-(2-metoksyetyl)-4-nitropyrazol-5-karboksamid



En blanding av 3-etyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-karboksamid (WO,  
9849166), (1,7g, 8,8mmol), 2-brometylmetyler (0,85ml,  
10 8,85mmol) og cesiumkarbonat (2,9g, 9.0mmol) i N,N-dimetyl-  
formamid (20ml) ble omrørt ved romstemperatur i 20 timer.  
Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk,  
og resten ble fordelt mellom etylacetat (125ml) og saltvann  
(100ml). Fasene ble separert, og det organiske lag ble  
15 tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk.  
Råproduktet ble renset ved hjelp av kolonnekromatografi på

silikagel under anvendelse av etylacetat:metanol (97:3) som ekstraksjonsmiddel for å tilveiebringe tittelforbindelsen i Preparat 1,831 mg,

$\delta$ (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>): 1,19 (3H, t), 2,82 (2H, q), 3,20 (3H, s), 3,68 (2H, t), 4,22 (2H, t), 8,18 (1H, s), 8,38 (1H, s).

LRMS : m/z 260 (M+18)<sup>+</sup>

og tittelforbindelsen i Preparat 2, 793mg.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,18 (3H, t), 2,98 (2H, q), 3,22 (3H, s), 3,70 (2H, t), 4,28 (2H, t), 7,65 (1H, s), 7,94 (1H, s).

LRMS : m/z 243 (M+1)<sup>+</sup>

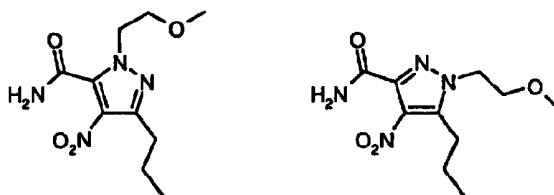
### PREPARAT 3

1-(2-Metoksyetyl)-4-nitro-3-n-propylpyrazol-5-karboksamid

og

### PREPARAT 4

2-(2-Metoksyetyl)-4-nitro-3-n-propylpyrazol-5-karboksamid



En blanding av 4-nitro-3-n-propyl-1H-pyrazol-5-karboksamid (WO, 9849166), (7,3g, 37,0mmol), 2-brometylmetyler (3,85ml, 41,0mmol) og cesiumkarbonat (24,0g, 74,0mmol) i N,N-dimetylformamid (300ml) ble oppvarmet ved 70°C i 4 timer. Den avkjølte blanding ble konsentrert under redusert trykk, og residuet ble fordelt mellom etylacetat (100ml) og saltvann (100ml), og fasene ble separert. Det vandige lag ble ekstrahert med etylacetat (2x100ml), de kombinerte organiske løsninger ble tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk. Resten ble triturerert med

eter, og den resulterende utfelling ble filtrert og tørket for å tilveiebringe litt av N<sub>2</sub>-isomeren. Filtratet ble inndampet under redusert trykk, og resten ble renset ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av en elueringsgradient av etylacetat: 5 suspendert i eter, blandingen ble filtrert, og filtratet ble inndampet under redusert trykk for å tilveiebringe tittelforbindelsen i Preparat 3, 1,07g,

10  $\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,00 (3H, t), 1,74 (2H, m), 2,88 (2H, t), 3,35 (3H, s), 3,78 (2H, t), 4,47 (2H, t), 6,06 (1H, s), 7,24 (1H, s).

LRMS : m/z 257 (M+1)<sup>+</sup>

Mer av N<sub>2</sub>-isomeren (preparat 4) ble også oppnådd og gav 15 sammenlagt 3,85g.

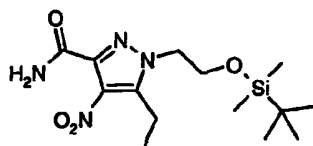
$\delta(\text{DMSO-d}_6)$  : 1,04 (3H, t), 1,68 (2H, m), 2,98 (2H, t), 3,30 (3H, s), 3,79 (2H, t), 4,29 (2H, t), 5,85 (1H, s), 7,35 (1H, s).

LRMS : m/z 257 (M+1)<sup>+</sup>

20

#### PREPARAT 5

2-(2-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oksy)etyl)-3-etyl-4-nitropyrazol-5-karboksamid



En blanding av 3-etyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-karboksamid (WO, 25 9849166), (4,9g, 26,6mmol), cesiumkarbonat (21,0g, 64,5mmol) og (2-brometoksy)-tert-butyldimetylsilane (7,0g, 29,0mmol) i acetonitril (400ml) ble omrørt ved 80°C i 20 timer. Den avkjølte blanding ble konsentrert under redusert trykk, og resten ble fordelt mellom etylacetat (200ml) og

vann (100ml). Lagene ble separert, den organiske fase ble vasket med vann (3x50ml), tørket ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) og inndampet under redusert trykk. Råproduktet ble rensset ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av etyl-  
 5 acetat som ekstraksjonsmiddel, og gjentatt under anvendelse av en elueringsgradient av pentan:etylacetat (50:50 til 0:100), for å tilveiebringe noe av den ønskede forbindelse.

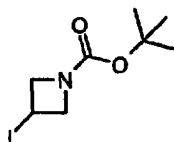
Råproduktet inneholdende både N1- og N2-isomerene ble triturert med pentan, den resulterende utfelling ble  
 10 filtrert og tørket for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et fast stoff (1,7g, sammenlagt).

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : -0,05 (6H, s), 0,81 (9H, s), 1,28 (3H, t), 3,08 (2H, q), 4,03 (2H, t), 4,24 (2H, t), 5,80 (1H, s), 7,34 (1H, s).

15 LRMS : m/z 343 (M+1)<sup>+</sup>

#### PREPARAT 6

##### tert-butyl 3-jod-1-azetidinkarboksylat



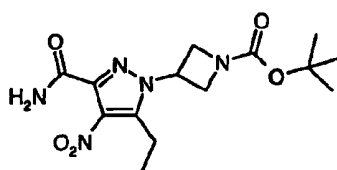
En blanding av tert-butyl-3-[(metylsulfonyl)oksy]-1-  
 20 azetidinkarboksylat (Synlett; 1998; 379), (5,0g, 19,9mmol), og kaliumjodid (16,5g, 99,4mmol) i N,N-dimetylformamid (25ml) ble oppvarmet ved 100°C i 42 timer. Den avkjølte blanding ble fordelt mellom vann og etylacetat, og lagene ble separert. Den organiske fase ble tørket ( $\text{MgSO}_4$ ) og  
 25 konsentrert under redusert trykk, og residuet ble destillert azeotropisk med xylen. Råproduktet ble rensset ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av diklormetan som ekstraksjonsmiddel, for å tilveiebringe tittelforbindelsen, 3,26g.



$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,43 (9H, s), 4,28 (2H, m), 4,46 (1H, m), 4,62 (2H, m), LRMS : m/z 284 (M+1)<sup>+</sup>

PREPARAT 7

5 tert-butyl 3-[3-(aminokarbon I)y 5-etyl-4-nitropyrazol-1-yl]-1-azetidinkarboksylat

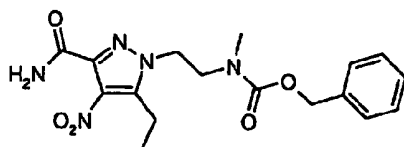


En blanding av 3-etyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-karboksamid (WO, 9849166), (6,598, 35,8mmol), cesiumkarbonat (12,25g, 37,6mmol) og tittelforbindelsen i Preparat 6  
 10 (10,3g, 37,6mmol) i N,N-dimetylformamid (60ml) ble oppvarmet ved 60°C i 3 dager. Den avkjølte reaksjonsblanding ble helt i 2% vandig natriumbikarbonatløsning (250ml) og ekstrahert med etylacetat (1 x 230ml, 1 x 100ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket  
 15 (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk. Den gjenværende olje ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av en elueringsgradient av etylacetat:pentan (50:50 til 100:0) for å tilveiebringe N1-isomeren (5,0g) og tittelforbindelsen i Preparat 7,  
 20 4,1 g.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,25 (3H, t), 1,46 (9H, s), 2,96 (2H, q), 4,37 (2H, m), 4,44 (2H, m), 5,06 (1H, m), 5,82 (1H, s), 6,63 (1H, s).

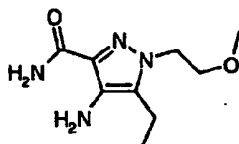
PREPARAT 8

25 Benzyl-2-[3-(aminokarbonyl)-5-etyl-4-nitropyrazol-1-yl]etyl(metyl)karbammat



Oppnådd (25%) fra 3-etyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-karboksamid (WO, 9849166), og 2-[(benzyloksy)karbonyl](metyl)-amino]etylmetansulfonat (J.Med.Chem. 37; 23; 1994; 3977)  
 5 ifølge en lignende prosedyre som beskrevet i Preparat 7.  
 $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): (rotamerer i et 0,42:0,58-forhold) 1,03 og 1,20 (3H, t), 2,69 og 2,87 (2H, q), 2,80 og 2,92 (3H, s), 3,72 (2H, m), 4,20 og 4,33 (2H, t), 5,02 og 5,14 (2H, s), 5,86 (1H, m), 7,35 (6H, m).

10

PREPARAT 94-Amino-3-etyl-2-(2-metoksyetyl)pyrazol-5-karboksamid

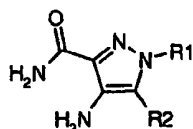
En blanding av tittelforbindelsen fra preparat 2 (500mg, 2,07mmol) og 10% palladium på trekull (50mg) i etanol  
 15 (20ml) ble hydrogenert ved 50 psi og romstemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom Arbocel®, og filtratet ble inndampet under redusert trykk for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff.

20  $\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,03 (3H, t), 2,57 (2H, q), 3,20 (3H, s), 3,63 (2H, t), 4,09 (2H, t), 4,39 (2H, s), 6,90 (1H, s), 7,01 (1H, s).

LRMS : m/z 213 (M+1)<sup>+</sup>

PREPARATENE 10 til 12

Forbindelsene med den generelle struktur:

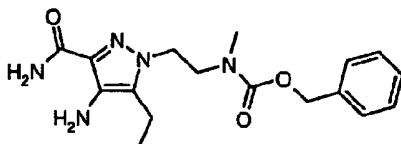


ble fremstilt fra det tilsvarende nitropyrazol, ifølge  
5 en lignende prosedyre som beskrevet i Preparat 9.

Prep nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Ut- bytte	M/z	<sup>1</sup> Hnmr
10		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	95	227 (M+1) <sup>+</sup>	δ(CDCl <sub>3</sub> ): 0,98 (3H, t), 1,60 (2H, m), 2,47 (2H, t), 3,30 (3H, s), 3,74 (2H, t), 3,94 (2H, s), 4,15 (2H, t), 5,20 (1H, s), 6,58 (1H, s).
11		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		335 (M+23) <sup>+</sup>	δ (CDCl <sub>3</sub> ): -0,03 (6H, s), 0,85 (9H, s), 1,18 (3H, t), 2,63 (2H, q), 3,94 (4H, m), 4,08 (2H, t), 5,15 (1H, s), 6,57 (1H, s).
12		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	73		δ(CDCl <sub>3</sub> ): 1,14 (3H, t), 1,461 (9H, s), 2,55 (2H, q) 3,98 (2H, s), 4,29 (2H, m), 4,40 (2H, m), 4,94 (1H, m), 5,23 (1H, s), 6,64 (1H, s).

PREPARAT 13

Benzyl-2-[4-amino-3-(aminokarbonyl)-5-etylpyrazol-1-yl]etyl(metyl) karbamat



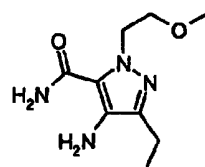
En blanding av tittelforbindelsen i Preparat 8 (1,92g, 5,28mmol), jernpulver (3,04g) og vann (2,5ml) i eddiksyre (50ml) ble omrørt ved romstemperatur i 25 minutter. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom Arbocel®, og filtratet ble helt langsomt i mettet natriumbikarbonatløsning (400ml). pH-verdien i løsningen ble innstilt til 8 under anvendelse av fast natriumkarbonat, og denne løsning ble deretter ekstrahert med etylacetat (2x350ml).

De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk for å tilveiebringe tittelforbindelsen, 1,5g.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): (rotamerer i et 0,46:0,54-forhold), 1,00 og 1,14 (3H, t), 2,38 og 2,50 (2H, q), 2,68 og 2,80 (3H, s), 3,63 (2H, m), 3,95 (2H, s), 4,04 og 4,17 (2H, t), 5,10 og 5,14 (2H, s), 5,14 (1H-1, s), 6,53 (1H, s), 7,36 (5H, m).

#### PREPARAT 14

#### 4-Amino-3-etyl-1-(2-metoksyetyl)pyrazol-5-karboksamid



20

Oppnådd fra tittelforbindelsen i Preparat 1 (95%), under anvendelse av en lignende prosedyre som beskrevet i Preparat 9, og etter rensing ved hjelp av kolonnekromatografi under anvendelse av diklormetan:metanol (90:10) som ekstraksjonsmiddel.

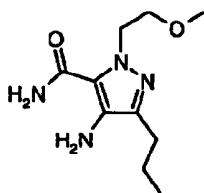
25

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,26 (3H, t), 2,58 (2H, q), 3,37 (3H, s), 3,60 (2H, s), 3,82 (2H, t), 4,50 (2H, t).

LRMS : m/z 213 (M+1)<sup>+</sup>

PREPARAT 15

5 4-Amino-1-(2-metoksyetyl)-3-n-propylpyrazol-5-karboksamid



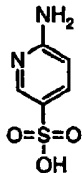
Oppnådd som et fast stoff (99%) fra tittelforbindelsen i Preparat 3, under anvendelse av prosedyren beskrevet i Preparat 9.

10  $\delta(\text{CDCl}_3)$ : 0,95 (3H, t), 1,63 (2H, m), 2,48 (2H, t), 3,30 (3H, s), 3,78 (2H, t), 4,46 (2H, t).

LRMS : m/z 227 (M+1)<sup>+</sup>

PREPARAT 16

Pyridin-2-amino-5-sulfonsyre



15

2-Aminopyridin (80g, 0,85mol) ble tilsatt porsjonsvis i løpet av 30 minutter til oleum (320g), og den resulterende løsning ble oppvarmet ved 140°C i 4 timer. Ved avkjøling ble reaksjonsblandingen helt på is (200g), og blandingen omrørt i et is/saltbad i ytterligere 2 timer. Den resulterende suspensjon ble filtrert, det

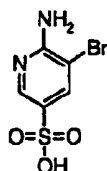
faste stoff ble vasket med isvann (200ml) og kald IMS (200ml) og tørket under suging for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et fast stoff, 111,3g.

LRMS : m/z 175 (M+1)<sup>+</sup>

5

PREPARAT 17

Pyridin-2-amino-3-brom-5-sulfonsyre



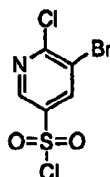
Brom (99g, 0,62mol) ble tilsatt dråpevis i løpet av en time, til en het løsning av tittelforbindelsen i  
 10 Preparat 16 (108g, 0,62mol) i vann (600ml) for å opprettholde et stabilt tilbakeløp. Straks tilsetningen var ferdig, ble reaksjonsblandingen avkjølt, og den resulterende blanding ble filtrert. Det faste stoff ble  
 15 vasket med vann og tørket under suging for å tilveiebringe tittelforbindelsen, 53,4g.

$\delta$ (DMSO<sub>d6</sub>, 300MHz): 8,08 (1H, s), 8,14 (1H, s).

LRMS : m/z 253 (M)<sup>+</sup>

PREPARAT 18

Pyridin-3-brom-2-klor-5-sulfonylklorid

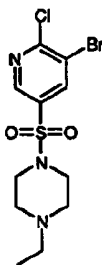


20

En løsning av natriumnitritt (7,6g, 110,0mmol) i vann (30ml) ble tilsatt dråpevis til en isavkjølt løsning av tittelforbindelsen i Preparat 17 (25,3g, 100,0mmol) i

vandig saltsyre (115ml, 20%), for å opprettholde temperaturen under 6°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 minutter ved 0°C og i ytterligere time ved romstemperatur. Reaksjonsblandingen ble inndampet under redusert trykk, og resten ble tørket under vakuum ved 70°C i 72 timer. En blanding av dette faste stoff, fosforpentaklorid (30,0g, 144,0mmol) og fosforoksyklorid (1 ml, 10,8mmol) ble oppvarmet ved 125°C i 3 timer og deretter avkjølt. Reaksjonsblandingen ble helt på is (100g), og det resulterende faste stoff ble filtrert og vasket med vann. Produktet ble oppløst i diklormetan, tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et gult fast stoff, 26,58g.  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): 8,46 (1H, s), 8,92 (1H, s).

15

PREPARAT 193-Brom-2-klor-5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonfyl)pyridin

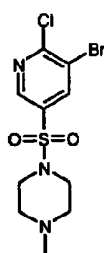
En løsning av 1-etyl-piperazin (11,3ml, 89,0mmol) og trietylamin (12,5ml, 89,0mmol) i diklormetan (150ml) ble tilsatt dråpevis til en isavkjølt løsning av tittelforbindelsen i Preparat 18 (23,0g, 79,0mmol) i diklormetan (150ml), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i en time. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk, og den gjenværende brune olje ble rensset ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av en elueringsgradient av diklormetan:metanol (99:1 til 97:3) for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et orange fast stoff, 14,5g.

167

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): 1,05 (3H, t), 2,42 (2H, q), 2,55 (4H, m),  
3,12 (4H, m), 8,24 (1H, s), 8,67 (1H, s).

PREPARAT 20

3-Brom-2-klor-5-(4-metylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin

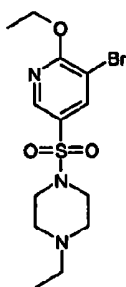


5

N-Metylpiperazin (7,65ml, 69,0mmol) ble tilsatt dråpevis  
til en løsning av tittelforbindelsen i Preparat 18 (10,0g,  
34,5mmol) i etanol (200ml), og reaksjonsblandingen ble  
omrørt ved romstemperatur i 3 timer. Blandingen ble  
10 konsentrert under redusert trykk, og residuet ble fordelt  
mellom diklormetan (200ml) og vann (100ml), og lagene ble  
separert. Den organiske fase ble tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og  
inndampet under redusert trykk for å tilveiebringe  
tittelforbindelsen, 10,53g, som et gult fast stoff.  
15  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 2,28 (3H, s), 2,51 (4H, m), 3,14 (4H, m), 8,24  
(1H, s), 8,67 (1H, s).

PREPARAT 21

3-Brom-2-etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin

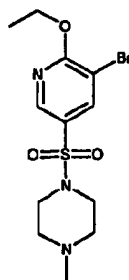




En blanding av tittelforbindelsen i Preparat 19 (6,608, 17,9mmol) og natriumetoksid (6,09g, 89,55mmol) i etanol (100ml) ble oppvarmet under tilbakeløp i 18 timer, deretter avkjølt. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under  
 5 redusert trykk, residuet ble fordelt mellom vann (100ml) og etylacetat (100ml), og lagene ble separert. Den van-  
 dige fase ble ekstrahert med etylacetat (2x100ml), de kombinerte organiske løsninger ble tørket (MgSO<sub>4</sub>) og  
 inndampet under redusert trykk for å tilveiebringe  
 10 tittelforbindelsen som et brunt fast stoff, 6,41 g.  
 Funnet : C, 41,27; H, 5,33; N, 11,11. C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S krever  
 C, 41,35; H, 5,28; N, 10,99%.  
 δ(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): 1,06 (3H, t), 1,48 (3H, t), 2,42 (2H,  
 q), 2,56 (4H, m), 3,09 (4 H, m), 4,54 (2 H, q), 8,10  
 15 (1H, s), 8,46 (1H, s).  
 LRMS : m/z 378, 380 (M+1)<sup>+</sup>

### PREPARAT 22

#### 3-Brom-2-etoksy 5-(4-metylpiperazin-1-ylsulfonfyl)pyridin

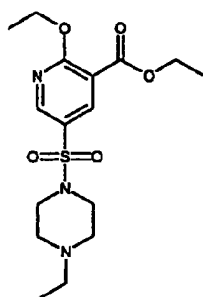


20 En blanding av tittelforbindelsen i Preparat 20 (10,0g, 39,1 mmol), kalium-bis(trimetylsilyl)amid (5,92g, 29,7mmol) og etanol (3,5ml) i tetrahydrofuran (150ml) ble omrørt ved romstemperatur i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble konsent-  
 25 rert under redusert trykk, og residuet ble fordelt mellom etylacetat (150ml) og saltvann (50ml). Lagene ble separert, og den organiske fase ble tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrert og inn-  
 dampet under redusert trykk for å tilveiebringe tittel-  
 forbindelsen, 9,1 g.

$\delta(\text{CDCl}_3)$  : 1,44 (3H, t), 2,29 (3H, s), 2,51 (4H, m), 3,08 (4H, m), 4,54 (2H, q), 8,10 (1H, s), 8,44 (1H, s).  
LRMS : m/z 365 (M+1)<sup>+</sup>

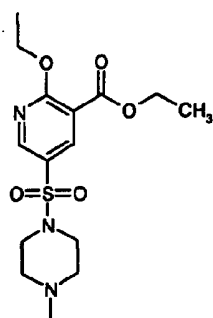
PREPARAT 23

5 Pyridin-2-etoksy-5-(4-etyl piperazin-1-ylsulfonyl)-3-  
karboksylsyre etyl ester

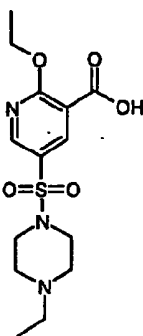


En blanding av tittelforbindelsen i Preparat 21 (6,40g, 16,92mmol), trietylamin (12ml, 86,1 mmol) og palladium (0)  
10 tris(trifenylfosfin) i etanol (60ml) ble oppvarmet ved 100°C og 200 psi, under en karbonmonoksidatmosfære, i 18 timer, deretter avkjølt. Reaksjonsblandingen ble inndampet under redusert trykk, og residuet ble rensed ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel, under anvendelse av en  
15 elueringsgradient av diklormetan:metanol (100:0 til 97:3) for å tilveiebringe tittelforbindelsen som en orange olje, 6,2g.

$\delta(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ : 1,02 (3H, t), 1,39 (3H, t), 1,45 (3H, t), 2,40 (2H, q), 2,54 (4H, m), 3,08 (4H, m), 4,38 (2H, q),  
20 4,55 (2H, q), 8,37 (1H, s), 8,62 (1H, s). LRMS : m/z 372 (M+1)<sup>+</sup>

PREPARAT 24Pyridin-2-etoksy 5-(4-metylpiperazin-1-ylsulfonyl)-3-karboksylysyre-etyylester

- 5 Oppnådd (85%) som et orange fast stoff, fra tittel-  
forbindelsen i Preparat 22 under anvendelse av en  
lignende prosedyre som beskrevet i Preparat 23.  
 $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,40 (3H, t), 1,46 (3H, t), 2,28 (3H, s), 2,50  
 (4H, m), 3,09 (4H, m), 4,40 (2H, q), 4,57 (2H, q), 8,40  
 10 (1H, s), 8,63 (1H, s).  
 LRMS : m/z 358 (M+1)<sup>+</sup>

PREPARAT 25Pyridin-2-etoksy-5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonyl)-3-karboksylysyre

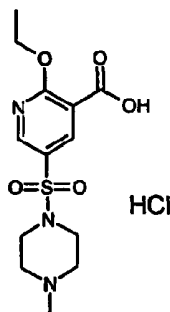
15

En blanding av tittelforbindelsen i Preparat 23 (4,96g,  
13,35mmol) og vandig natriumhydroksidløsning (25ml, 2N,

50,0mmol) i etanol (25ml) ble omrørt ved romstemperatur i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk til halvparten av sitt volum, vasket med eter og surgjort til pH 5 under anvendelse av 4N salt-  
5 syre. Den vandige løsning ble ekstrahert med diklormetan (3x30ml), de kombinerte organiske ekstrakter tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et lysebrunt fast stoff, 4,02g.  
δ(DMSO<sub>d</sub>6, 300MHz): 1,18 (3H, t), 1,37 (3H, t), 3,08 (2H, q), 3,17-3,35 (8H, m), 4,52 (2H, q), 8,30 (1H, s), 8,70 (1H, s).

PREPARAT 26

Pyridin-2-etoksy-5-(4-metylpiperazin-1-ylsulfonfyl)-3-karboksylysyre-hydroklorid



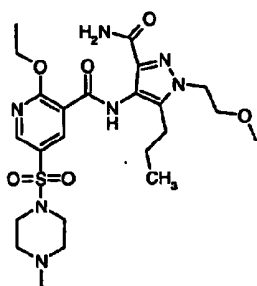
15

Natriumhydroksidløsning (21 ml, 2M, 42,0mmol) ble tilsatt til en løsning av tittelforbindelsen i Preparat 24 (7,57g, 21,0mmol) i dioksan (150ml), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romstemperatur i 18 timer. Blandingen ble  
20 nøytralisert under anvendelse av saltsyre, dioksanet ble fjernet under redusert trykk, og den gjenværende sure løsning ble surgjort til pH 2 under anvendelse av saltsyre. Løsningen ble inndampet under redusert trykk, residuet ble suspendert på nytt i het etanol og filtrert, og filtratet  
25 ble inndampet på nytt for å tilveiebringe tittel-  
forbindelsen, 5,46g.  
δ(DMSO<sub>d</sub>6): 1,37 (3H, t), 2,50 (4H, m), 2,72 (3H, s), 3,13-

3,39 (4H, m), 4,53 (2 H, q), 8,30 (1H, s), 8,75 (1H, s).  
LRMS : m/z 330 (M+1)<sup>+</sup>

PREPARAT 27

4-[2-Etoksy-5-(4-metylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-ylkarboksamidol-3-etyl-2-(2-metoksyetyl)pyrazol-5-karboksamid



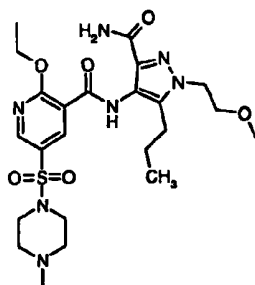
Oxalylchlorid (500ml, 5,73mmol) ble tilsatt dråpevis til en isavkjølt løsning av tittelforbindelsen i Preparat 26  
10 (522mg, 1,43mmol) og N,N-dimetylformamid (1 dråpe) i diklormetan (20ml), og reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer. Blandingen ble konsentrert under redusert trykk og destillert azeotropisk i flere timer med diklormetan for å tilveiebringe det intermediære syreklorid. En  
15 løsning av dette produkt i diklormetan (20ml) ble tilsatt til en løsning av tittelforbindelsen i Preparat 9 (250mg, 1,18mmol) og trietylamin (500ml, 3,18mmol) i diklormetan (20ml), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Blandingen ble vasket med  
20 vann, tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk. Resten ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av en elueringsgradient av diklormetan:metanol (100:0 til 95:5) for å tilveiebringe tittelforbindelsen, 428mg.

25  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,20 (3H, t), 1,59 (3H, t), 2,28 (3H, s), 2,50 (4H, m), 2,95 (2H, m), 3,10 (4H, m), 3,36 (3H, s), 3,80 (2H, t), 4,25 (2H, t), 4,78 (2H, q), 5,26 (1H, s), 6,65

(1H, s), 8,65 (1H, s), 8,85 (1H, s), 10,51 (1H, s).  
 LRMS : m/z 524 (M+1)<sup>+</sup>

PREPARAT 28

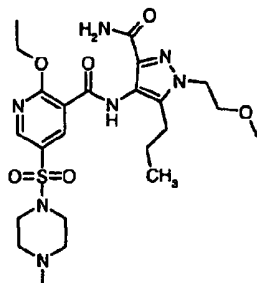
4-[2-Etoksy-5-(4-metylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-ylkarboksamidol-2-(2-metoksyetyl)-3-n-propylpyrazol-5-karboksamid



Tittelforbindelsen ble oppnådd som et hvitt fast stoff (79%) fra tittelforbindelsene fra preparat 10 og 26, ifølge prosedyren beskrevet i Preparat 27.  
 $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 0,92 (3H, t), 1,58 (5H, m), 2,24 (3H, s), 2,47 (4H, m), 2,90 (2H, t), 3,10 (4 H, m), 3,35 (3 H, s), 3,78 (2 H, t), 4,23 (2 H, t), 4,78 (2 H, q), 5,42 (1H, br s), 6,68 (1H, br s), 8,62 (1H, d), 8,82 (1H, d), 10,48 (1H, s).  
 LRMS : m/z 538 (M+1)<sup>+</sup>

PREPARAT 29

4-[2-Etoksy-5-(4-etyl piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-ylkarboksamidol-3-etyl-2-(2-metoksyetyl)pyrazol-5-karboksamid



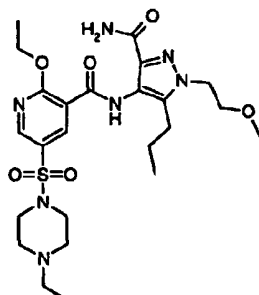
1-(3-Dimetylamino-propyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid  
 (5,26g, 27,4mmol) ble tilsatt til en løsning av tittel-  
 forbindelsene fra preparat 25 (7,25g, 21,1mmol), og  
 5 preparat 9 (4,45g, 20,9mmol), 1-hydroksybenzotriazol-  
 hydrat (3,71 g, 27,4mmol) og N-diisopropyletylamin  
 (10,96ml, 63,3mmol) i diklormetan (70ml), og reaksjons-  
 blandingen ble omrørt i 18 timer. Reaksjonsblanding  
 ble fortynnet med diklormetan (100ml), vasket med vann  
 10 (100ml), mettet vandig natriumbikarbonatløsning (100ml)  
 og saltvann (100ml), tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet under  
 redusert trykk. Råproduktet ble rensed ved hjelp av  
 kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av en  
 elueringsgradient av diklormetan:metanol (100:0 til  
 15 95:5) for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et  
 skum, 10,05g.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,03 (3H, t), 1,20 (3H, t), 1,58 (3H, t), 2,40  
 (2H, q), 2,54 (4H, m), 2,95 (2H, q), 3,10 (4H, m), 3,37  
 (3H, s), 3,80 (2H, t), 4,26 (2H, t), 4,78 (2H, q), 5,27  
 20 (1H, s), 6,66 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,85 (1H, s), 10,51  
 (1H, s).

LRMS : m/z 538 (M+1)<sup>+</sup>

#### PREPARAT 30

4-[2-Etoksy-5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-  
 25 ylkarboksamidol-2-(2-metoksyetyl)-3-n-propylpyrazol-5-  
karboksamid



N-Diisopropyletylamin (0,92ml, 5,3mmol) ble tilsatt til en løsning av tittelforbindelsene fra preparat 25 (1,0g, 2,65mmol) og preparat 10 (600mg, 2,65mmol), 1-hydroksybenzotriazolhydrat (465mg, 3,45mmol) og 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid (660mg, 3,45mmol) i diklormetan (20ml), og reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble vasket med saltvann, tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk. Råproduktet ble renset ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av en elueringsgradient av diklormetan:metanol (100:0 til 95:5) for å tilveiebringe tittelforbindelsen, 740mg.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 0,94 (3H, t), 1,03 (3H, t), 1,59 (5H, m), 2,40 (2H, q), 2,54 (4H, m), 2,92 (2H, t), 3,11 (4H, m), 3,37 (3H, s), 3,80 (2H, t), 4,25 (2H, t), 4,78 (2H, q), 5,26 (1H, s), 6,66 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,83 (1H, s), 10,48 (1H, s).

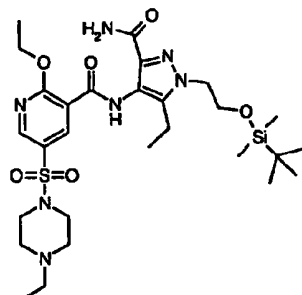
LRMS : m/z 552 (M+1)<sup>+</sup>

20

PREPARAT 31

2-(2-([tert-butyl(dimetyl)silyl]oksy)etyl)-4-[2-etoksy-5-(4-etyloiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-ylkarboksamidol-3-etylpyrazol-5-karboksamid



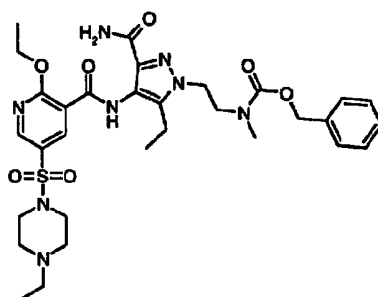


Oppnådd som et hvitt fast stoff (67%) fra tittel-  
forbindelsene i preparatene 25 og 11 ifølge en lignende  
prosedyre som beskrevet i Preparat 27.

- 5  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 0,00 (6H, s), 0,85 (9H, s), 1,04 (3H, t), 1,22  
(3H, t), 1,57 (3H, t), 2,40 (2H, q), 2,53 (4H, m), 2,94  
(2H, q), 3,10 (4H, m), 4,02 (2H, t), 4,19 (2H, t), 4,78  
(2H, q), 5,39 (1H, s), 6,66 (1H, s), 8,64 (1H, s), 8,83  
(1H, s), 10,49 (1H, s).
- 10 LRMS : m/z 638 (M+1)<sup>+</sup>

#### PREPARAT 32

Benzyl-2-(3-(aminokarbonyl)-4-[(2-etoksy-5-[(4-etyl-1-  
piperazinyl)sulfonyl]-3-pyridinyl)karbonyl)aminol-5-  
etylpyrazol-1-yl]etyl(metyl)karbamat



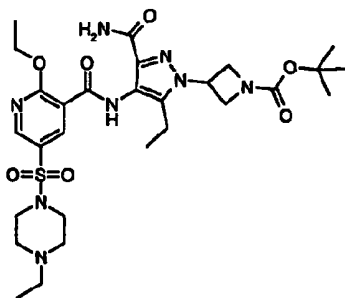
15

- Trietylamin (1,0ml, 7,2mmol) ble tilsatt til en løsning av  
tittelforbindelsene fra preparat 25 (1,5g, 4,5mmol) og  
preparat 13 (1,7g, 4,95mmol), 1-hydroksybenzotriazolhydrat  
(833mg, 5,44mmol) og 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbo-  
20 diimidhydroklorid (1,28g, 6,68mmol) i diklormetan (50ml),

og reaksjonsblandingen ble omrørt i 3 dager ved roms-  
 temperatur. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under  
 redusert trykk, og residuet ble fordelt mellom mett  
 vandig natriumbikarbonatløsning og etylacetat, og lagene  
 5 ble separert. Den vandige fase ble ekstrahert med etyl-  
 acetat (2x50ml), og de kombinerte organiske løsninger ble  
 tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk.  
 Råproduktet ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi på  
 silikagel under anvendelse av diklormetan:metanol (95:5)  
 10 som ekstraksjonsmiddel for å tilveiebringe tittel-  
 forbindelsen, 3,0g.  
 $\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,00-1,20 (6H, m), 1,58 (3H, t), 2,40 (2H, q),  
 2,54 (4H, m), 2,70-2,91 (5H, m), 3,10 (4H, m), 3,70 (2H,  
 m), 4,16-4,32 (2H, m), 4,79 (2H, q), 5,12 (2H, m), 5,24  
 15 (1H, s), 6,62 (1H, s), 7,37 (5H, m), 8,64 (1H, s), 8,82  
 (1H, s), 10,50 (1H, s).

PREPARAT 33

2-(1-tert-butylloksykarnonylazetid-3-yl)-4-[2-etoksy-5-(4-  
 etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-ylkarboksamidol-3-  
 20 etylpyrazol-5-karboksamid

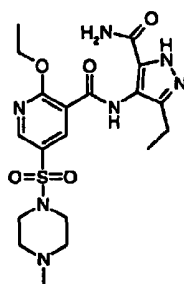


Tittelforbindelsen ble oppnådd (72%) fra tittel-  
 forbindelsene fra preparat 25 og preparat 12, ifølge en  
 lignende prosedyre som beskrevet i Preparat 32.  
 25  $\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,01 (3H, t), 1,19 (3H, t), 1,47 (9H, s), 1,58  
 (3H, t), 2,40 (2H, q), 2,54 (4H, m), 2,86 (2H, q), 3,10  
 (4H, m), 4,38 (2H, m), 4,41 (2H, m), 4,79 (2H, q), 5,10

(1H, m), 5,30 (1H, br s), 6,77 (1H, br s), 8,63 (1H, d),  
8,82 (1H, d), 10,57 (1H, s).

PREPARAT 34

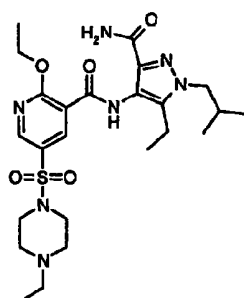
4-[2-Etoksy-5-(4-etyl piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-ylkarboksamidol-1H-3-etylpyrazol-5-karboksamid



En løsning av 3-etyl-1H-pyrazol-5-karboksamid (WO,  
9849166) (9,2g, 59,8mmol) i N,N-dimetylformamid (60ml)  
ble tilsatt til en løsning av tittelforbindelsen fra  
10 preparat 25 (21,78, 62,9mmol), 1-hydroksybenzotriazol-  
hydrat (10,1g, 66,0mmol) og trietylamin (13,15ml,  
94,3mmol) i diklormetan (240ml). 1-(3-Dimetyl-amino-  
propyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid (13,26g, 69,2mmol)  
ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved  
15 romstemperatur i 6 timer. Diklormetanet ble fjernet  
under redusert trykk, den gjenværende løsning ble helt i  
etylacetat (400ml), og denne blanding ble vasket med  
vandig natriumbikarbonatløsning (400ml). Den resulterende  
krystallinske utfelling ble filtrert, vasket med  
20 etylacetat og tørket under vakuum for å tilveiebringe  
tittelforbindelsen som et hvitt pulver, 22g.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>+1 dråpe DMSO-d<sub>6</sub>) 0,96 (3H, t), 1,18 (3H, t), 1,50  
(3H, t), 2,25-2,56 (6H, m), 2,84 (2H, q), 3,00 (4H, m),  
4,70 (2H, q), 5,60 (1H, br s), 6,78 (1H, br s), 8,56  
25 (1H, d), 8,76 (1H, d), 10,59 (1H, s), 12,10-12,30 (1H,  
s).

LRMS: m/z 480 (M+1)<sup>+</sup>

PREPARAT 354-[2-Etoksy-5-(4-metylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-ylkarboksamidol-1H-3-etylpyrazol-5-karboksamid

5 Oksalylklorid (9,5ml, 108mmol) ble tilsatt dråpevis til en iskald løsning av tittelforbindelsen fra preparat 26 (10,0g, 27,0mmol) og N,N-dimetylformamid (160pl) i diklormetan (150ml), og straks tilsetningen var ferdig, ble reaksjonsblandingen omrørt ved romstemperatur i 5½

10 timer. Blandingen ble inndampet under redusert trykk, og residuet ble destillert azeotropisk med toluen for å tilveiebringe et gult fast stoff.

Trietylamin (11,2ml, 81,0mmol) ble tilsatt til en løsning av det intermediære syreklorid (10,5g, 27,3mmol) og

15 4-amino-3-etyl-1H-pyrazol-5-karboksamid (WO, 9849166), (4,2g, 27,3mmol) i diklormetan (150ml), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romstemperatur i 18 timer. Blandingen ble fortynnet med vann, og lagene ble separert. Den vandige fase ble ekstrahert med diklor-

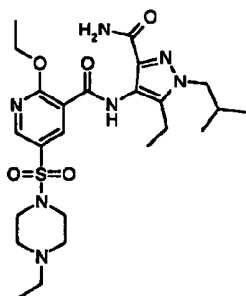
20 metan (2x), og de kombinerte organiske løsninger ble tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk. Råproduktet ble triturerert med eter, og det resulterende faste stoff ble filtrert for å tilveiebringe tittel-

forbindelsen, 10,1 g.

25  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,21 (3H, t), 1,59 (3H, t), 2,26 (3H, s), 2,50 (4H, m), 2,94 (2H, q), 3,10 (4H, m), 4,79 (2H, q), 5,50 (1H, br s), 6,80 (1H, br s), 8,64 (1H, d), 8,84 (1H, d), 10,65 (1H, s).

PREPARAT 36

2-iso-butyl-4-[2-Etoksy-5-(4-etyl piperazin-1-yl-sulfonyl)pyridin-3-ylkarboksamidol-3-etylpyrazol-5-karboksamid



5

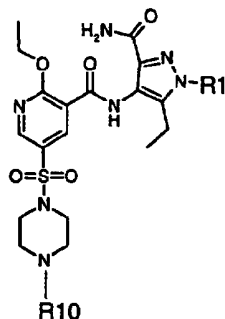
1-Brom-2-metylpropan (18781, 1,72mmol) ble tilsatt til en løsning av tittelforbindelsen fra preparat 34 (750mg, 1,56mmol) og cesiumkarbonat (1,128, 3,44mmol) i N,N-dimetylformamid (15ml), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 60°C i 18 timer. Den avkjølte blanding ble fordelt mellom vann og etylacetat, og lagene ble separert. Det organiske lag ble tørket (MgSO<sub>4</sub>), konsentrert under redusert trykk og destillert azeotropisk med toluen for å tilveiebringe et fast stoff. Dette produkt ble omkrystallisert fra eter, for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff, 152mg.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 0,96 (6H, d), 1,02 (3H, t), 1,19 (3H, t), 1,58 (3H, t), 2,26 (1H, m), 2,40 (2H, q), 2,52 (4H, m), 2,94 (2H, q), 3,10 (4H, m), 3,88 (2H, d), 4,78 (2H, q), 5,25 (1H, s), 6,65 (1H, s), 8,64 (1H, d), 8,83 (1H, d), 10,54 (1H, s).

LRMS : m/z 536 (M+1)<sup>+</sup>

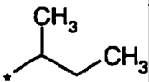
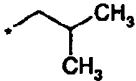
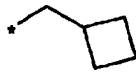
PREPARATENE 37 til 41

Følgende tabulerte forbindelser med den generelle formel



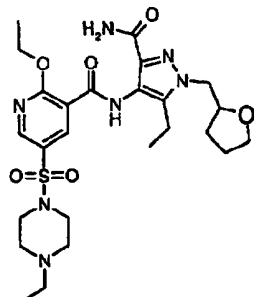
ble fremstilt fra tittelforbindelsen i preparat 34 og det passende bromid, ifølge en lignende prosedyre som beskrevet i Preparat 36.

Prep. nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>10</sup>	Utbytte (%)	m/z (M+1)	<sup>1</sup> Hnmr
37		Et	48	534	δ(CDCl <sub>3</sub> ): 0,42 (2H, m), 0,63 (2H, m), 1,02 (3H, t), 1,20 (3H, t), 1,58 (3H, t), 2,40 (2H, q), 2,54 (4H, m), 2,95 (2H, q), 3,10 (4H, m), 3,47 (1H, m), 3,98 (2H, d), 4,78 (2H, q), 5,22 (1H, br s), 6,65 (1H, br s), 8,63 (1H, s), 8,83 (1H, s), 10,57 (1H, s).
38		Et	51	548	δ(CDCl <sub>3</sub> ): 1,01 (3H, t), 1,18 (3H, m), 1,58 (3H, t), 1,80-1,97 (4H, m), 2,08 (2H, m), 2,40 (2H, q), 2,54 (4H, m), 2,80-2,97 (3H, m), 3,10 (4H, m), 4,10 (2H, d), 4,78 (2H, q), 5,11 (1H, br s), 6,63 (1H, br s), 8,63 (1H, s), 8,83 (1H, s), 10,53 (1H, s).

Prep. nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>10</sup>	Ut-bytte (%)	m/z (M+1)	<sup>1</sup> Hnmr
39		Et	51	536	$\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ): 0,83 (3H, t), 1,03 (3H, t), 1,21 (3H, t), 1,48 (3H, d), 1,60 (3H, t), 1,80 (1H, m), 2,00 (1H, m), 2,40 (2H, q), 2,55 (4H, m), 2,90 (2H, m), 3,12 (4H, m), 4,24 (1H, m), 4,78 (2H, q), 5,22 (1H, br s), 6,70 (1H, br s), 8,64 (1H, s), 8,83 (1H, s), 10,50 (1H, s).
40		Me	44	522	$\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ): 0,96 (6H, d), 1,17 (3H, t), 1,59 (3H, t), 2,27 (4H, m), 2,48 (4H, m), 2,91 (2H, q), 3,09 (4H, m), 3,88 (2H, d), 4,78 (2H, q), 5,24 (1H, br s), 6,67 (1H, br s), 8,65 (1H, m), 8,84 (1H, m), 10,54 (1H, s).
41		Me	33	546	$\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,19 (3H, t), 1,58 (3H, m), 1,87 (4H, m), 2,10 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,48 (4H, m), 2,92 (3H, m), 3,10 (4H, m), 4,10 (2H, d), 4,79 (2H, q), 5,24 (1H, br s), 6,65 (1H, br s), 8,64 (1H, d), 8,84 (1H, d), 10,55 (1H, s).

## PREPARAT 42

5 4-[2-Etoksy-5-(4-etyl piperazin-1-ylsulfonil)pyridin-3-ylkarboksamidol-3-etyl-2-(tetrahydrofuran-2-yl)metyl-pyrazol-5-karboksamid

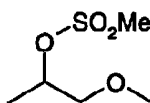


Cesiumkarbonat (1,63g, 5,0mmol) ble tilsatt til en iskald løsning av tittelforbindelsen fra preparat 34 (2,0g, 4,18mmol) i N,N-dimetylformamid (40ml), og  
 5 løsningen ble omrørt i 30 minutter. Tetrahydrofuryl-bromid (0,6ml, 5,28mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblanding  
 10 ble oppvarmet ved 60°C i 72 timer. Den avkjølte blanding ble inndampet under redusert trykk, og residuet ble fordelt mellom vann og diklormetan. Fasene ble separert, og det organiske lag ble tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk. Råproduktet ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av en elueringsgradient av diklormetan: metanol (100:0 til 95:5) for å tilveiebringe tittel-  
 15 forbindelsen, 1,20g.

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,01 (3H, t), 1,18 (3H, t), 1,58 (3H, t), 1,70-2,12 (4H, m), 2,40 (2H, q), 2,54 (4H, m), 2,97 (2H, m), 3,10 (4H, m), 3,74-3,94 (2H, m), 4,16 (2H, m), 4,32 (1H, m), 4,78 (2H, q), 5,32 (1H, br s), 6,64 (1H, br s),  
 20 8,63 (1H, s), 8,82 (1H, s), 10,50 (1H, s).  
 LRMS : m/z 564 (M+1)<sup>+</sup>

### PREPARAT 43

#### 2-Metoksy-1-metyletylmetansulfonat



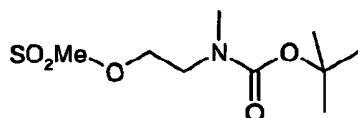


Metansulfonylchlorid (2,86ml, 36,9mmol) ble tilsatt dråpevis til en isavkjølt løsning av 1-metoksy-2-propanol (3ml, 30,7mmol) og trietylamin (10,27ml, 73,7mmol) i diklormetan (150ml), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Blandingen ble vasket med vann, deretter 2M saltsyre, tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk for å tilveiebringe tittelforbindelsen som en gul olje, 5,24g.

5  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,39 (3H, d), 3,03 (3H, s), 3,39 (3H, s), 3,46  
10 (2H, m), 4,88 (1H, m). LRMS : m/z 186 (M+18)<sup>+</sup>

PREPARAT 44

2-[(tert-butoksykarbonyl)(metyl)amino]etylmetsulfonat



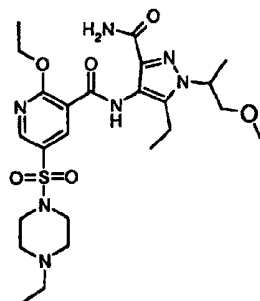
Metansulfonylchlorid (2,98ml, 38,6mmol) ble tilsatt til en iskald løsning av tert-butyl-2-hydroksyetyl(metyl)karbammat (Synth. Commun. 1993; 23(17); 2443) (4,5g, 25,7mmol) i pyridin (40ml), og reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer. Løsningen ble helt i vann (150ml) og ekstrahert med etylacetat (2x50ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med 10% vandig sitronsyreløsning, tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk. Råproduktet ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av en elueringsgradient av etylacetat:pentan (34:66 til 40:60) for å tilveiebringe tittelforbindelsen, 1,0g.

20  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,46 (9H, s), 2,96 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,56  
25 (2H, m), 4,34 (2H, m).

PREPARAT 45

4-[2-Etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-ylkarboksamidol-3-etyl-2-(1-metyl-2-metoksyethyl)pyrazol-5-karboksamid

30



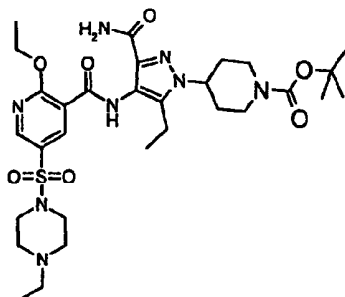
Natriumhydrid (64mg, 60% dispersjon i mineralolje, 1,6mmol) ble tilsatt til en løsning av tittelforbindelsen fra preparat 34 (700mg, 1,46mmol) i tetrahydrofuran (10ml), og løsningen ble omrørt i 10 minutter. Tittelforbindelsen fra preparat 43 (270mg, 1,60mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 60°C i 3 dager. Den avkjølte blanding ble fordelt mellom etylacetat og vandig natriumbikarbonatløsning, og fasene ble separert. Det vandige lag ble ekstrahert med etylacetat, de kombinerte organiske løsninger ble tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk. Resten ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av diklormetan:metanol (98:2) som ekstraksjonsmiddel for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et hvitt skum, 310mg.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,02 (3H, t), 1,22 (3H, m), 1,50 (3H, d), 1,59 (3H, t), 2,40 (2H, q), 2,55 (4H, m), 2,92 (2H, m), 3,10 (4H, m), 3,30 (3H, s), 3,60 (1H, m), 3,78 (1H, m), 4,57 (1H, m), 4,78 (2H, q), 5,25 (1H, br s), 6,68 (1H, br s), 8,64 (1H, s), 8,83 (1H, s), 10,48 (1H, s).

LRMS : m/z 552 (M+1)<sup>+</sup>

#### PREPARAT 46

2-(1-tert-butoksykarbonylpiperidin-4-yl)-4-[2-etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-ylkarboksamidol-3-etylpyrazol-5-karboksamid

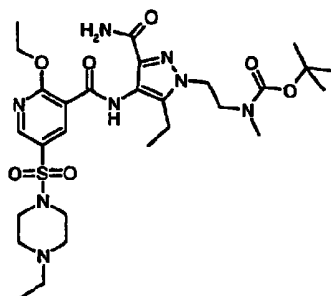


Tittelforbindelsen ble oppnådd (43%) fra tittel-  
forbindelsen i preparat 34 og tert-butyl 4-[(metyl-  
sulfonyl)oksy]-1-piperidinekarboksylat (WO, 9319059)  
5 ifølge prosedyren beskrevet i Preparat 45.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,02 (3H, t), 1,23 (3H, t), 1,49 (9H, s), 1,57  
(3H, m), 1,93 (2H, m), 2,16 (2H, m), 2,40 (2H, q), 2,54  
(4H, m), 2,82-2,97 (4H, m), 3,10 (4H, m), 4,30 (3H, m),  
4,79 (2H, q), 5,23 (1H, s), 6,65 (1H, s), 8,63 (1H, d),  
10 8,82 (1H, d), 10,57 (1H, s).

#### PREPARAT 47

2-{2-[(tert-butoksykarbonyl)(metyl)amino]etyl}-4-[2-  
etoksy-5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-  
ylkarboksamidol-3-etylpyrazol-5-karboksamid



15

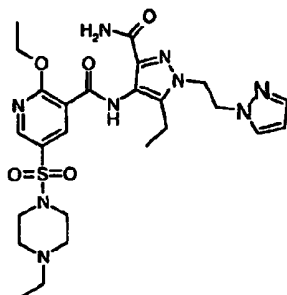
Tittelforbindelsen ble fremstilt fra tittelforbindelsene  
fra preparat 34 og 44 ifølge en lignende prosedyre som  
beskrevet i Preparat 45. Råproduktet ble rensed ved  
hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anven-  
20 delse av etylacetat: dietylamin (95:5) som ekstraksjons-

middel for å tilveiebringe tittelforbindelsen, 30%.

5  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,02 (3H, t), 1,20 (3H, t), 1,46 (9H, s), 1,57 (3H, t), 2,40 (2H, q), 2,53 (4H, m), 2,88 (3H, s), 3,10 (4H, m), 3,58 (1H, m), 3,64 (2H, m), 4,22 (2H, m), 4,30 (1H, m), 4,79 (2H, q), 5,24 (1H, s), 6,65 (1H, s), 8,62 (1H, d), 8,82 (1H, d), 10,53 (1H, s).

PREPARAT 48

10 4-(2-Etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-ylkarboksamidol-3-etyl-2-[2-(pyrazol-1-yl)etyl]pyrazol-5-karboksamid



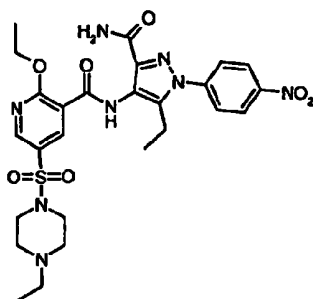
Natriumhydrid (88mg, 60% dispersjon i mineralolje, 2,19mmol) ble tilsatt til en iskald løsning av tittelforbindelsen fra preparat 34 (1,0g, 2,09mmol) i tetrahydrofuran (25ml), og løsningen ble omrørt i en time. 1-(2-Kloretyl)pyrazol (WO 9849166) (410mg, 3,14mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 18 timer. Den avkjølte blanding ble konsentrert under redusert trykk, og residuet ble fordelt mellom vann og etylacetat og lagene ble separert. Den vandige fase ble ekstrahert med etylacetat, de kombinerte organiske løsninger ble tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk. Råproduktet ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av en elueringsgradient av diklormetan:metanol (100:0 til 90:10) for å tilveiebringe tittelforbindelsen, 300mg.

25  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,02 (6H, m), 1,58 (3H, t), 2,40 (2H, q), 2,56 (6H, m), 3,10 (4H, m), 4,50 (2H, t), 4,63 (2H, t), 4,78

(2H, q), 6,20 (1H, m), 7,06 (1H, m), 7,58 (1H, m), 8,63 (1H, d), 8,80 (1H, d), 10,46 (1H, s).

PREPARAT 49

4-(2-Etoksy-5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-ylkarboksamidol-3-etyl-2-(4-nitrofenyl)pyrazol-5-karboksamid



Natriumhydrid (80mg, 80% dispersjon i mineralolje, 2,67mmol) ble tilsatt til en avkjølt (-78°C) løsning av tittelforbindelsen fra preparat 34 (1,0g, 2,08mmol) i tetrahydrofuran (10ml), og blandingen fikk oppvarmes langsomt til romtemperatur. 4-Fluornitrobenzen (0,5ml, 4,7mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 65°C i 72 timer. Den avkjølte blanding ble fordelt mellom vandig ammoniumkloridløsning og etylacetat, og lagene ble separert. Den vandige fase ble ekstrahert med etylacetat, de kombinerte organiske løsninger ble vasket med vann, deretter saltvann, tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk. Råproduktet ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av en elueringsgradient av diklormetan: metanol (100:0 til 95:5) for å tilveiebringe tittelforbindelsen, 630mg.

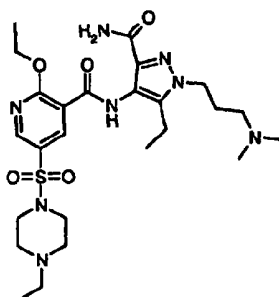
$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 0,93 (6H, m), 1,52 (3H, t), 2,32 (2H, m), 2,44 (4H, m), 2,98 (6H, m), 4,72 (2H, q), 5,96 (1H, s), 6,76 (1H, s), 7,62 (2H, d), 8,32 (2H, d), 8,58 (1H, d), 8,75

(1H, d), 10,63 (1H, s).

LRMS : m/z 601 (M+1)<sup>+</sup>

PREPARAT 50

2-[3-Dimetylamino-n-propyl]-4-[2-etoksy-5-(4-etyl-  
 5 piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-ylkarboksamidol-3-  
 etylpyrazol-5-karboksamid



Metansulfonylklorid (4,95ml, 64,0mmol) ble tilsatt til en  
 iskald løsning av 3-dimetylamino-1-propanol (6g, 58,2mmol)  
 10 og trietylamin (9,7ml, 69,8mmol) i diklormetan (200ml), og  
 reaksjonsblandingen ble omrørt ved romstemperatur i 16  
 timer. Blandingen ble fordelt mellom etylacetat og vandig  
 natriumbikarbonatløsning, og fasene ble separert. Det  
 vandige lag ble ekstrahert med etylacetat, og de kombinerte  
 15 organiske løsninger ble tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og inndampet under  
 redusert trykk. Residuet ble umiddelbart rensert ved hjelp  
 av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av  
 diklormetan:metanol (90:10) som ekstraksjonsmiddel for å  
 tilveiebringe et oljeaktig fast stoff, 1,5g. Dette ble  
 20 umiddelbart oppløst på nytt i diklormetan (3ml) og  
 filtrert, og filtratet ble fortynnet med tetrahydrofuran  
 (10ml).

Natriumhydrid (70mg, 60% dispersjon i mineralolje,  
 1,75mmol) ble tilsatt porsjonsvis til en isavkjølt løsning  
 25 av tittelforbindelsen fra preparat 34 (760mg, 1,59mmol) i

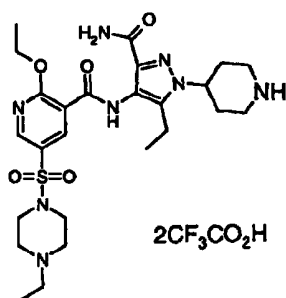
tetrahydrofuran (15ml), og straks tilsetningen var ferdig, ble løsningen omrørt ved romtemperatur i en time.

Den tidligere fremstilte løsning av mesylat ble deretter tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 70°C i 16 timer. Den avkjølte blanding ble helt i mettet natriumbikarbonatløsning (120ml) og ekstrahert med etylacetat (2x100ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk. Råproduktet ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av diklormetan:metanol:0,88 ammoniakk (89:10:1) som ekstraksjonsmiddel for å tilveiebringe tittelforbindelsen, 140mg.

δ(CDCl<sub>3</sub>): 1,02 (3H, t), 1,21 (3H, t); 1,58 (3H, t), 2,32 (6H, s), 2,40 (2H, q), 2,54 (4H, m), 2,78 (2H, t), 2,92 (2H, q), 3,08 (4H, m), 4,18 (2H, t), 4,78 (2H, q), 5,25 (1H, s), 6,66 (1H, s), 8,64 (1H, s), 8,83 (1H, s), 10,54 (1H, s).

#### PREPARAT 51

4-(2-Etoksy-5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-ylkarboksamidol-3-etyl-2-(piperidin-4-yl)-pyrazol-5-karboksamid-ditrifluoracetat



Trifluoreddiksyre (3ml) ble tilsatt til en løsning av tittelforbindelsen fra preparat 46 (309mg, 0,47mmol) i diklormetan (4ml), og løsningen ble omrørt i 2½ timer. Reaksjonen ble inndampet under redusert trykk, og residuet ble triturert grundig med eter. Det resulter-

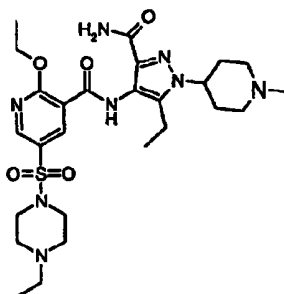
rende faste stoff ble sonikert i eter i 1 minutt, den resulterende utfelling ble filtrert og tørket for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff, 278mg.

5  $\delta$ (DMSO<sub>d6</sub>): 1,15 (6H, m), 1,46 (3H, t), 2,04 (2H, m), 2,20 (2H, m), 2,40-2,84 (6H, m), 3,00-3,22 (6H, m), 3,25-3,60 (4H, m), 3,76 (1H, m), 4,62 (4H, m), 7,27 (1H, s), 7,40 (1H, s), 8,41 (2H, m), 8,70 (2H, m), 10,24 (1H, s).

10

PREPARAT 52

4-[2-Etoksy-5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonfyl)pyridin-3-ylkarboksamidol-3-etyl-2-(1-metylpiperidin-4-yl)pyrazol-5-karboksamid



15 Trifluoreddiksyre (1,5ml) ble tilsatt til en løsning av tittelforbindelsen fra preparat 46 (320mg, 0,48mmol) i diklormetan (2ml) og løsningen ble omrørt ved roms-temperatur i 2½ timer. Reaksjonsblandingen ble inndampet under redusert trykk, og residuet ble tritureert grundig  
20 med eter og tørket under vakuum, for å tilveiebringe et hvitt fast stoff.

Formaldehyd (217g/l, 37% vandig, 2,90mmol) ble tilsatt til en løsning av det intermediære amin i diklormetan (8ml), og løsningen ble omrørt kraftig i 30 minutter.

25 Eddiksyre (8811, 1,69mmol) ble tilsatt, løsningen ble omrørt i ytterligere 30 minutter, deretter ble natrium-

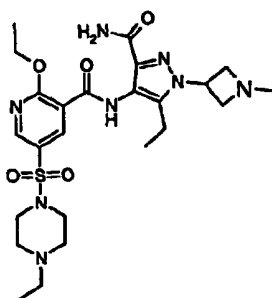


triacetoksyborhydrid (169mg, 0,80mmol) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble helt i vandig natriumbikarbonatløsning og ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk. Resten ble rensset ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av diklormetan:metanol:0,88 ammoniakk (91,75 : 7,5 : 0,75) som ekstraksjonsmiddel for å tilveiebringe tittelforbindelsen, 70mg.

δ(CDCl<sub>3</sub>): 1,02 (3H, t), 1,22 (3H, t), 1,58 (3H, t), 1,92 (2H, m), 2,14 (2H, m), 2,25-2,45 (7H, m), 2,54 (4H, m), 2,91 (2H, q), 2,99-3,16 (6H, m), 4,08 (1H, m), 4,78 (2H, q), 5,11 (1H, br s), 6,65 (1H, br s), 8,63 (1H, d), 8,83 (1H, d), 10,53 (1H, s).

### PREPARAT 53

4-[2-Etoksy-5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-ylkarboksamidol-3-etyl-2-(1-metylazetid-3-yl)pyrazol-5-karboksamid



20

Trifluoreddiksyre (2,5ml) ble tilsatt til en løsning av tittelforbindelsen fra preparat 33 (700mg, 1,1 mmol) i diklormetan (3,5ml) og løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 2½ timer. Reaksjonsblandingen ble inndampet under redusert trykk, og residuet ble tritureert grundig med eter og tørket under vakuum. Det faste stoff ble suspendert i mettet vandig natriumbikarbonatløsning og

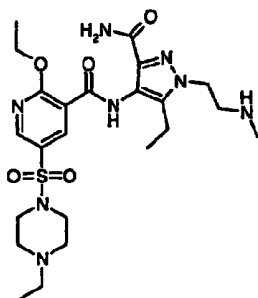
ekstrahert med etylacetat, og de kombinerte organiske ekstrakter ble inndampet under redusert trykk.

Formaldehyd (280 $\mu$ l, 37% vandig, 4,4mmol) ble tilsatt til en løsning av det intermediære amin i diklormetan (8ml), og  
 5 løsningen ble omrørt kraftig i 30 minutter. Eddiksyre (53 $\mu$ l, 1,1 mmol) ble tilsatt, løsningen omrørt i ytterligere 30 minutter, deretter ble natriumtriacetoksyborhydrid (238mg, 1,12mmol) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Reaksjons-  
 10 blandingen ble helt i vandig natriumbikarbonatløsning (30ml) og ekstrahert med etylacetat (2x30ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk. Resten ble rensset ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av diklor-  
 15 metan:metanol: 0,88 ammoniakk (91,75:7,5:0,75) for å tilveiebringe tittelforbindelsen, 470mg.

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,01 (3H, t), 1,18 (3H, t), 1,58 (3H, t), 2,40 (2H, q), 2,48 (3H, s), 2,54 (4H, m), 2,85 (2H, q), 3,10 (4H, m), 3,59 (2H, t), 3,82 (2H, t), 4,79 (2H, q), 4,96  
 20 (1H, m), 5,32 (1H, br s), 6,79 (1H, br s), 8,64 (1H, d), 8,82 (1H, d), 10,52 (1H, s).

#### PREPARAT 54

4-[2-Etoksy-5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-ylkarboksamidol-3-etyl-2-[2-(metylamino)etyl]pyrazol-5-  
 25 karboksamid



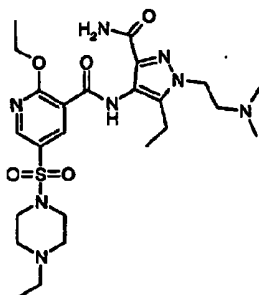
En blanding av tittelforbindelsen i Preparat 32 (250mg, 0,37mmol) og 10% palladium på trekull (35mg) i metanol (3ml) ble hydrogenert ved 60psi og romstemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom Arbocel®, filterputen ble vasket med metanol, og de kombinerte filtrater ble inndampet under redusert trykk. Resten ble rensset ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel, under anvendelse av en elueringsgradient av diklormetan: metanol: 0,88 ammoniakk (90:10:0 til 89:10:1) for å tilveiebringe tittelforbindelsen (135mg, 68%) som et hvitt skum.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,02 (3H, t), 1,20 (3H, t), 1,60 (3H, t), 2,40 (2H, q), 2,48 (3H, s), 2,52 (4H, m), 2,94 (2H, q), 3,10 (6H, m), 4,22 (2H, t), 4,79 (2H, q), 5,28 (1H, s), 6,67 (1H, s), 8,64 (1H, s), 8,83 (1H, s), 10,54 (1H, s).

15

PREPARAT 55

2-[2-(Dimetylamino)etyl-4-[2-etoksy-5-(4-etyl piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-ylkarboksamidol-3-etylpyrazol-5-karboksamid



20 Natriumhydrid (88mg, 60% dispersjon i mineralolje, 2,2mmol) ble tilsatt porsjonsvis til en iskald løsning av tittel-forbindelsen fra preparat 34 (1,0g, 2,1 mmol) i tetrahydrofuran (25ml), og løsningen ble omrørt i 30 minutter.

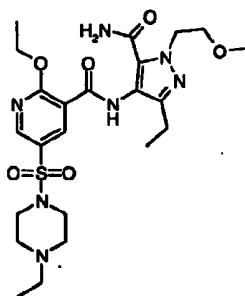
25 2-Dimetylaminoetylkloridhydroklorid (451 mg, 3,15mmol) ble behandlet med mettet vandig natriumbikarbonatløsning, og denne blanding ble ekstrahert med diklormetan (2x15ml). De kombinerte ekstrakter ble konsentrert under redusert trykk

ved romstemperatur til et volum på tilnærmelsesvis 2 ml, og denne løsning ble fortynnet med tetrahydrofuran (10ml). Dette ble deretter tilsatt til den tidligere fremstilte løsning, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbake-  
 5 løp i 20 timer. Den avkjølte blanding ble helt i vandig mettet natriumbikarbonatløsning og ekstrahert med etylacetat (100ml). Det organiske ekstrakt ble inndampet under redusert trykk, og det gjenværende skum ble rensset ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av etyl-  
 10 acetat:dietylamin (95:5) som ekstraksjonsmiddel for å tilveiebringe tittelforbindelsen, 300mg.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,02 (3H, t), 1,22 (3H, t), 1,59 (9H, m), 2,40 (2H, q), 2,54 (4H, m), 2,78 (2H, t), 2,94 (2H, q), 3,09 (4H, m), 4,19 (2H, t), 4,78 (2H, q), 5,25 (1H, s), 6,65  
 15 (1H, s), 8,62 (1H, s), 8,83 (1H, s), 10,54 (1H, s).

#### PREPARAT 56

4-[2-Etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-ylkarboksamidol-3-etyl-1-(2-metoksyetyl)pyrazol-5-karboksamid



20

Tittelforbindelsen ble oppnådd (70%) fra tittelforbindelsene av preparatene 25 og 14, ifølge en lignende prosedyre som beskrevet i Preparat 27.

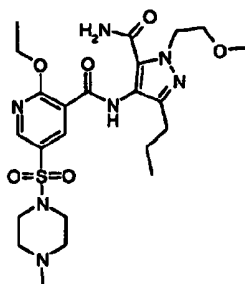
$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,04 (3H, t), 1,27 (3H, t), 1,59 (3H, t), 2,42  
 25 (2H, q), 2,57 (4H, m), 2,72 (2H, q), 3,12 (4H, m), 3,38 (3H, s), 3,85 (2H, t), 4,55 (2H, t), 4,77 (2H, q), 5,57 (1H, s), 7,92 (1H, s), 8,68 (1H, s), 8,86 (1H, s), 9,82

(1H, s).

LRMS : m/z 538 (M+1)<sup>+</sup>

PREPARAT 57

4-[2-Etoksy-5-(4-metylpiperazin-1-ylsufonyl)pyridin-3-ylkarboksamidol-1-(2-metoksyetyl)-3-n-propylpyrazol-5-karboksamid



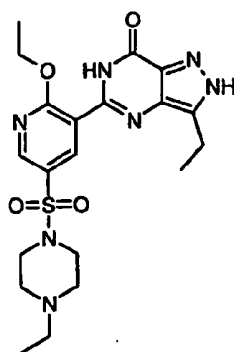
En blanding av tittelforbindelsene fra preparatene 26 (585mg, 1,77mmol) og 15 (300mg, 1,32mmol), 1-hydroksy-  
 10 benzotriazolhydrat (189mg, 1,40mmol), 1-(3-dimetylamino-  
 propyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid (267mg, 1,40mmol) og N-etyldiisopropylamin (0,39ml, 2,25mmol) i diklor-  
 metan (20ml) ble omrørt ved romstemperatur i 18 timer. Blandingen ble vasket med saltvann (10ml), deretter vann  
 15 (10ml) og deretter ekstrahert med saltsyre (1 M, 3x20ml). De kombinerte sure ekstrakter ble nøytralisert  
 under anvendelse av natriumbikarbonatløsning, og denne vandige løsning ekstrahert med diklormetan (3x30ml). De  
 kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og  
 20 inndampet under redusert trykk for å tilveiebringe  
 tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff, 446mg.

δ(CDCl<sub>3</sub>): 0,97 (3H, t), 1,67 (5H, m), 2,28 (3H, s), 2,50 (4H, m), 2,65 (2H, t), 3,10 (4H, m), 3,37 (3H, s), 3,82 (2H, t), 4,52 (2H, t), 4,76 (2H, q), 5,57 (1H, s), 7,87 (1H, s), 8,67 (1H, s), 8,85 (1H, s), 9,77 (1H, s).

LRMS : m/z 538 (M+1)<sup>+</sup>

PREPARAT 58

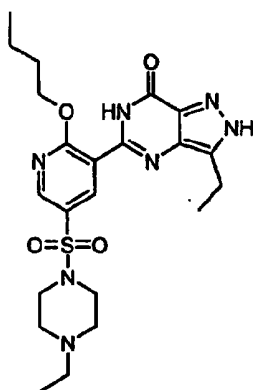
5-[2-Etoksy-5-(4-etylpiiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-  
3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



- 5 Kalium-bis(trimetylsilyl)amid (8,28g, 41,6mmol) ble tilsatt til en løsning av tittelforbindelsen fra preparat 34 (10,08, 20,8mmol) og etylacetat (2ml, 20mmol) i etanol (160ml), og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 120°C i 12 timer i et lukket kar. Den avkjølte blanding ble inn-
- 10 dampet under redusert trykk, og resten ble rensset ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av diklormetan:metanol: 0,88 ammoniakk (95:5:0,5) som ekstraksjonsmiddel, for å tilveiebringe tittelforbindelsen, 3,75g.
- 15  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,03 (3H, t), 1,42 (3H, t), 1,60 (3H, t), 2,42 (2H, q), 2,58 (4H, m), 3,02 (2H, q), 3,16 (4H, m), 4,78 (2H, q), 8,66 (1H, d), 9,08 (1H, d), 11,00 (1H, s) 11,05-11,20 (1H, br s).  
LRMS : m/z 462 (M+1)<sup>+</sup>

PREPARAT 59

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



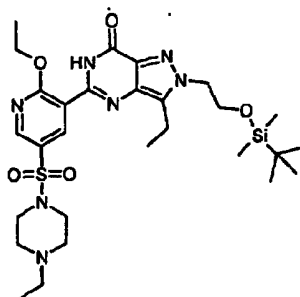
5 En blanding av tittelforbindelsen fra preparat 34 (500mg, 1,04mmol), og kalium-bis(trimetylsilyl)amid (436mg, 2,19mmol) i *n*-butanol (12ml) ble oppvarmet ved 130°C i 16 timer i et lukket kar. Den avkjølte blanding ble helt i mettet vandig natriumbikarbonatløsning, og ekstrahert med  
 10 etylacetat, og de kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk. Råproduktet ble rensed ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av diklormetan:metanol (96:4) som ekstraksjonsmiddel for å tilveiebringe tittel-  
 15 forbindelsen, 128mg.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,04 (6H, m), 1,42 (3H, t), 1,59 (2H, m), 1,96 (2H, m), 2,46 (2H, m), 2,60 (4H, m), 3,01 (2H, q), 3,19 (4H, m), 4,70 (2H, t), 8,64 (1H, d), 9,03 (1H, d), 11,09 (1H, s).

20 LRMS : m/z 490 (M+1)<sup>+</sup>

PREPARAT 60

2-(2-([tert-butyl(dimetyl)silyl]oksy)etyl)-5-[2-etoksy-5-(4-etyl piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



5

En blanding av tittelforbindelsen i Preparat 31 (2,02g, 3,17mmol), og kalium-bis(trimetylsilyl)amid (950mg, 4,76mmol) i 3-metyl-3-pentanol (50ml) ble omrørt under tilbakesløp i 8 timer. Den avkjølte blanding ble konsentrert under redusert trykk, resten ble suspendert i etylacetat (100ml), vasket med vann (50ml) og saltvann (50ml), tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk.

Råproduktet ble rensed ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel, under anvendelse av en elueringsgradient av diklormetan:metanol (100:0 til 90:10) for å tilveiebringe tittelforbindelsen, 124mg.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): -0,08 (6H, s), 0,81 (9H, s), 1,02 (3H, t), 1,40 (3H, t), 1,57 (3H, t) 2,41 (2H, q), 2,56 (4H, m), 3,14 (6H, m), 4,15 (2H, t), 4,40 (2H, t), 4,74 (2H, q), 8,62 (1H, s), 9,03 (1H, s), 10,68 (1H, s).

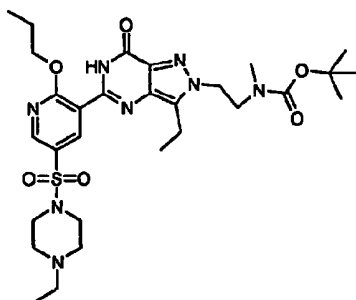
20

LRMS : m/z 620 (M+1)<sup>+</sup>



PREPARAT 61

2-(2-[(tert-butoksykarbonyl) (metyl) amino]etyl)-5-[5-(4-etyl piperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoksy pyridin-3-yl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]oyrimidin-7-on



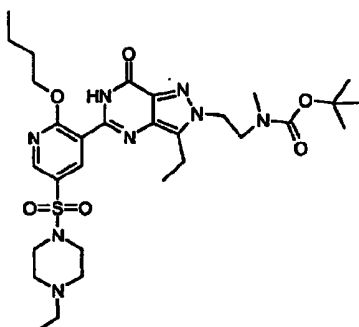
5

En blanding av tittelforbindelsen fra eksempel 14 (100mg, 0,16mmol) og kalium-bis(trimetylsilyl)amid (161 mg, 0,81 mmol) i n-propanol (3ml) ble oppvarmet ved 100°C i 16 timer. Den avkjølte reaksjonsblanding ble  
 10 helt i mettet natriumbikarbonatløsning (20ml) og ekstrahert med etylacetat (2x30ml), og de kombinerte organiske ekstrakter ble inndampet under redusert trykk. Råproduktet ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av diklormetan:metanol  
 15 (97:3) som ekstraksjonsmiddel for å tilveiebringe tittelforbindelsen, 71 mg.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,03 (3H, t), 1,14 (3H, t), 1,41 (3H, t), 1,45 (9H, s), 2,00 (2H, m), 2,42 (2H, q), 2,58 (7H, m), 3,01 (2H, q), 3,16 (4H, m), 3,78 (2H, t), 4,46 (2H, m), 4,63  
 20 (2H, t), 8,63 (1H, d), 9,04 (1H, d), 10,66 (1H, br s).

PREPARAT 62

5-[2-*n*-butoksy-5-(4-etyl piperazin-1-ylsulfonil)pyridin-3-yl]-2-(2-*r*(*tert*-butoksykarbonyl)(metyl)amino]etyl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-on



5

En blanding av tittelforbindelsen fra eksempel 14 (123mg, 0,20mmol), kalium-bis(trimetylsilyl)amid (198mg, 1,0mmol) og etylacetat (18mg, 0,20mmol) i *n*-butanol (12ml) ble oppvarmet ved 110°C i 8 timer i et lukket kar. Den avkjølte blanding ble helt i vandig mett

10 natriumbikarbonatløsning (60ml) og ekstrahert med etylacetat (2x60ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk. Råproduktet ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi

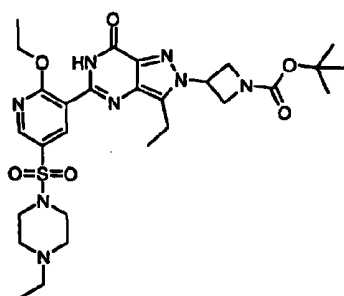
15 på silikagel under anvendelse av diklormetan:metanol (97:3) som ekstraksjonsmiddel for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et beige skum, 36mg.

δ(CDCl<sub>3</sub>): 1,02 (6H, t), 1,40 (3H, t), 1,45 (9H, s), 1,55 (2H, m), 1,95 (2H, m), 2,41 (2H, q), 2,58 (7H, m), 3,01

20 (2H, q), 3,16 (4H, m), 3,78 (2H, t), 4,45 (2H, m), 4,67 (2H, t), 8,63 (1H, d), 9,03 (1H, d), 10,64 (1H, s).

PREPARAT 63

2-(1-Butoksykarbonylazetididin-3-yl)-5-[2-etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



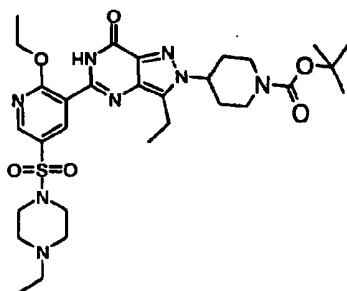
5

En blanding av tittelforbindelsen i Preparat 33 (1,3g, 2,05mmol) og kalium-bis(trimetylsilyl)amid (490mg, 2,46mmol) i etanol (35ml) ble oppvarmet ved 130°C i et lukket kar i 16 timer. Den avkjølte reaksjonsblanding ble konsentrert under redusert trykk, residuet ble oppløst i vann (15ml), løsningen ble nøytralisert under anvendelse av saltsyre (2N), og deretter ble mettet natriumbikarbonat tilsatt. Denne vandige løsning ble ekstrahert med diklormetan (5x30ml), og de kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk. Den gjenværende gummi ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel, under anvendelse av etylacetat:dietylamin (96:4) som ekstraksjonsmiddel for å tilveiebringe tittelforbindelsen, 350mg.

20  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,02 (3H, t), 1,38 (3H, t), 1,48 (9H, s), 1,58 (3H, t), 2,40 (2H, q), 2,57 (4H, m), 3,02 (2H, q), 3,14 (4H, m), 4,37 (2H, t), 4,42 (2H, m), 4,77 (2H, q), 5,25 (1H, m), 8,64 (1H, s), 8,81 (1H, s), 10,57 (1H, s).

PREPARAT 64

2-(1-Butoksykarbonylpiperidin-4-yl)-5-[2-etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonil)pyridin-3-yl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

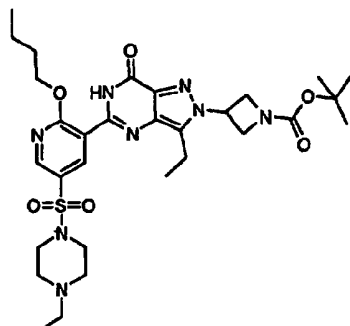


5

Tittelforbindelsen ble fremstilt fra tittelforbindelsen i preparat 46 ifølge en lignende prosedyre som beskrevet i Preparat 63. Råproduktet ble renset ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av diklor-  
 10 metan:metanol (95:5) som ekstraksjonsmiddel for å tilveiebringe tittelforbindelsen (62%).  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,03 (3H, t), 1,38-1,60 (15H, m), 1,94 (2H, m), 2,41 (4H, m), 2,57 (4H, m), 2,90 (2H, m), 3,10 (6H, m), 4,26-4,48 (3H, m), 4,77 (2H, q), 8,62 (1H, d), 9,02 (1H, d), 10,60 (1H,  
 15 s).

PREPARAT 65

5-[2-n-butoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonil)pyridin-3-yl]-2-(1-tert-butoksykarbonylazetid-3-yl)-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

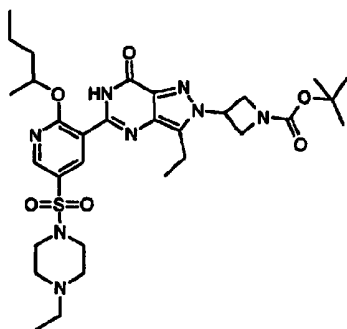


Tittelforbindelsen ble oppnådd (67%) fra tittel-  
forbindelsen i preparat 63 og *n*-butanol ifølge en  
lignende prosedyre som beskrevet i Preparat 61.

- 5  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,02 (6H, t), 1,38 (3H, t), 1,48 (9H, s), 1,57  
(2H, m), 1,96 (2H, m), 2,41 (2H, q), 2,57 (4H, m), 3,02  
(2H, q), 3,15 (4H, m), 4,39 (2H, m), 4,68 (4H, m), 5,26  
(1H, m), 8,62 (1H, m), 9,02 (1H, m), 10,67 (1H, s).

#### PREPARAT 66

- 10 2-(1-*tert*-butoksykarbonylazetid-3-yl)-5-[5-(4-etyl-  
piperazin-1-ylsulfonyl)-1-metylbutoksy-pyridin-3-yl]-3-etyl-  
2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



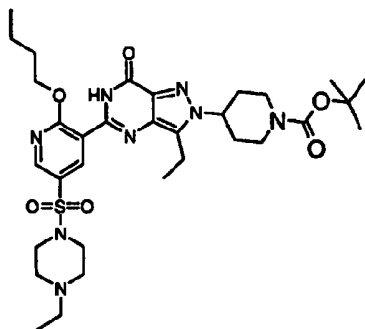
- 15 En blanding av tittelforbindelsen fra preparat 63 (100mg,  
0,16mmol) og kalium-bis(trimetylsilyl)amid (157mg,  
0,79mmol) i (*R*)-pentan-2-ol (1 ml), og blandingen ble  
oppvarmet ved 120°C i 4 dager. Den avkjølte blanding ble  
suspendert i vandig mettet natriumbikarbonatløsning (35ml)

og ekstrahert med etylacetat (2x35ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk. Råproduktet ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av diklormetan: metanol: 0,88 ammoniakk (95:4,7:0,3) som ekstraksjonsmiddel for å tilveiebringe tittelforbindelsen, 14mg.

δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,02 (6H, m), 1,38 (3H, t), 1,48 (12H, m), 1,80 (1H, m), 1,98 (1H, m), 2,42 (2H, q), 2,58 (4H, m), 3,02 (2H, q), 3,16 (4H, m), 4,40 (2H, t), 4,67 (2H, m), 5,25 (1H, m), 5,62 (1H, m), 8,62 (1H, s), 9,02 (1H, s), 10,70 (1H, s).

PREPARAT 67

5-[2-*n*-butoksy-5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-(1-*tert*-butoksykarbonylpiperidin-4-yl)-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-on

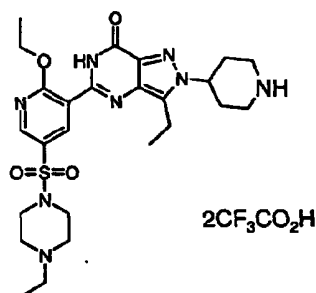


Tittelforbindelsen ble oppnådd (69%) fra tittelforbindelsen i preparat 46 og *n*-butanol ifølge en lignende prosedyre som beskrevet i Preparat 62.

δ(CDCl<sub>3</sub>): 1,01 (6H, t), 1,34-1,60 (14H, m), 1,93 (4H, m), 2,41 (4H, m), 2,57 (4H, m), 2,90 (2H, m), 3,00-3,20 (6H, m), 4,38 (3H, m), 4,66 (2H, t), 8,61 (1H, d), 9,00 (1H, s), 10,58 (1H, s).

PREPARAT 68

5-[2-Etoksy-5-(4-etyl)piperazin-1-ylsulfonyl]pyridin-3-yl]-3-etyl-2-(piperidin-4-yl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo-[4,3-d]pyrimidin-7-on-ditrifluoracetat



5

En løsning av tittelforbindelsen fra preparat 64 (48mg, 0,075mmol) i trifluoreddiksyre (0,5ml) og diklormetan (0,5ml) ble omrørt ved romstemperatur i 2½ timer.

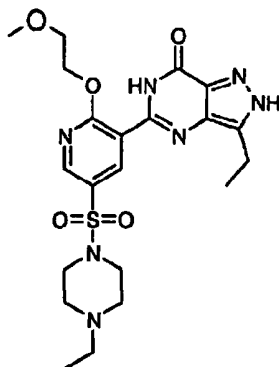
Blandingen ble konsentrert under redusert trykk, og residuet ble triturerert grundig med eter. Det faste stoff  
 10 ble deretter sonikert i eter i et minutt, og den resulterende utfelling ble filtrert og tørket for å tilveiebringe tittelforbindelsen, 54mg.

δ(DMSO<sub>d</sub>₆): 1,16 (3H, t), 1,22-1-,38 (6H, m), 2,10 (2H,  
 15 m), 2,38 (2H, m), 3,00 (2H, q), 3,07-3,54 (14H, m), 4,50 (2H, q), 5,85 (1H, m), 8,24 (1H, s), 8,44 (1H, br s), 8,74 (2H, m), 11,90 (1H, s).

PREPARAT 69

5-[5-(4-Etylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-metoksyetoksy)-pyridin-3-yl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-7-on

20



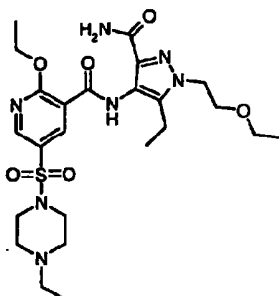
En blanding av tittelforbindelsen fra preparat 58 (1,0g, 2,2mmol) og kalium-bis(trimetylsilyl)amid (2,16g, 10,8mmol) i 2-metoksyetanol (20ml) ble oppvarmet under tilbakesløp i 18 timer. Den avkjølte blanding ble inn-  
 dampet under redusert trykk, og residuet ble rensed ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av en elueringsgradient av diklormetan:metanol (100:0 til 90:10) for å tilveiebringe tittel-  
 forbindelsen, 860mg.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,03 (3H, t), 1,42 (3H, t), 2,43 (2H, q), 2,59 (4H, m), 3,02 (2H, q), 3,18 (4H, m), 3,59 (3H, s), 4,80 (2H, t), 8,63 (1H, d), 9,00 (1H, d), 11,25 (1H, br s).  
 LRMS : m/z 492 (M+1)<sup>+</sup>

15

PREPARAT 70

4-[2-Etoksy-5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-ylkarboksamidol-2-(2-etoksyetyl)-3-etylpyrazol-5-karboksamid



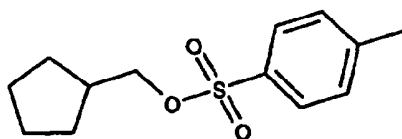


2-Brometyletyleter (0,28ml, 2,50mmol) ble tilsatt til en blanding av tittelforbindelsen fra preparat 34 (1,0g, 2,09mmol) og cesiumkarbonat (816mg, 2,50mmol) i N,N-dimetylformamid (20ml), og reaksjonsblandingen ble  
 5 omrørt ved 60°C i 12 timer. Blandingen ble fortynnet med vann (100ml) og ekstrahert med etylacetat (2x100ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk, og residuet ble destillert azeotropisk med toluen. Råproduktet ble trituret  
 10 med eter, det resulterende faste stoff ble filtrert og tørket for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et krystallinsk fast stoff, 550mg.

$\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,92 (3H, t), 1,10 (6H, m), 1,44 (3H, t), 2,30 (2H, q), 2,42 (4H, m), 2,80 (2H, q), 2,96 (4H, m), 3,40  
 15 (2H, q), 3,78 (2H, t), 4,24 (2H, t), 4,63 (2H, q), 7,29 (1H, s), 7,40 (1H, s), 8,40 (1H, d), 8,66 (1H, d), 10,40 (1H, s). LRMS : m/z 552 (M+1)<sup>+</sup>

### Preparat 71

#### Cyklopentylmetyl-4-metylbenzensulfonat



20

p-toluensulfonylchlorid (2,12g, 11,1 mmol) ble tilsatt til en løsning av cyklopentanmetanol (1 ml, 9,25mmol) i eter (25ml), og løsningen avkjølt i et is/saltbad. Nyelig pulverisert kaliumhydroksid (4,7g, 83,3mmol) ble til-  
 25 satt, og reaksjonsblandingen fikk anta romstemperatur i løpet av 2 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann, fasene ble separated, og det vandige lag ble ekstrahert med eter. De kombinerte organiske løsninger ble tørket (MgSO<sub>4</sub>), og inndampet under redusert trykk for å tilveie-  
 30 bringe tittelforbindelsen som en klar olje, 2,18g.

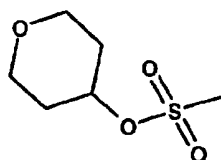
<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 1,20 (2H, m), 1,55 (4H, m), 1,74

(2H, m), 2,20 (1H, m), 2,43 (3H, s), 3,92 (2H, d), 7,36  
(2H, d), 7,80 (2H, d).

LRMS : m/z 277 (MNa<sup>+</sup>)

### Preparat 72

#### 5 Tetrahydro-2H-pyran-4-yl-metansulfonat



Metansulfonylklorid (1,82ml, 23,5mmol) ble tilsatt dråpevis  
i løpet av 10 minutter til en iskald løsning av tetra-  
hydro-2H-pyran-4-ol (2,0g, 19,6mmol) og trietylamin  
10 (3,56ml, 25,5mmol) i diklormetan (20ml), og reaksjonen ble  
deretter omrørt ved romtemperatur i 72 timer.

Reaksjonsblandingen ble vasket med mettet vandig natrium-  
bikarbonatløsning (10ml), tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet under  
15 redusert trykk for å tilveiebringe en orange olje, som  
stivnet ved henstand, 3,1g.

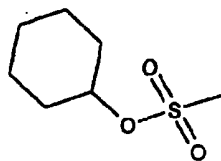
<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ : 1,88 (2H, m), 2,03 (2H, m), 3,01  
(3H, s), 3,55 (2H, m), 3,95 (2H, m), 4,90 (1H, m).

LRMS : m/z 198 (MNH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>

Anal. Funnet: C, 39,90; H, 6,74. C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>S krever C, 39,99; H,  
20 6,71 %.

### Preparat 73

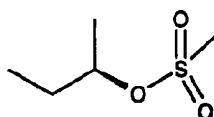
#### Metansulfonsyrecykloheksylester



Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Tetrahedron 41; 17;1985; 3447.

Preparat 74

(1R)-1-Metylpropylmetansulfonat



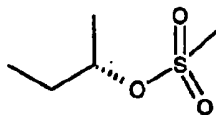
5

En løsning av metansulfonsyreanhydrid (8,33g, 47,8mmol) i diklormetan (30ml) ble tilsatt dråpevis i løpet av 30 minutter til en isavkjølt løsning av (R)-2-butanol (4,0ml, 43,5mmol) og trietylamin (6,65ml, 47,8mmol) i diklormetan (70ml). Reaksjonen ble fikk deretter anta romstemperatur og ble omrørt i 18 timer. Blandingen ble deretter vasket med vann, 2N saltsyre, deretter tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk for å tilveiebringe tittelforbindelsen som en lysegul olje, 7,0g.

<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) 6 : 0,98 (3H, t), 1,40 (3H, d), 1,62-1,80 (2H, m), 3,00 (3H, s), 4,76 (1H, m).

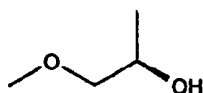
Preparat 75

(1S)-1-Metylpropylmetansulfonat

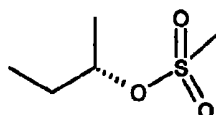


Tittelforbindelsen ble oppnådd som en olje, i 54% utbytte fra (S)-2-butanol og metansulfonsyreanhydrid, ifølge prosedyren beskrevet i Preparat 74.

<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) 5 : 0,96 (3H, t), 1,38 (3H, d), 1,60-1,76 (2H, m), 2,96 (3H, s), 4,70 (1H, m).

Preparat 76(2R)-1-Metoksypropan-2-ol

Natriummetoksid (54g, 1,0mol) ble tilsatt porsjonsvis til  
5 isavkjølt metanol (1000ml), og den resulterende løsning ble  
omrørt i 20 minutter i et isbad. (R)-Propylenoksid (58g,  
1 mol) ble tilsatt dråpevis i løpet av 30 minutter, og  
straks tilsetningen var ferdig, ble reaksjonsblandingen  
omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Blandingen ble  
10 konsentrert under redusert trykk, og surgjort, med  
iskjøling, under anvendelse av (1M) eterisk saltsyre, og  
den resulterende blanding ble omrørt i en time, deretter  
filtrert. Filtratet ble tørket (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), filtrert og  
indampet under redusert trykk. Resten ble oppvarmet til  
15 70°C over tørket kalsiumoksid i 30 minutter, deretter  
destillert ved atmosfærisk trykk for å tilveiebringe  
tittelforbindelsen som en olje, 24,4g, kokep. 118-120°C.  
<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) 6 ; 1,16 (3H, d), 2,28 (1H, d),  
3,20 (1H, m), 3,36 (1H, m), 3,40 (3H, s), 3,97 (1H, m).  
20 [α]<sub>D</sub> -20,83° (c=1,02, diklormetan)

Preparat 77(1R)-2-Metoksy-1-metyletylmetansulfonat

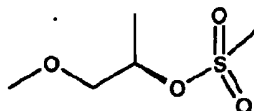
Trietylamin (8,5ml, 61 mmol) ble tilsatt til en løsning  
25 av alkoholen fra preparat 76 (5,0g, 55mmol) i diklor-  
metan (100ml), og løsningen ble avkjølt i et is/acetone-  
bad. En løsning av metansulfonsyreanhydrid (10,64g, 61

mmol) i diklormetan (50ml) ble tilsatt dråpevis i løpet av 30 minutter, deretter ble reaksjonen omrørt ved romstemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble vasket med vann og 2M saltsyre, deretter tørket ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) og inndampet under redusert trykk for å tilveiebringe tittelforbindelsen, 2,77g.

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$ : 1,39 (3H, d), 3,03 (3H, s), 3,38 (3H, s), 3,44 (2H, m), 4,87 (1H, m).

### Preparat 78

#### 10 (1S)-2-Metoksy-1-metyletylmetansulfonat



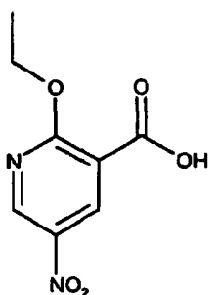
S(-)-propylenoksid (17,588, 0,30mol) ble tilsatt dråpevis i løpet av 45 minutter til en nyfremstilt løsning av natrium (7,08, 0,30mol) i metanol (100ml), og blandingen ble omrørt ved romstemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med pentan (150ml), deretter ble eddiksyre (17ml, 0,30mol) tilsatt langsomt. Den resulterende blanding ble filtrert gjennom Celite®, og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Den gjenværende olje ble destillert ved 30 Torr, og fraksjonene som kokte ved 30°C, ble oppsamlet for å tilveiebringe 3,38 av en olje, inneholdende tilnærmelsesvis 30% metanol.

Trietylamin (5,56ml, 0,04mol) ble tilsatt til en løsning av denne olje i diklormetan (60ml), deretter ble løsningen avkjølt i is. En løsning av metansulfonsyreanhydrid (7,038, 0,04mol) i diklormetan (30ml) ble tilsatt dråpevis i løpet av 30 minutter, deretter ble reaksjonen omrørt ved romstemperatur i 18 timer. Blandingens ble vasket med vann og 2M saltsyre, deretter tørket ( $\text{MgSO}_4$ ) og inndampet under redusert trykk for å tilveiebringe tittelforbindelsen, 3,38, som ble anvendt uten ytterligere rensing.

<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) 8: 1,39 (3H, d), 3,03 (3H, s), 3,38 (3H, s), 3,44 (2H, m), 4,87 (1H, m).

Preparat 79

2-Etoksy-5-nitro-3-pyridinkarboksylsyre



5

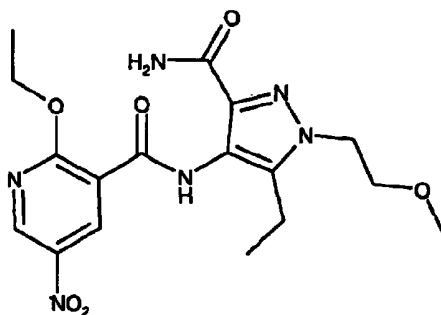
En suspensjon av 2-etoksy-3-pyridinkarboksylsyre (16,4g, 98mmol), og cesiumkarbonat (32g, 98mmol) i N,N-dimetylformamid (240ml) ble omrørt ved romstemperatur i 2 timer. Etyljodid (7,85ml, 98mmol) ble tilsatt, og  
10 reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 24 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk, og residuet ble fordelt mellom vandig natriumkarbonatløsning (100ml) og etylacetat (100ml). Fasene ble separert, og det vandige lag ble ekstrahert med  
15 etylacetat (2x100ml). De kombinerte organiske løsninger ble vasket med saltvann, tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk for å tilveiebringe etylesteren, 18,0g, som en lysegul olje.

Ammoniumnitrat (5,36g, 66mmol) ble tilsatt porsjonsvis  
20 til en isavkjølt løsning av oljen (4,66g, 22,3mmol) i trifluoreddiksyreanhydrid (50ml), og reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved romstemperatur. Reaksjonsblandingen ble forsiktig helt i isvann (200ml), og den resulterende suspensjon ble omrørt i en time. Utfelling-  
25 gen ble avfiltrert, vasket med vann og tørket under suging for å tilveiebringe nitroesteren som et fast stoff, 3,29g.

Vandig natriumhydroksidløsning (4ml, 5N, 20mmol) ble tilsatt dråpevis til en løsning av det faste stoff (5,1g, 20mmol) i etanol (100ml), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romstemperatur i 18 timer. Reaksjons-  
 5 blandingen ble konsentrert under redusert trykk, resten ble suspendert i vann (50ml) og surgjort til pH 3 med saltsyre. Denne vandige løsning ble ekstrahert med etylacetat (3x100ml), de kombinerte organiske lag ble vasket med saltvann (100ml), tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og inndampet  
 10 under redusert trykk for å tilveiebringe et beige fast stoff. Råproduktet ble omkrystallisert fra etylacetat/-heksan for å tilveiebringe tittelforbindelsen, 3,32g, som beige krystaller.  
<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) S: 1,55 (3H, t), 4,78 (2H, q), 9,17  
 15 (1H, s), 9,23 (1H, s).

Preparat 80

4-(2-Etoksy-5-nitropyridin-3-ylkarboksamido)-3-etyl-2-(2-metoksyetyl)pyrazol-5-karboksamid



20 En blanding av syren fra preparat 79 (4,46g, 21,0mmol), pyrazolen fra preparat 9 (4,15g, 19,6mmol), 1-hydroksybenzotriazolhydrat (3,51g, 26,0mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid (4,98g, 26,0mmol) og N-etyldiisopropylamin (10,38ml, 60,0mmol) i diklor-  
 25 metan (110ml) ble omrørt ved romstemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan (100ml), deretter vasket etter hverandre med vann

(70ml), 10% vandig natriumbikarbonatløsning (70ml) og saltvann (70ml), deretter tørket ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) og konsentrert under redusert trykk. Det gjenværende gule faste stoff ble rensed ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel  
 5 under anvendelse av diklormetan:metanol (95:5) som ekstraksjonsmiddel. Produktet ble omkrystallisert fra etylacetat for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et lysegult krystallinsk fast stoff, 3,96g.

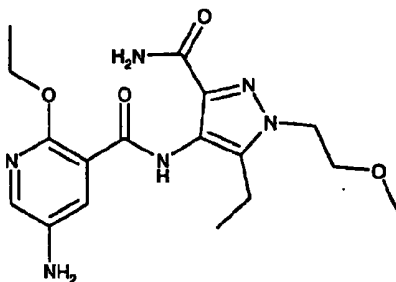
$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  : 1,21 (3H, t), 1,59 (3H, t),  
 10 2,94 (2H, q), 3,35 (3H, s), 3,80 (2H, t), 4,27 (2H, t),  
 4,83 (2H, q), 5,29 (1H, br s), 6,62 (1H, br s), 9,15  
 (1H, d), 9,32 (1H, d), 10,51 (1H, br s).

LRMS :  $m/z$  407,5 ( $\text{MH}^+$ ).

Anal. Funnet: C, 50,21; H, 5,39; N, 20,66.  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_6$   
 15 krever C, 50,24; H, 5,46; N, 20,68%.

#### Preparat 81

#### 4-(5-Amino-2-etoksy-pyridin-3-ylkarboksamido)-3-etyl-2-(2-metoksyetyl)pyrazol-5-karboksamid



20 En blanding av nitroforbindelsen fra preparat 80 (3,86g, 9,50mmol) og 10% palladium på trekull (200mg) i diklormetan (75ml) og etanol (25ml) ble hydrogenert ved 50psi og romstemperatur i 2 timer. Blandingen ble fortynnet med diklormetan, deretter filtrert gjennom Solkafloc®,  
 25 og filtratet ble inndampet under redusert trykk for å tilveiebringe tittelforbindelsen, 3,63g.

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$  : 1,06 (3H, t), 1,37 (3H, t),  
 2,75 (2H, q), 3,23 (3H, s), 3,72 (2H, t), 4,24 (2H, t),

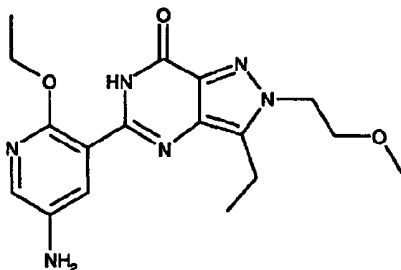


4,39 (2H, q), 5,02 (2H, br s), 7,25 (1H, br s), 7,37 (1H, br s), 7,70 (2H, m), 10,33 (1H, s).

LRMS : m/z 377,2 (MH<sup>+</sup>)

Preparat 82

5 5-(5-Amino-2-etoksy-pyridin-3-yl)-3-etyl-2-(2-metoksy-etyl)pyrazol-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidinon



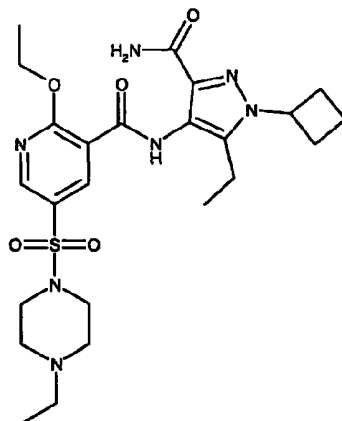
En blanding av aminet fra preparat 81 (2,53g, 6,72mmol), og kalium-bis(trimetylsilyl)amid (5,56g, 27,9mmol) i etanol (50ml) ble oppvarmet ved 120°C i et lukket kar i 8 timer. Den avkjølte reaksjonsblanding ble inndampet under redusert trykk, og residuet ble renset ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under anvendelse av en elueringsgradient av etylacetat:etanol (100:0 til 96:4) for å tilveiebringe tittelforbindelsen, 1,96g.

<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ : 1,40 (3H, t), 1,51 (3H, t), 3,06 (2H, q), 3,30 (3H, s), 3,57 (2H, br s), 3,90 (2H, t), 4,45 (2H, t), 4,55 (2H, q), 7,77 (1H, d), 8,18 (1H, d), 11,03 (1H, br s).

20 LRMS : m/z 359,1 (MH<sup>+</sup>)

Preparat 83

2-Cyklobutyl-4-[2-etoksy-5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonil)pyridin-3-ylkarboksamidol-3-etylpyrazol-5-karboksamid

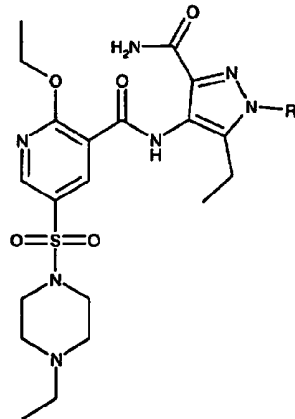


Cesiumkarbonat (2,7g, 8,31 mmol) ble tilsatt til en  
 løsning av forbindelsen fra preparat 34 (1,8g, 3,76mmol)  
 i N,N-dimetylformamid (40ml), etterfulgt av syklobutyl-  
 bromid (38881, 4,13mmol), og reaksjonsblandingen omrørt  
 5 ved 60°C i 3 dager. Den avkjølte løsning ble fordelt  
 mellom etylacetat og natriumbikarbonatløsning, og lagene  
 ble separert. Den vandige fase ble ekstrahert med etyl-  
 acetat (3x), de kombinerte organiske løsninger ble  
 10 tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk. Det  
 gjenværende gule faste stoff ble tritureert med eter for  
 å tilveiebringe tittelforbindelsen som et lysegult  
 pulver, 762mg.

<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) s : 1,00 (3H, t), 1,20 (3H, t),  
 15 1,57 (3H, t), 1,88 (2H, m), 2,40 (4H, m), 2,52 (4H, m),  
 2,70 (2H, m), 2,82 (2H, q), 3,08 (4H, m), 4,78 (3H, m),  
 5,24 (1H, br s), 6,75 (1H, br s), 8,62 (1H, s), 8,81  
 (1H, s), 10,50 (1H, s).

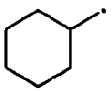
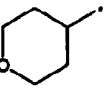
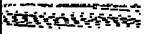
#### Preparatene 84 til 88

20 Forbindelsene med følgende generelle struktur:



ble fremstilt fra forbindelsen i preparat 34 og det passende alkyleringsmiddel, ifølge en lignende metode som beskrevet i Preparat 83.

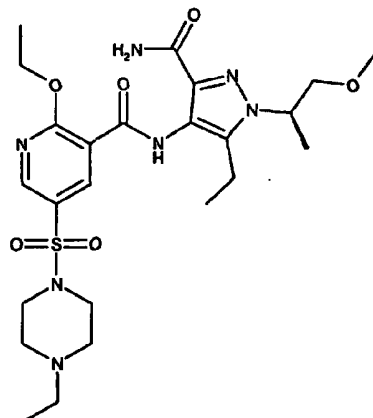
Prep. nr.	R	Alkyleringsmiddel	Utbytte (%)	Data
84		bromid	54	<sup>1</sup> Hnmr (CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) 8: 1,02 (3H, t), 1,22 (3H, t), 1,58 (3H, t), 1,71 (2H, m), 1,97 (2H, m), 2,08 (4H, m), 2,40 (2H, q), 2,52 (4H, m), 2,92 (2H, q), 3,10 (4H, m), 4,65 (1H, m), 4,78 (2H, q), 5,21 (1H, br s), 6,66 (1H, br s), 8,64 (1H, d), 8,82 (1H, d), 10,50 (1H, s). LRMS : m/z 548 (MH <sup>+</sup> )
85		tosylat	52	<sup>1</sup> Hnmr (CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) 8: 1,02 (3H, t), 1,15-1,38 (6H, m), 1,58-1,72 (6H, m), 2,37-2,57 (7H, m), 2,94 (2H, m), 3,16 (4H, m), 4,00 (2H, d), 4,78 (2H, q), 5,20 (1H, br s), 6,64 (1H, br s), 8,64 (1H, s), 8,83 (1H, s), 10,54 (1H, s). LRMS : m/z 561,8 (M <sup>+</sup> )

86 <sup>1</sup>		mesylat	25	<sup>1</sup> Hnmr (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) S: 1,01 (3H, t), 1,21 (3H, t), 1,42 (2H, m), 1,58 (3H, t), 1,94 (6H, m), 2,40 (4H, m), 2,52 (4H, m), 2,88 (2H, q), 3,08 (4H, m), 4,76 (3H, m), 5,20 (1H, br s), 6,66 (1H, br s), 8,62 (1H, d), 8,82 (1H, d), 10,60 (1H, s). LRMS : m/z 562,3 (MH <sup>+</sup> )
87		mesylat	21	<sup>1</sup> Hnmr (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) S: 1,00 (3H, t), 1,30 (3H, t), 1,55 (3H, t), 1,80 (2H, m), 2,35 (2H, m), 2,40 (2H, q), 2,55 (4H, m), 2,90 (2H, q), 3,10 (4H, m), 3,50 (2H, t), 4,14 (2H, m), 4,30 (1H, m), 4,80 (2H, q), 5,22 (1H, br s), 6,66 (1H, br s), 8,60 (1H, s), 8,80 (1H, s), 10,50 (1H, s). LRMS : m/z 565 (MH <sup>+</sup> )
88		bromid	52	<sup>1</sup> Hnmr (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) S: 1,00 (3H, t), 1,20 (3H, t), 1,60 (3H, t), 2,18 (2H, m), 2,40 (2H, q), 2,50 (4H, m), 2,90 (2H, q), 3,08 (4H, m), 3,32 (3H, s), 3,40 (2H, t), 4,20 (2H, t), 4,80 (2H, q), 5,22 (1H, br s), 6,64 (1H, br s), 8,60 (1H, s), 8,80 (1H, s), 10,50 (1H, br s). LRMS : m/z 553 (MH <sup>+</sup> )

<sup>1</sup> = produktet rensed ved hjelp av kolonnekromatografi under eluering med diklormetan:metanol (97:3).

#### Preparat 89

4-[2-Etoksy-5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonil)pyridin-3-ylkarboksamidol-3-etyl-24(1R)-1-metyl-2-metoksyetyl]pyrazol-5-karboksamid

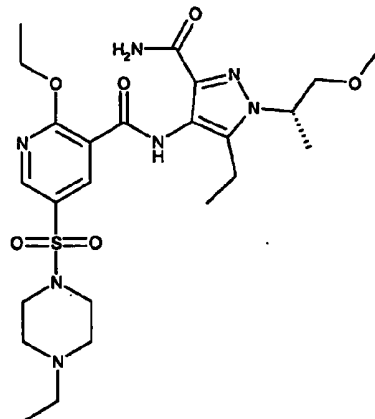


Cesiumkarbonat (3,00g, 9,20mmol) ble tilsatt til en  
 løsning av forbindelsen fra preparat 34 (2,0g, 4,17mmol)  
 i N,N-dimetylformamid (30ml), og blandingen ble omrørt i  
 5 30 minutter. Mesylatet fra preparat 78 (0,77g, 4,58mmol)  
 ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 60°C  
 i 8 timer. Den avkjølte blanding ble fordelt mellom  
 etylacetat og vann,, og pH-verdien ble innstilt til 8,  
 under anvendelse av fast karbondioksid. Lagene ble  
 10 separert, og den vandige fase ble ekstrahert med etyl-  
 acetat (2x). De kombinerte organiske ekstrakter ble  
 tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og inndampet under redusert trykk.  
 Råproduktet ble rensed ved hjelp av kolonnekromatografi  
 på silikagel under anvendelse av en elueringsgradient av  
 15 metanol:diklormetan (1:99 til 8:92) for å tilveiebringe  
 tittelforbindelsen, 300mg.

<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) 8: 1,02 (3H, t), 1,23 (3H, t), 1,48  
 (3H, d), 1,58 (3H, t), 2,40 (2H, q), 2,52 (4H, m), 2,90  
 (2H, m), 3,08 (4H, m), 3,30 (3H, s), 3,60 (1H, m), 3,78  
 20 (1H, m), 4,56 (1H, m), 4,78 (2H, q), 5,30 (1H, br s), 6,66  
 (1H, br s), 8,63 (1H, d), 8,82 (1H, d), 10,48 (1H, s).  
 LRMS : m/z 552,3 (MH<sup>+</sup>)

#### Preparat 90

4-[2-Etoksy-5-(4-etyl piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-  
 25 ylkarboksamidol-3-etyl-2-[(1S)-1-metyl-2-  
metoksyetyl]pyrazol-5-karboksamid



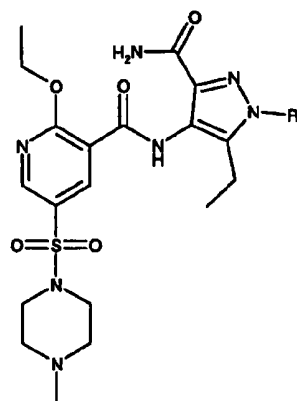
Tittelforbindelsen ble oppnådd som en olje i 52% utbytte fra forbindelsen fra preparat 34 og mesylatet fra preparat 77, ifølge prosedyren beskrevet i Preparat 89.

5  $^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$ : 1,01 (3H, t), 1,22 (3H, t), 1,48 (3H, d), 1,58 (3H, t), 2,40 (2H, q), 2,54 (4H, m), 2,90 (2H, m), 3,08 (4H, m), 3,30 (3H, s), 3,61 (1H, m), 3,78 (1H, m), 4,56 (1H, m), 4,78 (2H, q), 5,25 (1H, br s),  
 10 6,66 (1H, br s), 8,63 (1H, d), 8,82 (1H, d), 10,48 (1H, s).


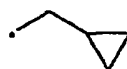
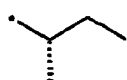
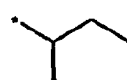
LRMS : m/z 552,4 ( $\text{MH}^+$ )

#### Preparatene 91 til 94

Forbindelsene med følgende generelle struktur:



ble fremstilt fra forbindelsen fra preparat 35 og det passende alkyleringsmiddel, ifølge en lignende metode som beskrevet i Preparat 83.

Prep. nr.	R	Alkyleringsmiddel	Utbytte (%)	Data
91 <sup>1</sup>		bromid	34	<sup>1</sup> Hnmr (CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ : 0,95 (3H, t), 1,20 (3H, t), 1,40 (2H, m), 1,60 (3H-1, t), 1,86 (2H-1, m), 2,25 (3H-1, s), 2,46 (4H, m), 2,88 (2H, q), 3,09 (4H, m), 4,05 (2H, t), 4,75 (2H, t), 5,25 (1H, br s), 6,65 (1H, br s), 8,65 (1H, s), 8,85 (1H, s), 10,55 (1H, s).
92		bromid	47	<sup>1</sup> Hnmr (CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ : 0,41 (2H, m), 0,62 (2H, m), 1,22 (4H, m), 1,59 (3H, t), 2,26 (3H, s), 2,48 (4H, m), 2,98 (2H, q), 3,10 (4H, m), 3,98 (2H, d), 4,78 (2H, q), 5,27 (1H, br s), 6,68 (1H, br s), 8,65 (1H, d), 8,85 (1H, d), 10,57 (1H, s).
93		mesylat	45	<sup>1</sup> Hnmr (CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ : 0,82 (3H, t), 1,22 (3H, t), 1,60 (6H, m), 1,80 (1H, m), 2,00 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,50 (4H, m), 2,85 (2H, m), 3,10 (4H, m), 4,22 (1H, m), 4,80 (2H, q), 5,20 (1H, br s), 6,70 (1H, br s), 8,60 (1H, s), 8,82 (1H, s), 10,50 (1H, s). LRMS : m/z 522,0 (MH <sup>+</sup> )
94		mesylat	42	<sup>1</sup> Hnmr (CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ : 0,82 (3H, t), 1,22 (3H, t), 1,60 (6H, m), 1,80 (1H, m), 2,00 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,50 (4H, m), 2,85 (2H, m), 3,10 (4H, m), 4,22 (1H, m), 4,80 (2H, q), 5,20 (1H, br s), 6,70 (1H, br s), 8,60 (1H, s), 8,82 (1H, s), 10,50 (1H, s). LRMS : m/z 522,0 (MH <sup>+</sup> )

<sup>1</sup> = rensset ved hjælp av kolonnekromatografi på silikagel,  
5 under anvendelse av diklormetan:metanol (100:0 til 98:2).

Preparat 952-Etoksy-5-(4-etyl-1-piperazinylsulfonyl)nikotinsyre(a) 2-Hydroksy-5-sulfonikotinsyre

2-Hydroksynikotinsyre (27kg, 194,2mol) ble tilsatt  
5 porsjonsvis til 30% oleum (58,1 kg) ved 50°C i løpet av  
1 hr. Dette forårsaket at temperaturen steg til 82°C.  
Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ytterligere til 140°C.  
Etter opprettholdelse av denne temperatur i 12 timer ble  
reaktorinnholdet avkjølt til 15°C og filtrert.  
10 Filterkaken ble deretter oppslemmet på nytt med aceton.  
(33 kg) ved romstemperatur, filtrert og tørket for å  
tilveiebringe tittelforbindelsen (35,3 kg, 83%) som et  
hvitt fast stoff. Spaltningspunkt 273°C.  $\delta$ (DMSO<sub>6</sub>): 7,93  
(1H, d), 8,42 (1H, d). m/z (Funnet:220 [M+H]<sup>+</sup>, 100%.  
15 C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>NO<sub>6</sub>S krever 220,17).

(b) Etyl-2-hydroksy-5-sulfonikotinoat

2-Hydroksy-5-sulfonikotinsyre (500g, 2,28mol) ble  
oppløst i etanol (2,5l) med omrøring og ble oppvarmet  
til 80°C. Etter 30 minutter ble 0,5l løsningsmiddel  
20 avdestillert, deretter erstattet med frisk etanol (0,5l)  
og ført tilbake til 80°C. Etter ytterligere 60 minutter  
ble 1,0 liter løsningsmiddel avdestillert, deretter  
erstattet med frisk etanol (1,0L) og ført tilbake til  
80°C. Etter ytterligere 60 minutter ble 1,0 liter  
25 løsningsmiddel avdestillert, reaksjonsblandingen ble  
avkjølt til 22°C og ble omrørt i 16 timer. Det utfelte  
produkt ble filtrert, vasket med etanol (0,5L) og tørket  
ved 50°C under vakuum for å tilveiebringe tittelforbin-  
delsen (416g, 74%) som et hvitt fast stoff.  
30 Spaltningspunkt 237°C.  $\delta$ (DMSO<sub>6</sub>): 1,25 (3H, t), 4,19  
(2H,q), 7,66 (1H, d), 8,13 (1H, d). m/z (Funnet:248  
[M+H]<sup>+</sup>, 100%. C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>6</sub>S krever 248,22).



(c) Etyl-2-klor-5-klorsulfonikotinoat

Etyl-2-hydroksy-5-sulfonikotinoat (24,7g, 0,1 mol) ble oppslemmet i tionylklorid (2388, 2,0mol) og dimetylformamid (1,0ml) med omrøring. Reaksjonsblandingen ble deretter oppvarmet til tilbakeløp i 2,5 timer. Størstedelen av tionylkloridet ble fjernet under vakuum, og det resterende tionylklorid ble fjernet ved azeotropisk detillasjon med toluen for å tilveiebringe den urensede tittelforbindelse (30,7g, 108%) som en gul olje.  
10  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,46 (3H, t), 4,50 (2H, q), 8,72 (1H, d), 9,09 (1H, d). Denne ble tatt direkte til neste trinn.

(d) Etyl-2-klor-5-(4-etyl-1-piperazinylsulfonyl)nikotinoat

Urenset etyl-2-klor-5-klorsulfonikotinoat (30,7g, 0,1 mol antatt) ble oppløst i etylacetat (150ml) med omrøring, deretter isavkjølt. Til dette ble tilsatt en løsning av N-etyl-1-piperazin (11,48, 0,1 mol) og trietylamin (22,5g, 0,22mol) i etylacetat (50ml), carefully oforsiktig i løpet av er 30 minutter, idet man holdt den indre temperatur under 10°C. Straks tilsetningen var ferdig, fikk reaksjonen  
20 anta 22°C og ble omrørt i 1 time. Det faste stoff ble avfiltrert, og det gjenværende filtrat ble konsentrert under vakuum for å tilveiebringe den urensede tittelforbindelse (37,1g, 103%) som som en ubearbeidet gul gummi.  
25  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,10 (3H, t), 1,42 (3H, m), 2,50 (2H, m), 2,60 (4H, m), 3,19 (4H, m), 4,43 (2H, q), 8,40 (1H, d), 8,80 (1H, d). m/z (Funnet:362 [M+H]<sup>+</sup>, 100%. C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S krever 362,85).

(e) Etyl-2-etoksy-5-(4-etyl-1-piperazinylsulfonyl)nikotinoat

30 En løsning av etyl-2-klor-5-(4-etyl-1-piperazinylsulfonyl)nikotinoat (36,1g, 0,1 mol) i etanol (180ml) ble avkjølt til 10°C med omrøring. Natriumetoksid (10,2g, 0,15mol) ble tilsatt porsjonsvis idet man holdt temperaturen under 20°C.

Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt ved omgivelses-  
temperatur i 18 timer. Utfellingen ble avfiltrert, og vann  
(180ml) ble tilsatt til filtratet. Filtratet ble deretter  
oppvarmet til 40°C i 1 time. Etanol (180ml) ble deretter  
5 avdestillert ved omgivelsestrykk, og den gjenværende sure  
løsning fikk avkjøles til omgivelsestemperatur. Det utfelte  
produkt ble deretter avfiltrert, vasket med vann og tørket  
under *vacuo* ved 50°C for å tilveiebringe tittelforbindelsen  
(12,6g, 34%) som et lysebrunt fast stoff. smp. 66-68°C.  
10  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,04 (3H, t), 1,39 (3H, t), 1,45 (3H, t), 2,41  
(2H, q), 2,52 (4H, m), 3,08 (4H, m), 4,38 (2H, q), 2,57  
(2H, q), 8,38 (1H, d), 8,61 (1H, d). m/z (Funnet:372  
[M+H]<sup>+</sup>, 100%. C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S krever 372,46).

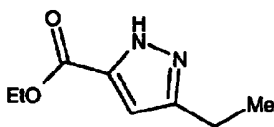
(f) 2-Etoksy-5-(4-etyl-1-piperazinylsulfonyl)nikotinsyre

15 Etyl-2-etoksy-5-(4-etyl-1-piperazinylsulfonyl)nikotinoat  
(10,2g, 0,0275mol) ble oppløst i toluen (50ml), og en  
løsning av natriumhydroksid (1,1g, 0,0275mol) i vann  
(20ml) ble tilsatt. Denne to-fasiske blanding ble  
deretter omrørt kraftig ved omgivelsestemperatur over  
20 natten. Den vandige fase ble separert vekk og innstilt  
til pH=5,6 ved tilsetning av kons. saltsyre. Det utfelte  
produkt ble oppslemmet med iskjøling i 15 minutter,  
filtrert, vannvasket og tørket under *vacuo* ved 50°C for å  
tilveiebringe tittelforbindelsen som et hvitaktig fast  
25 stoff. Smp. 206-207°C.  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,25 (3H, t), 1,39 (3H,  
t), 2,82 (2H, q), 3,03 (4H, m), 3,25 (4H, m), 4,50 (2H,  
q), 8,25 (1H, d), 8,56 (1H, d). m/z (Funnet:344 [M+H]<sup>+</sup>,  
100%. C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S krever 344,38).

Dette trinn 95(f) er allerede fremsatt i Preparat 23 i  
30 PCT/IB99/00519 (heri innlemmet ifølge referanse) og  
utbyttet oppnådd er 88%.

Preparat 96

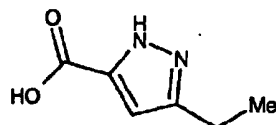
N-[3-Karbamoyl-5-etyl-1-(2-metoksyetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-etoksy-5-(4-etyl-1-piperazinylsulfonfyl)-nikotinamid.

(a) Etyl-3-etyl-1H-pyrazol-5-karboksylat

5

Til en omrørt løsning av 2,2-dimetoksybutan (10 g, 84,7 mmol) i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) under en nitrogenatmosfære ved 0°C ble tilsatt pyridin (13,7 ml, 169,5 mmol). Reaksjonsblandingen ble holdt ved 0°C, og en løsning av trikloracetylklorid (18,9 ml, 169,5 mmol) i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 ml) ble tilsatt i løpet av 1 time med konstant omrøring. Den gulorange løsning begynner å utfelles et hvitt fast stoff etter som reaksjonen skrider frem. Reaksjonsblandingen får anta romstemperatur i løpet av 20 h. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etanol (150 ml) og avkjølt på nytt til 0°C før behandling med hydrazinhydrat (8,2 ml, 169,5 mmol) som en løsning i etanol (35 ml) i løpet av 30 min. Reaksjonen ble oppvarmet til 50°C, og løsningsmiddelet ble destillert ved atmosfærisk trykk. Temperaturen ble hevet inntil topp temperaturen nådde 78°C. Tilbake løpet ble opprettholdt i ytterligere 2 h, før avkjøling til romstemperatur. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann (250 ml), og etanolen ble fjernet ved inndampning ved redusert trykk. Den resulterende blanding ble ekstrahert med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 200 ml). De kombinerte organiske stoffer ble tørket (MgSO<sub>4</sub>), filtrert og inndampet ved redusert trykk for å tilveiebringe tittelforbindelsen som en brun olje, 12,05 g, 85%.  
 1H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,20 (3H, t), 1,28 (3H, t), 2,67 (2H, q), 4,29 (2H, q), 6,55 (1H, s), 12,56 (1H, s).  
 LRMS m/z = 167,1 [M-H]<sup>+</sup>, C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> krever 168,2.

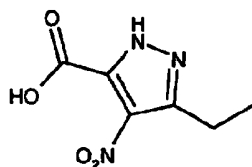
30

(b) Etyl-3-etyl-1H-pyrazol-5-karboksylysyre

Vandig natriumhydroksidløsning (10M; 100 ml, 1,0 mol) ble tilsatt dråpevis til en omrørt suspensjon av tittel-  
 5 forbindelsen i Preparat 96(a) (66,0 g, 0,39 mol) i metanol, og den resulterende løsning ble oppvarmet under tilbakeløp i 4 timer. Den kalde reaksjonsblanding ble konsentrert under redusert trykk til ca. 200 ml og fortynnet med vann (200 ml), og denne blanding ble  
 10 vasket med toluen (3 x 100 ml). Den resulterende vandige fase ble surgjort med konsentrert saltsyre til pH 4, og den hvite utfelling ble oppsamlet og tørket ved suging for å tilveiebringe tittelforbindelsen (34,1 g).  
 $\delta(\text{DMSO}_{d6})$ : 1,13 (3H,t), 2,56 (2H,q), 6,42 (1H,s).

15 (c) 4-Nitro-3-n-propyl-1H-pyrazol-5-karboksylysyre

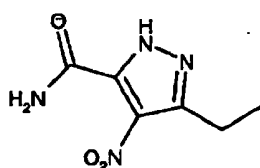
Rykende svovelsyre (17,8 ml) ble tilsatt dråpevis til omrørt, isavkjølt rykende salpetersyre (16,0 ml), den resulterende løsning ble oppvarmet til 50°C, deretter ble 3-n-propyl-1H-pyrazol-5-karboksylysyre (Chem. Pharm.  
 20 Bull., 1984, 32, 1568; 16,4 g, 0,106 mol) tilsatt porsjonsvis i løpet av 30 minutter mens reaksjonstemperaturen ble holdt under 60°C. Den resulterende løsning ble oppvarmet i 18 timer ved 60°C, den fikk avkjøles, deretter ble den helt på is. Den hvite utfelling ble  
 25 oppsamlet, vasket med vann og tørket ved suging for å tilveiebringe tittelforbindelsen (15,4 g), smp. 170-172°C. Funnet: C, 42,35; H, 4,56; N, 21,07.  $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$  krever C, 42,21; H, 4,55; N, 21,10%.  $\delta(\text{DMSO}_{d6})$ : 0,90 (3H,t), 1,64 (2H,m), 2,83 (2H,m), 14,00 (1H,s).

(d) 3-Etyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-karboksylysyre

Oppnådd fra tittelforbindelsen i Preparat 96(b), analogt med fremgangsmåten av Preparat 96(c), som et brunt fast stoff (64%).  $\delta(\text{DMSO}_{d6})$ : 1,18 (3H, t), 2,84 (2H, m), 13,72 (1H, s).

(e) 4-Nitro-3-n-propyl-1H-pyrazol-5-karboksamid

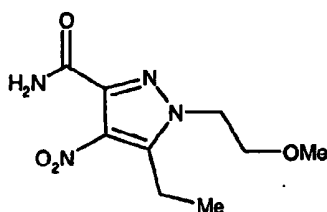
En løsning av tittelforbindelsen i Preparat 96(c) (15,4 g, 0,077 mol) i tionylklorid (75 ml) ble oppvarmet under tilbakeløp i 3 timer, og deretter ble den avkjølte reaksjonsblanding inndampet under redusert trykk. Resten ble destillert azeotropisk med tetrahydrofuran (2 x 50 ml) og siden suspendert i tetrahydrofuran (50 ml), deretter ble den omrørte suspensjon isavkjølt og behandlet med gassformig ammoniakk i 1 time. Vann (50 ml) ble tilsatt, og den resulterende blanding ble inndampet under redusert trykk for å tilveiebringe et fast stoff som, etter trituration med vann og tørking ved suging, gav tittelforbindelsen (14,3 g), smp. 197-199°C. Funnet: C, 42,35; H, 5,07; N, 28,38.  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$  krever C, 42,42; H, 5,09; N, 28,27%.  $\delta(\text{DMSO}_{d6})$ : 0,90 (3H,t), 1,68 (2H,m), 2,86 (2H,t), 7,68 (1H,s), 8,00 (1H,s).

(f) 3-Etyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-karboksamid

Oppnådd fra tittelforbindelsen i Preparat 96(d), analogt med Preparat 96(e), som et hvitt fast stoff (90%).

$\delta$ (DMSO<sub>d6</sub>): 1,17 (3H,t), 2,87 (2H,m), 7,40 (1H,s), 7,60 (1H,s), 7,90 (1H,s). LRMS: m/z 185 (M+1)<sup>+</sup>.

5 (g) (i) 5-Etyl-1-(2-metoksyetyl)-4-nitro-1H-pyrazol-3-karboksamid.

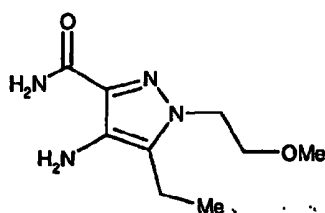


En blanding av 3-etyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-karboksamid (2,5 kg, 13,6 mol), natriumkarbonat (1,8 kg, 17,0 mol) og 2-brometylmetyler (1,98 kg, 14,2 mol) i THF (22,5 l) og vann (2,5 l) ble oppvarmet under tilbakeløp og ble omrørt i 20 timer. Blandingen ble avkjølt til omgivelsestemperatur, og CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (67,5 l) og vann (22,5 l) ble tilsatt. De resulterende organiske og vandige lag ble separert. Den vandige fase ble ekstrahert med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (22,5 l), og den kombinerte organiske løsning ble destillert under atmosfærisk trykk og erstattet med etylacetat (33 l) til et sluttvolum på 17 liter. Den avkjølte blanding ble granulert ved omgivelsestemperatur i 2 timer, filtrert og vasket med etylacetat (2,5 l). Dette gav 5-etyl-1-(2-metoksyetyl)-4-nitro-1H-pyrazol-3-karboksamid som et hvitt krystallinsk fast stoff, 2,10 kg, 57%. smp. = 140°C. Funnet: C, 44,46; H, 5,79; N, 23,01. C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> krever C, 44,63; H, 5,79; N, 23,14%.  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,18 (3H, t), 2,98 (2H, q), 3,22 (3H, s), 3,77 (2H, t), 4,28 (2H, q), 6,03 (1H, s), 7,36 (1H, s). LRMS: m/z = 243 (M+1)<sup>+</sup>

(g) (ii) 5-Etyl-1-(2-metoksyetyl)-4-nitro-1H-pyrazol-3-karboksamid.

En blanding av 3-etyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-karboksamid (25 g, 0,136 mol), natriumkarbonat (18 g, 0,17 mol) og natriumjodid (20,4 g, 0,136 mol) ble suspendert i etylmetylketon (125 ml) ved romtemperatur. 2-Brometylmetyl-eter (12,8 ml, 0,142 mol) ble tilsatt, og blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp og ble omrørt i 70 timer. Blandingene ble avkjølt til omgivelsestemperatur, og vann (250 ml) ble tilsatt. Den resulterende oppslemming ble oppvarmet til tilbakeløp og holdt ved denne temperatur i 30 min før avkjøling til romtemperatur. Den resulterende utfelling ble granulert ved romtemperatur i 3 h, filtrert og vakuumtørket for å tilveiebringe 5-etyl-1-(2-metoksyetyl)-4-nitro-1H-pyrazol-3-karboksamid som et gult krystallinsk fast stoff 24,3 g, 74%. Data som rapportert i eksempel (b) (i).

(h) 4-Amino-5-etyl-1-(2-metoksyetyl)-1H-pyrazol-3-karboksamid.



20

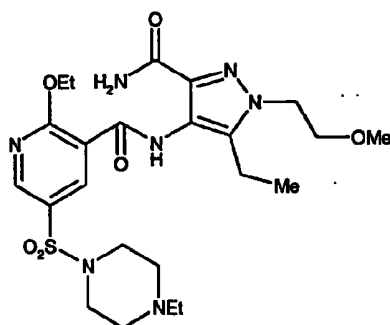
En blanding av 5-etyl-1-(2-metoksyetyl)-4-nitro-1H-pyrazol-3-karboksamid (20 g, 82,6 mmol) og 5%Pd/C (1 g) i metanol (200 ml) ble satt under trykk ved 50psi/25°C i et lukket kar og ble omrørt i 15 timer. Mot slutten av reaksjonen ble blandingen filtrert gjennom arboceel, og filterkaken ble vasket med metanol. Den metanoliske løsning ble destillert ved atmosfærisk trykk og erstattet med etylacetat til et sluttvolum på 100 ml. Den avkjølte blanding ble granulert ved omgivelsestemperatur i 2 h filtrert og vasket med etyl-

acetat (20 ml) for å tilveiebringe 4-amino-5-etyl-1-(2-metoksyetyl)-1H-pyrazol-3-karboksamid som et hvitt krystallinsk fast stoff, 15 g, 88%. smp. = 131°C. Funnet: C, 50,75; H, 7,62; N, 26,38. C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> krever C, 50,94; H, 7,55; N, 26,42%.

δ(CDCl<sub>3</sub>): 1,20 (3H, t), 2,63 (2H, q), 3,32 (3H, s), 3,74 (2H, t), 3,95 (2H, s), 4,15 (2H, t), 5,27 (1H, s), 6,59 (1H, s).

LRMS: m/z = 213 (M+1)<sup>+</sup>

10 (i) N-[3-Karbamoyl-5-etyl-1-(2-metoksyetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-etoksy-5-(4-etyl-1-piperazinylsulfonyl)nikotinamid.



2-Etoksy-5-(4-etyl-1-piperazinylsulfonyl)nikotinsyre (2,31 kg, 6,73 mol) ble suspendert i etylacetat (16,2 l), og 1,1-karbonyldimidazol (1,09 kg, 6,73 mol) ble tilsatt ved romstemperatur. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 45°C i 40 minutter og deretter ble reaksjonsblandingen omrørt i ytterligere 40 minutter ved tilbakeløp. Etter avkjøling til omgivelsestemperatur ble 4-amino-5-etyl-1-(2-metoksyetyl)-1H-pyrazol-3-karboksamid (1,5 kg, 7,06 mol) tilsatt til den avkjølte blanding, og reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 15 timer under tilbakeløp. Blandingen ble avkjølt og filtrert, og filterkaken ble vasket med 90% vann / 10% etylacetat, (2 ml/g) for å tilveiebringe N-[3-karbamoyl-5-etyl-1-(2-metoksyetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-etoksy-5-(4-etyl-1-piperazinylsulfonyl)nikotinamid som hvitaktig krystallinsk fast stoff, 3,16 kg, 88%. smp. = 156°C.



Funnet: C, 51,33; H, 6,56; N, 18,36.  $C_{23}H_{35}N_7O_6S$  krever C, 51,40; H, 6,53; N, 18,25%.

$\delta$ ( $CDCl_3$ ): 1,04 (3H, t), 1,22 (3H, t), 1,60 (3H, t), 2,44 (2H, q), 2,54 (4H, m), 2,96 (2H, q), 3,12 (4H, m), 3,36 (3H, s), 3,81 (2H, t), 4,27 (2H, t), 4,80 (2H, q), 5,35 (1H, s), 6,68 (1H, s), 8,66 (1H, d), 8,86 (1H, d), 10,51 (1H, s).

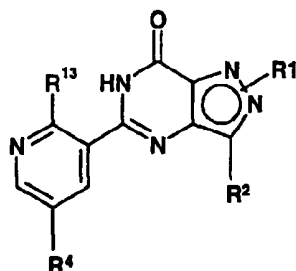
LRMS:  $m/z = 539 (M+1)^+$

I tillegg kan i henhold til oppfinnelsen de intermediære forbindelsene (XIV) og (XB) (som illustrert i Skjemaene 2 og 3) fremstilles fra kommersielt tilgjengelige utgangsmaterialer (2-hydroksynikotinsyre) i bedre utbytte enn den tilsvarende reaksjonssekvens i PCT/11399/00519. For eksempel dannes forbindelse (XIV) (hvor  $Q$  og  $W$  er OEt) i et utbytte på 14,5% i Preparat 18 i PCT/IB99/00519 (dvs. fra en reaksjonssekvens i preparatene 1,3,5,7 og 18) mens den samme forbindelse fremstilles i et utbytte på 23% i henhold til foreliggende oppfinnelse (se Preparat 95). Mer foretrukket kan hele eller deler av reaksjonssekvensen i dannelsen av forbindelsene (XIV) og (XB) komprimeres sammen i henhold til oppfinnelsen for å gi et enda bedre utbytte. Således fremstilles forbindelse (XB) (hvor  $X$  er OEt) i et utbytte på 35% (se Preparat 95 heri). Videre er reaksjonsskjemaet ifølge foreliggende oppfinnelse tryggere og billigere å utføre, og vedrørende den komprimerte fremgangsmåte innebærer det også færre trinn (og prosess-tid).

Det vil være underforstått at dannelsen av forbindelser med formel (XB) og (XIV) fra (XV), respektive, fremstilles fortrinnsvis fra 2-hydroksynikotinsyre som skissert heri. I et foretrukket aspekt fremstilles forbindelser med formel (I), (IA) og (IB) fra nikotinsyre i henhold til Skjemaene 2 og 3.

## PATENTKRAV

1. Forbindelse med formel (I):



(I)

eller et farmasøytisk eller veterinærmedisinsk  
 5 akseptabelt salt, eller et farmasøytisk eller veterinær-  
 medisinsk akseptabelt solvat derav, hvori

R<sup>1</sup> er C<sub>1</sub> til C<sub>6</sub>alkyl, C<sub>3</sub> til C<sub>6</sub>cykloalkyl hvori nevnte  
 alkylgruppe kan være forgrenet eller rettkjedet og  
 hvori

10 når R<sup>1</sup> er C<sub>1</sub> til C<sub>3</sub>alkyl, er nevnte alkylgruppe substituert  
 med; og hvori når R<sup>1</sup> er C<sub>4</sub> til C<sub>6</sub>alkyl, eventuelt er  
 substituert med;

en eller flere substituenten valgt fra:

hydroksy;

15 C<sub>1</sub> til C<sub>4</sub>alkoksy; eller

C<sub>3</sub> til C<sub>6</sub>cykloalkyl;

fenyl eventuelt substituert med en eller flere

substituenten valgt fra CN, NO<sub>2</sub>, NHR<sup>11</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>;

NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> eller NR<sup>7</sup>COR<sup>11</sup> hvori R<sup>7</sup> og R<sup>8</sup> er hver

20 uavhengig valgt fra H, C<sub>1</sub> til C<sub>4</sub>alkyl, COR<sup>9</sup> eller  
 SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>;

Het<sup>1</sup>;

Het<sup>2</sup> eller Het<sup>3</sup>;

R<sup>2</sup> er C<sub>1</sub> til C<sub>6</sub>alkyl,

25 R<sup>13</sup> er OR<sup>3</sup> eller NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

R<sup>3</sup> er C<sub>1</sub> til C<sub>6</sub>alkyl eventuelt substituert med en eller to substituenten valgt fra C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoksy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl eller Het<sup>2</sup>,  
R<sup>4</sup> er en piperazin-1-ylsulfonylgruppe med en substituent  
5 R<sup>10</sup> ved 4-posisjonen i piperazinyllgruppen;  
R<sup>5</sup> og R<sup>6</sup> sammen med nitrogenatomet som de er bundet til, danner de en azetidinyll-, pyrrolidinyll-, piperidinyll- eller morfolinyllgruppe;  
R<sup>9</sup> er C<sub>1</sub> til C<sub>4</sub>alkyl;  
10 R<sup>10</sup> er C<sub>1</sub> til C<sub>4</sub>alkyl;  
R<sup>11</sup> er C<sub>1</sub> til C<sub>4</sub>alkyl eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksy;  
R<sup>12</sup> er C<sub>1</sub> til C<sub>4</sub>alkyl,  
Het<sup>1</sup> er pyrazol eller azetidin;  
Het<sup>2</sup> er tetrahydrofuran eller tiazol;  
15 Het<sup>3</sup> er piperidin, pyridin, pyrazin, pyrimidin, benzoksazol eller tetrahydropyran; og  
hvori enhver av nevnte heterocykliske grupper Het<sup>1</sup>, Het<sup>2</sup> eller Het<sup>3</sup> kan være eventuelt substituert med en eller flere substituenten valgt fra halogen, CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup> eller  
20 SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvori R<sup>1</sup> er substituert med;

en eller flere substituenten valgt fra:

25 C<sub>3</sub> til C<sub>4</sub> cykloalkyl;  
R<sup>13</sup> er OR<sup>3</sup>;  
R<sup>3</sup> er C<sub>1</sub> til C<sub>6</sub>alkyl eventuelt substituert med en eller to substituenten valgt fra C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoksy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl.

30 3. Forbindelse ifølge krav 2, hvori R<sup>1</sup> er C<sub>1</sub> til C<sub>6</sub>-alkyl, hvori nevnte alkyl kan være forgrenet eller rettkjedet, eller R<sup>1</sup> er C<sub>3</sub> til C<sub>6</sub>cykloalkyl, og hvori, når R<sup>1</sup> er C<sub>1</sub> til C<sub>3</sub> alkyl, nevnte alkylgruppe er substituert med; og hvori, når R<sup>1</sup> er C<sub>4</sub> til C<sub>6</sub>alkyl er nevnte  
35 alkyl- eller cykloalkylgruppe eventuelt substituert med;

en eller flere substituentvelges fra:

hydroksy;

C<sub>1</sub> til C<sub>2</sub>alkoksy; eller

C<sub>3</sub> til C<sub>5</sub>cykloalkyl;

- 5 NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>7</sup>COR<sup>11</sup> eller COR<sup>11</sup> hvori R<sup>7</sup> og R<sup>8</sup> er hver uavhengig valgt fra H, C<sub>1</sub> til C<sub>4</sub>alkyl eller CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, hvori R<sup>9</sup> og R<sup>11</sup> er som tidligere definert heri;

en Het<sup>1</sup>-gruppe som er pyrazol eller azetidin;

en Het<sup>3</sup>-gruppe som er piperidin, pyridin, pyrazin,

- 10 pyrimidin, benzoksazol eller tetrahydropyran;

R<sup>2</sup> er C<sub>1</sub> til C<sub>6</sub>alkyl;

R<sup>13</sup> er OR<sup>3</sup>;

R<sup>3</sup> er metyl, etyl, *n*-propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, *i*-butyl eller *t*-butylalkyl eventuelt

- 15 substituert med en eller to substituenten valgt fra metoksy, etoksy, benzyloksy, furan-3-yl, tetrahydrofuran-2-ylmetyl, tetrahydrofuran-3-ylmetyl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl;

R<sup>4</sup> er en piperazin-1-ylsulfonylgruppe med en substituent, R<sup>10</sup> ved 4-posisjonen i piperazinygruppen;

- 20 R<sup>10</sup> er C<sub>1</sub> til C<sub>3</sub>alkyl.

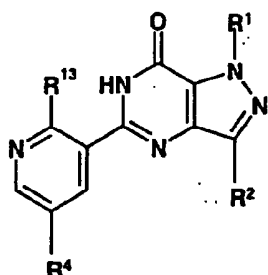
4. Forbindelse ifølge krav 3, hvori R<sup>1</sup> er -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-cykloalkyl hvori *n* er 0, 1, 2 eller 3; eller R<sup>1</sup> er metyl,

- 25 etyl, *iso*-propyl eller *n*-propyl substituert med en eller flere C<sub>1</sub> til C<sub>4</sub>alkoksy substituenten hvori nevnte alkoksy substituent kan være direkte bundet til ethvert C-atom innen etyl-, *iso*-propyl- eller *n*-propylgruppene; eller R<sup>1</sup> er en C<sub>4</sub>alkylgruppe valgt fra *i*-, *n*-, *sec*- eller *t*-butyl,

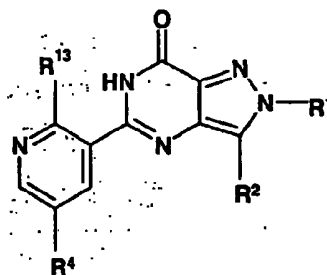
- 30 eventuelt substituert med en eller flere substituenten valgt fra C<sub>1</sub> til C<sub>4</sub>alkoksy, eller C<sub>3</sub> til C<sub>4</sub>cykloalkyl; R<sup>2</sup> er C<sub>1</sub> til C<sub>4</sub>alkyl; R<sup>13</sup> er OR<sup>3</sup> hvori R<sup>3</sup> er C<sub>1</sub> til C<sub>4</sub>alkyl eventuelt substituert med en eller to C<sub>1</sub> til C<sub>4</sub>-alkoksy substituenten, R<sup>4</sup> er en piperazin-1-

- 35 ylsulfonylgruppe med en eneste substituent R<sup>10</sup> ved 4-positionen i piperazinygruppen og hvori R<sup>10</sup> er metyl eller etyl.

5. Forbindelse ifølge krav 4 med den generelle formel (IA) eller (IB):



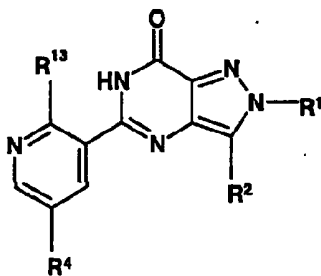
(IA)



(IB)

hvor  $R^1$  er  $-(CH_2)_n(C_3-C_4)$ cykloalkyl hvori  $n$  er 1 eller 2;  
 5 eller  $R^1$  er  $-(CH_2)_n(C_3-C_5)$ cykloalkyl hvori  $n$  er 0; eller  $R^1$   
 er  $-(CH_2)_n(C_5)$ cykloalkyl hvori  $n$  er 1; eller  $R^1$  er metyl,  
 etyl, *i*-propyl eller *n*-propyl substitueret med metoksy,  
 etoksy, *n*-propoksy eller *i*-propoksy, hvori nevnte  
 alkoxysubstituent kan være direkte bundet til ethvert C-  
 10 atom innen etyl-, *iso*-propyl- eller *n*-propylgruppene;  
 eller  $R^1$  er *i*-, *n*-, *sec*-, eller *t*-butyl;  $R^2$  er  $C_2$  til  $C_4$ -  
 alkyl;  $R^{13}$  er  $OR^3$ , hvori  $R^3$ alkylgruppen er metyl, etyl, *n*-  
 propyl, *i*-propyl, *i*-butyl, *n*-butyl, *sec*-butyl eller *t*-  
 butyl eventuelt substitueret med en eller to metoksy,  
 15 etoksy, *n*-propoksy eller *i*-propoksysubstituent; og  $R^4$   
 er en 4-metyl- eller 4-etyl-piperazin-1-ylsulfonylgruppe.

6. Forbindelse ifølge krav 5 med den generelle formel (IB):



(IB)

hvori  $R^1$  er  $-(CH_2)_n(C_3-C_4)$ cykloalkyl, hvori  $n$  er 1 eller  
 2; eller  $R^1$  er  $-(CH_2)_n(C_3-C_5)$ cykloalkyl hvori  $n$  er 0;  
 eller  $R^1$  er  $-(CH_2)_n(C_5)$ cykloalkyl hvori  $n$  er 1; eller  $R^1$   
 er metyl, etyl, *i*-propyl eller *n*-propyl substituert med  
 5 metoksy, etoksy, *n*-propoksy eller *i*-propoksy, hvori  
 nevnte alkoksystituert kan være direkte bundet til  
 ethvert C-atom innen etyl-, *iso*-propyl- eller *n*-propyl-  
 gruppene; eller  $R^1$  er *i*-, *n*-, *sec*- eller *t*-butyl;  $R^2$  er  
 $C_2$  til  $C_4$ alkyl;  $R^{13}$  er  $OR^3$  hvori  $R^3$ alkylgruppen er metyl,  
 10 etyl, *n*-propyl, *i*-propyl, *i*-butyl, *n*-butyl, *sec*-butyl  
 eller *t*-butyl, eventuelt substituert med en eller to  
 metoksy, etoksy, *n*-propoksy eller *i*-propoksysubstitu-  
 enter; og  $R^4$  er en 4-metyl eller 4-etyl piperazin-1-yl-  
 sulfonylgruppe.

15 7. Forbindelse ifølge et av kravene 1 til 4 valgt fra:

- 5-[2-Etoksy-5-(4-metyl piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-  
 2-[2-metoksyetyl]-3-*n*-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo-  
 [4,3-*d*]pyrimidin-7-on,  
 5-[2-Etoksy-5-(4-metyl piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-  
 20 3-etyl-2-[2-metoksyetyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo-  
 [4,3-*d*]pyrimidin-7-on,  
 5-[2-Etoksy-5-(4-etyl piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-  
 2-[2-metoksyetyl]-3-*n*-propyl-2,6-dihydro-7H-  
 pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-on,  
 25 2-(*sec*-butyl)-5-[2-etoksy-5-(4-etyl piperazin-1-  
 ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-  
 pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-on,  
 2-(*iso*-butyl)-5-[2-etoksy-5-(4-etyl piperazin-1-  
 ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-  
 30 pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-on,  
 2-(Cyklopropylmetyl)-5-[2-etoksy-5-(4-etyl piperazin-1-  
 ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-  
 pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-on,  
 2-(Cyklobutylmetyl)-5-[2-etoksy-5-(4-etyl piperazin-1-  
 35 ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-  
 pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-on,

- 5-[2-Etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-  
3-etyl-2-[2-metoksyetyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo-  
[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 5-[2-Etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-  
3-etyl-2-[2-metoksy-1-metyletyl]-2,6-dihydro-7H-  
5 pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 5-[2-Etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-  
yl]-3-etyl-2-[2-(metylamino)etyl]-2,6-dihydro-7H-  
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 10 2-(2-Dimetylaminoetyl)-5-[2-etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-  
ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-  
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 5-[2-Etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-  
3-etyl-2-(1-metylazetidin-3-yl)-2,6-dihydro-7H-  
15 pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 5-[2-n-butoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-  
yl]-2-dimety[aminoetyl-3-etyl-2,6-dihydro-7H-  
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 5-[2-Etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-  
3-etyl-2-(1-etylazetidin-3-yl)-2,6-dihydro-7H-  
20 pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 2-(2-[Acetyl(metyl)amino]etyl)-5-[5-(4-etylpiperazin-1-  
ylsulfonyl)-2-n-propoksy-pyridin-3-yl]-3-etyl-2,6-  
dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 25 2-(1-Acetylazetidin-3-yl)-5-[2-n-butoksy-5-(4-etyl-  
piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2,6-  
dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 5-[2-iso-butoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-  
3-yl]-2-(2-metoksyetyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-  
30 pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 5-[2-n-butoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-  
yl]-3-etyl-2-(2-metoksyetyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo-  
[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 3-Etyl-5-[5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-metoksy-  
etoksy)pyridin-3-yl]-2-(2-metoksyetyl)-2,6-dihydro-  
35 7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,

- 5-[2-*n*-butoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2-(1-metylazetidin-3-yl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-on,
- 5-[2-*n*-butoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2-(1-etylazetidin-3-yl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-on,
- 5-[2-Benzyloksi-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2-(1-etylazetidin-3-yl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-on,
- 5-[2-*iso*-butoksy-5-(4-metylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2-(2-metoksyetanol)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-on,
- 3-Etyl-5-[5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-*n*-propoksy-pyridin-3-yl]-2-(2-metoksyetyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-on,
- 5-[2-*n*-butoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2-(2-metoksyetanol)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-on,
- 3-Etyl-5-[5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-*iso*-propoksy-pyridin-3-yl]-2-(2-metoksyetyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-on,
- 5-[(*S*)-2-*sec*-butoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2-(2-metoksyetanol)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-on,
- 5-[(*R*)-2-*sec*-butoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2-(2-metoksyetanol)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-on,
- 3-Etyl-5-[5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-[(pyridin-2-yl)metyl]pyridin-3-yl]-2-(2-metoksyetyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-on,
- 2-*sec*-butyl-3-etyl-5-[5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-metoksyetoksi)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-on,
- 2-Cyklobutylmetyl-3-etyl-5-[5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-metoksyetoksi)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-on,



- 3-Etyl-5-[5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(S)-(2-metoksy-1-metyletoksy)pyridin-3-yl]-2-(2-metoksy-etyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 3-Etyl-5-[5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(R)-(2-metoksy-1-metyletoksy)pyridin-3-yl]-2-(2-metoksy-etyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 5 5-[5-(4-Etylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(S)-(2-metoksy-1-metyletoksy)pyridin-3-yl]-2-(2-metoksyetyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 10 5-[5-(4-Etylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(R)-(2-metoksy-1-metyletoksy)pyridin-3-yl]-2-(2-metoksyetyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 5-[2-Etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2-(2-hydroksyetyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo-
- 15 [4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 2-(2-Dimetylaminoetyl)-5-[2-etoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 2-iso-butyl-3-etyl-5-[2-(2-metoksyetoksy)-5-(4-metylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 20 2-iso-butyl-3-etyl-5-[5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-metoksyetoksy)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 25 2-Cyklobutylmetyl-3-etyl-5-[2-(2-metoksyetoksy)-5-(4-metylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 5-[2-n-butoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-[2-(dimetylamino)-2-oksoetyl]-3-etyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 30 5-[2-n-butoksy-5-(4-etylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2-(2-[metyl(metylsulfonyl)amino]etyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 2-Cyklobutylpropylmetyl-3-etyl-5-[2-(2-metoksyetoksy)-5-(4-metylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 35

2-*n*-butyl-3-etyl-5-[2-(2-metoksyetoksy)-5-(4-metyl-  
 piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-  
 pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 5-[2-*n*-butoksy-5-(4-metyl piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-  
 5 3-yl]-3,etyl-2-, (2-metoksyetyl)-2,6-dihydro-7H-  
 pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 2-(2-Etoksyetyl)-3-etyl-5-[5-(4-etyl piperazin-1-yl-  
 sulfonyl)-2-(2-metoksyetoksy)pyridin-3-yl]-2,6-  
 dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 10 5-[2-Etoksy-5-(4-etyl piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-  
 yl]-3-etyl-2-(3-metoksypropyl)-2,6-dihydro-7H-  
 pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 5-[2-Etoksy-5-(4-etyl piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-  
 yl]-3-etyl-2-(S)-(2-metoksypropyl)-2,6-dihydro-7H-  
 15 pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 5-[2-Etoksy-5-(4-etyl piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-  
 yl]-3-etyl-2-(R)-(2-metoksypropyl)-2,6-dihydro-7H-  
 pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 2-(S)-*sec*-butyl-3-etyl-5-[5-(4-etyl piperazin-1-  
 20 ylsulfonyl)-2-(2-metoksyetoksy)pyridin-3-yl]-2,6-  
 dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 5-[2-Etoksy-5-(4-etyl piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-  
 yl]-3-etyl-1-(2-metoksyetyl)-1,6-dihydro-7H-  
 pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on eller  
 25 2-(R)-*sec*-butyl-3-etyl-5-[5-(4-etyl piperazin-1-yl-  
 sulfonyl)-2-(2-metoksyetoksy)pyridin-3-yl]-2,6-  
 dihydro-7H-pyrazolo[4,37d]pyrimidin-7-on  
 og farmasøytisk akseptable salter eller polymorfer derav.

8. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse  
 30 med formel (I), (IA) eller (IB) som definert i et av  
 kravene 1 til 7, eller et farmasøytisk akseptabelt salt  
 eller en polymorf derav; eller et farmasøytisk akseptabelt  
 solvat eller medisinførløper derav ifølge ethvert av de  
 foregående krav, sammen med et farmasøytisk akseptabelt  
 35 fortynningsmiddel eller en bærer.

9. Veterinærmedisinsk formulering omfattende en forbindelse med formel (I), (IA) eller (IB) som definert i et av kravene 1 til 7, eller et veterinærmedisinsk akseptabelt salt eller en polymorf derivat, eller et veterinærmedisinsk akseptabelt solvat eller medisinførløper derivat ifølge ethvert av de foregående krav, sammen med et veterinærmedisinsk akseptabelt fortykningsmiddel eller en bærer.
10. Forbindelse med formel (I), (IA) eller (IB), eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en polymorf derivat, eller et farmasøytisk akseptabelt solvat eller en medisinførløper derivat ifølge enhvert av kravene 1 til 7, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 8 inneholdende hva som helst av det ovenstående, for anvendelse som et medikament for mennesker.
11. Forbindelse med formel (I), (IA) eller (IB), eller et veterinærmedisinsk akseptabelt salt eller en polymorf derivat, eller et veterinærmedisinsk akseptabelt solvat eller pro-medikament derivat ifølge et av kravene 1 to 7, eller en veterinærmedisinsk formulering ifølge krav 9 inneholdende hva som helst av det ovenstående, for anvendelse som et medikament for dyr.
12. Anvendelse av en forbindelse med formel (I), (IA) eller (IB), eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en polymorf derivat, eller et farmasøytisk akseptabelt solvat eller medisinførløper derivat ifølge et av kravene 1 til 7, ved fremstilling av et medikament for mennesker for helbredende eller profylaktisk behandling av en medisinsk tilstand hvor en cGSMP PDE5-inhibitor er nødvendig.
13. Anvendelse av en forbindelse med formel (I), (IA) eller (IB), eller et veterinærmedisinsk akseptabelt salt eller en polymorf derivat, eller et veterinærmedisinsk akseptabelt solvat eller en medisinførløper derivat ifølge et av kravene 1 til 7, ved fremstilling av et medikament for dyr for helbredende, palliativ eller profylaktisk

behandling av en medisinsk tilstand hvor en cGSMP PDE5-inhibitor er nødvendig.

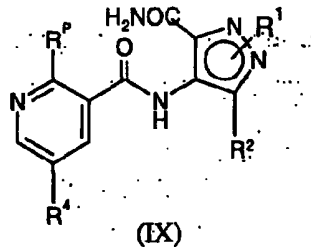
14. Anvendelse av en forbindelse med formel (I), (IA) eller (IB), eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en polymorf derav, eller et farmasøytisk akseptabelt solvat eller medisinforløper derav, ifølge ethvert av kravene 1 til 7, ved fremstilling av et medikament for mennesker for helbredende, palliativ eller profylaktisk behandling av mannlig erektil dysfunksjon, (MED), impotens, kvinnelig seksuell dysfunksjon (FSD), klitoral dysfunksjon, kvinnelig hypoaktiv kjønnsdriftsforstyrrelse, kvinnelig seksuell opphisselsesforstyrrelse, kvinnelig seksuell smerteforstyrrelse eller kvinnelig seksuell orgasmisk dysfunksjon (FSOD).

15. Anvendelse av en forbindelse med formel (I), (IA) eller (IB), eller et veterinærmedisinsk akseptabelt salt eller en polymorf derav, eller et veterinærmedisinsk akseptabelt solvat eller pro-medisin derav ifølge et av kravene 1 til 7, ved fremstilling av et medikament for dyr ved helbredende, palliative eller profylaktisk behandling av hannlig, erektil dysfunksjon, (MED), impotens, hunnlig seksuell dysfunksjon (FSD), klitoral dysfunksjon, hunnlig hypoaktiv kjønnsdriftsforstyrrelse, hunnlig, seksuell opphisselsesforstyrrelse, hunnlig seksuell smerteforstyrrelse eller hunnlig seksuell orgasmisk dysfunksjon (FSOD).

16. Anvendelse av en forbindelse med den generelle formel (I), (IA) eller (IB), eller et farmasøytisk eller veterinærmedisinsk akseptabelt salt eller en polymorf derav, eller et farmasøytisk eller veterinærmedisinsk akseptabelt solvat eller en medisinforløper derav ifølge et av kravene 1 til 7, ved fremstilling av en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 8, eller et veterinærmedisinsk formulering ifølge krav 9, for behandling eller forebygging av en medisinsk tilstand, hvor en cGSMP PDE5-inhibitor er nødvendig, i et pattedyr (inklusive et menneske).

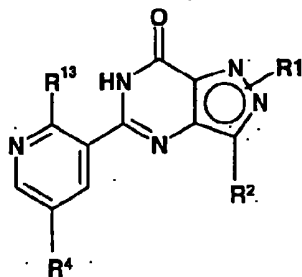
17. Anvendelse av en forbindelse med den generelle formel (I), (IA) eller (IB), eller et farmasøytisk eller veterinærmedisinsk akseptabelt salt eller en polymorf derav, eller et farmasøytisk eller veterinærmedisinsk akseptabelt solvat eller medisinforløper derav ifølge et av kravene 1 til 7, ved fremstilling av en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 8, eller et veterinærmedisinsk formulering ifølge krav 9, for behandling eller forebyggelse av mannlig erektil dysfunksjon (MED), impotens, kvinnelig seksuell dysfunksjon (FSD), klitoral dysfunksjon, kvinnelig hypoaktiv kjønnsdriftsforstyrrelse, kvinnelig seksuell opphisselsesforstyrrelse, kvinnelig seksuell smerteforstyrrelse eller kvinnelig seksuell orgasmisk dysfunksjon (FSOD) i et pattedyr (inklusive et menneske).

18. Forbindelse med formel (IX):



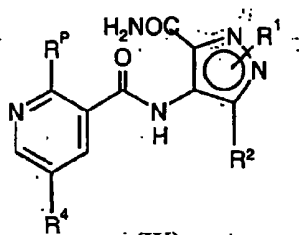
hvor  $R^p$  er  $R^{13}$  som definert i krav 1, eller  $R^p$  er X som er en avgående gruppe.

19. Fremgangsmåte ved fremstilling av en forbindelse med formel (I,):



(I)

hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{13}$  og  $R^4$  er som definert i krav 1, karakterisert ved at fremgangsmåten omfatter cyclisering av en forbindelse med formel (IX):



(IX)

5

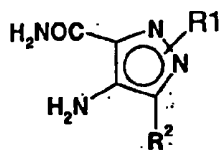
hvor  $R^p$  er  $R^{13}$ , eller  $R^p$  er X som er en avgående gruppe, og  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  og  $R^{13}$  er som definert i krav 1, hvori nevnte cycliseringsreaksjon eventuelt etterfølges av dannelse av et farmasøytisk eller veterinærmedisinsk akseptabelt salt av det ønskede produkt eller et farmasøytisk eller veterinærmedisinsk akseptabelt solvat eller en medisinforløper av det ønskede produkt.

20. Fremgangsmåte ifølge krav 19, karakterisert ved at cycliseringsreaksjonen er basemediert, under anvendelse av et alkalimetallsalt av en sterisk hindret alkohol eller amin.

21. Fremgangsmåte ved fremstilling av forbindelser med den generelle formel (IX) karakterisert ved at den utføres via

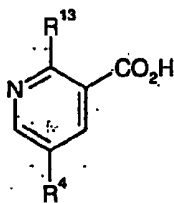
20

en koblingsreaksjon mellom forbindelser med den generelle formel (VII);



(VII)

hvor R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> er som definert for forbindelser med formel (I) i krav 1 og forbindelser med formel (X):

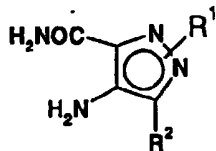


(X)

hvor R<sup>13</sup> og R<sup>4</sup> er som tidligere definert for formel (I) i krav 1.

22. Fremgangsmåte ifølge krav 21, karakterisert ved at koblingsreaksjonen utføres under anvendelse av konvensjonelle teknikker for dannelselse av amidbindinger.

23. Forbindelser med den generelle formel (VII);



(VII)

hvor  $R^1$  og  $R^2$  er som defineret for forbindelser med formel (I) i krav 1.

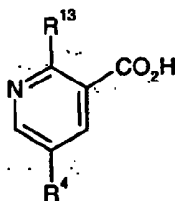
24. Forbindelser med den generelle formel (VIIB)



(VIIB)

5 hvor  $R^1$  er metoksyetyl og  $R^2$  er etyl.

25. Forbindelser med den generelle formel (X):

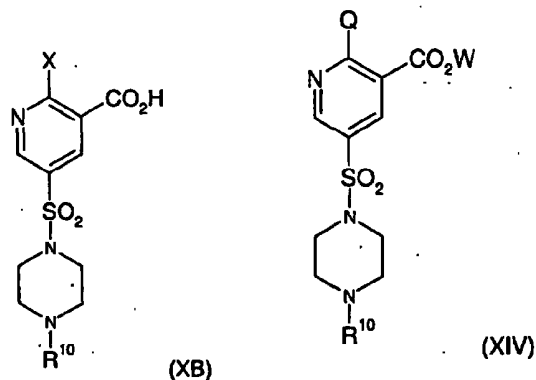


(X)

hvor  $R^{13}$  er  $OR^3$ , og hvor  $R^3$  er etyl, og hvor  $R^4$  er etylpiperazin-1-ylsulfonyl.

10 26. Fremgangsmåte ved fremstilling af en forbindelse med formel (XB), eller et salt derav, fra en forbindelse med formel (XIV):





(a) for en forbindelse formel (XB), hvori X er arylsulfonyloksy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylsulfonyloksy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-perfluoralkylsulfonyloksy, aryloksy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-perfluoralkanoyloksy, Cl-C<sub>4</sub>alkanoyloksy, kvaternærammonium-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylsulfonyloksy eller halogensulfonyloksy, karakteriseret ved at fremgangsmåten omfatter å omsette en forbindelse med formel (XIV), hvori Q og W er OH, i nærvær av et passende sulfonylerende, arylerende eller acylerende middel av X;

(b) for en forbindelse med formel (XB), hvori X er Cl, omfattende å omsette en forbindelse med formel (XIV), hvori Q er Cl, og W er P, og P er en beskyttende gruppe, med et avbeskyttende middel;

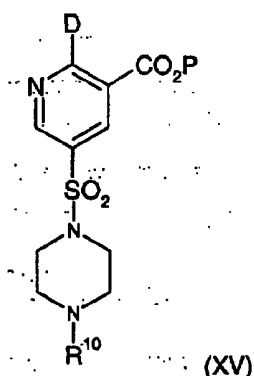
(c) for en forbindelse med formel (XB), hvori X er diazonium, omfattende å omsette en forbindelse med formel (XIV), hvori Q er NH<sub>2</sub>, W er OH, med salpetersyrling;

(d) for en forbindelse med formel (XB), hvori X er (diarylsulfonyl)amino, omfattende å omsette en forbindelse med formel (XIV), hvori Q=NH<sub>2</sub> og W=OH, i nærvær av et passende sulfonylerende middel for X;

(e) for en forbindelse med formel (XB), hvori X er OR<sup>3</sup>, hvori OR<sup>3</sup> er en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoksygruppe, omfattende å omsette en forbindelse med formel (XIV), hvori W er P, hvor P er en

beskyttende gruppe, og Q er en primær eller sekundær C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoksygruppe, med et avblokkerende middel.

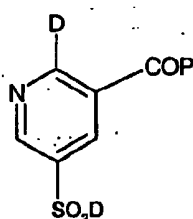
27. Fremgangsmåte ved fremstilling av forbindelser med formel (XIV) som vist i krav 26 fra forbindelser med formel (XV):



hvor D er Cl eller Br, og P er en beskyttende gruppe, karakterisert ved at fremgangsmåten omfatter de følgende trinn:

- 10 (a) hvori for forbindelser av forbindelse (XIV), hvori Q er OH, og W er OH, omfattende å omsette en forbindelse med formel (XV) med et hydrolyserende middel og eventuelt et ytterligere avblokkerende middel hvor P ikke avblokkeres av det hydrolyserende middel;
- 15 (b) hvori for forbindelser med formel (XIV), hvori Q er NH<sub>2</sub>, og W er OH, omfattende å omsette en forbindelse med formel (XV) med et ammoniurerende middel for å danne en intermediær forbindelse med formel (XIV), hvori Q er NH<sub>2</sub>, og W er P (en beskyttende gruppe), og det nevnte reagerende mellomprodukt (XIV) med et avbeskyttende middel; og
- 20 (c) hvori for forbindelser med forbindelse (XIV), hvori Q er OR<sup>3</sup> som er et C<sub>1</sub>-6alkoksy, og W er P, omfattende å omsette en forbindelse med formel (XV) i nærvær av OR<sup>3</sup>.

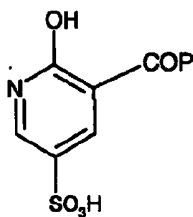
28. Fremgangsmåte ved fremstilling av en forbindelse med formel (XV) ifølge krav 27, karakterisert ved at fremgangsmåten omfatter å omsette forbindelser med formel (XVI) i nærvær av N-R<sup>10</sup>-piperazin-1-ylsulfonfyl, hvori R<sup>10</sup> er som definert i krav 1:



(XVI)

hvori D og P er som definert i krav 27.

29. Fremgangsmåte ved fremstilling av en forbindelse med formel (XVI) ifølge krav 28, karakterisert ved at den omfatter å omsette en forbindelse med formel (XX) med et klorerende eller bromerende middel:

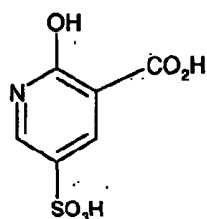


(XX)

15 hvori P er som definert i krav 27.

30. Fremgangsmåte ifølge krav 29 ved fremstilling av en forbindelse med formel (XX), karakterisert ved at den omfatter å omsette en forbindelse med formel (XVII) i nærvær av et

middel som vil danne en beskyttende gruppe (P) på karboksylsyren:

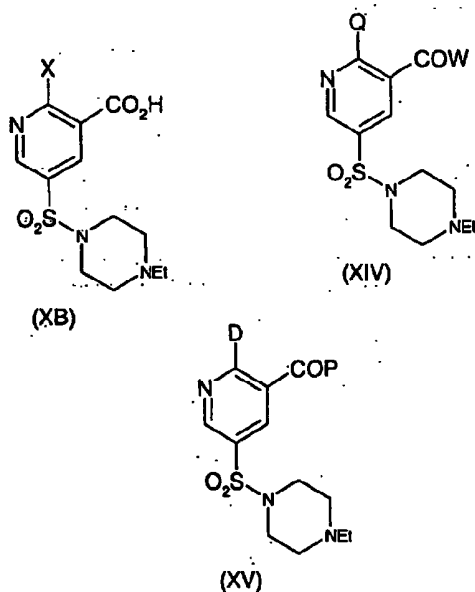


(XVII)

31. Fremgangsmåte ifølge krav 30 for fremstilling av en  
5 forbindelse med formel (XVII),  
karakterisert ved at den omfatter å  
omsette 2-hydroksynikotinsyre eller et salt derav i nærvær  
av SO<sub>3</sub> i et løsningsmiddel.

32. Fremgangsmåte ifølge krav 31,  
10 karakterisert ved at SO<sub>3</sub> er i et  
organisk løsningsmiddel, et aprotisk løsningsmiddel, en  
mineralsyre eller en flytende karboksylsyre.

33. Fremgangsmåte ifølge ethvert av kravene 26 til 32,  
15 karakterisert ved at forbindelsene med  
formlene (XB) (XIV) og (XV) er henholdsvis:

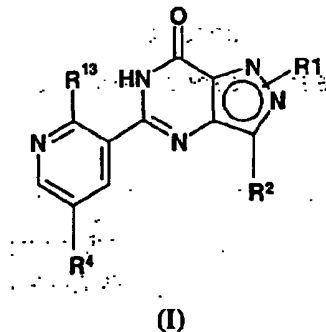


hvor X er en  $C_1-6$ alkoksygruppe, Q og W er som defineret i kravene 26 og 27, og forbindelsene (XB) og (XIV) dannes ifølge fremgangsmåtene i krav 26(e) henholdsvis krav 27(c), og forbindelse (XV) dannes ifølge fremgangsmåten i krav 28 ved omsetning av en forbindelse (XVI) med N-etylperazin eller et salt derav

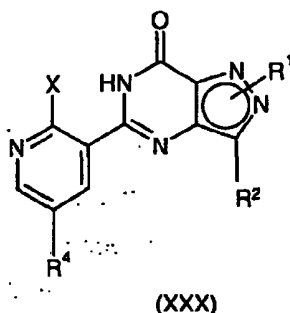
34. Fremgangsmåte ifølge krav 33, karakterisert ved at X er OEt, og forbindelsen (XB) dannes ved omsetning av forbindelse (XIV) med et avbeskyttende middel, og forbindelse (XIV) dannes ved omsetning av forbindelse (XV) i nærvær av OEt.

35. Fremgangsmåte ifølge kravene 33 eller 34, karakterisert ved at forbindelsen (XX) dannes ved å omsette forbindelse (XVII) eller et salt derav med etanol for å danne en beskyttende gruppe, OEt.

36. Fremgangsmåte ved fremstilling av en forbindelse med formel (I):

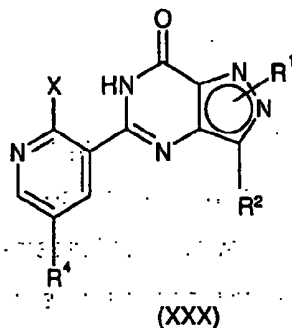


hvor  $R^1$ ,  $R^2$  og  $R^4$  er som definert i krav 1, og  $R^{13}$  er  $OR^3$  som definert i krav 1, karakterisert ved at fremgangsmåten omfatter omdannelse av en forbindelse med formel (XXX);



hvor  $X$  er en avgående gruppe og  $R^1$ ,  $R^2$  og  $R^4$  er som definert i krav 1, og hvori nevnte omdannelsesreaksjon eventuelt etterfølges av dannelselse av et farmasøytisk eller veterinærmedisinsk akseptabelt salt av det ønskede produkt eller et farmasøytisk eller veterinærmedisinsk akseptabelt solvat eller en medisinforløper av det ønskede produkt.

37. Forbindelse med den generelle formel (XXX):

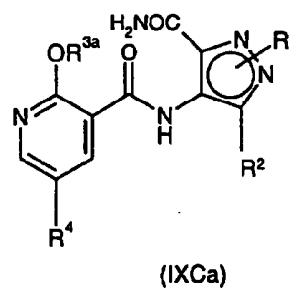
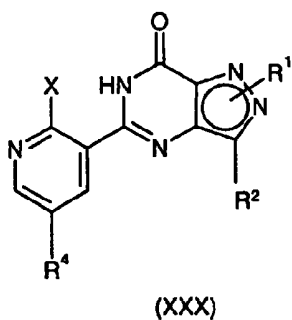


hvor  $R^1$ ,  $R^2$  og  $R^4$  er som definert i krav 1, og hvor  $X$  er en avgående gruppe:

38. Fremgangsmåte ved fremstilling av en forbindelse med den generelle formel (I) fra en forbindelse med den generelle formel (IXB)

karakterisert ved at fremgangsmåten utføres via:

- i) cyklisering (IXB til XXX) etterfulgt av utbytning (XXX til I);
- ii) cyklisering (IXCa til XXX) etterfulgt av utbytning (XXX til I);
- iii) utbytning (IXB til IXC) etterfulgt av cyklisering (IXC til I);
- iv) utbytning (IXCa til IXC) etterfulgt av cyklisering (IXC til I), hvor forbindelsene (XXX) og (IXCa) har de generelle formler:



5 hvori  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  og X er som definert tidligere heri, og  $OR^{3a}$  er en alkoksygruppe som er forskjellig fra og kan utbyttes med den ønskede  $OR^3$ gruppe på sluttforbindelsene med den generelle formel (I), og hvori  $R^{3a}$  velges fra  $C_1$  til  $C_6$ alkyl som eventuelt er substituert; eller

v) direkte cyclisering av (IXB) til (I).