



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 16 615 T2 2005.12.22**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 220 856 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 16 615.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/IB00/01457**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 966 347.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/027113**

(86) PCT-Anmeldetag: **11.10.2000**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **19.04.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **10.07.2002**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **08.12.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **22.12.2005**

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: **C07D 487/04**

**A61K 31/519, A61P 15/10, C07D 401/12,  
C07D 231/38, C07D 213/80**

(30) Unionspriorität:

<b>9924063</b>	<b>11.10.1999</b>	<b>GB</b>
<b>0018656</b>	<b>28.07.2000</b>	<b>GB</b>

(73) Patentinhaber:

**Pfizer Inc., New York, N.Y., US**

(74) Vertreter:

**Krohn, S., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Ass., 79108  
Freiburg**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**BUNNAGE, Mark Edward, Sandwich, Kent CT13  
9NJ, GB; DEVRIES, Keith Michael, Groton, US;  
HARRIS, Laurence James, Sandwich, Kent CT13  
9NJ, GB; LEVETT, Philip Charles, Sandwich, Kent  
CT13 9NJ, GB; MATHIAS, John Paul, Sandwich,  
Kent CT13 9NJ, GB; NEGRI, Joanna Teresa,  
Groton, US; STREET, Stephen Derek Albert,  
Sandwich, Kent CT13 9NJ, GB; WOOD, Albert  
Shaw, Sandwich, Kent CT13 9NJ, GB**

(54) Bezeichnung: **PYRAZOLO[4,3-D]PYRIMIDINDERIVATE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

## Beschreibung

**[0001]** Diese Erfindung bezieht sich auf eine Serie von Pyrazolo[4,3]pyrimidin-7-onen, welche zyklische Guanosin 3',5'-monophosphat-phosphodiesterasen (cGMP PGEs) inhibieren. Genauer gesagt sind die Verbindungen dieser Erfindung potente und selektive Inhibitoren des Typs 5 der zyklischen Guanosin 3',5'-monophosphatphosphodiesterasen (cGMP PGEs) und besitzen daher eine Vielfalt nützlicher Eigenschaften auf therapeutischem Gebiet.

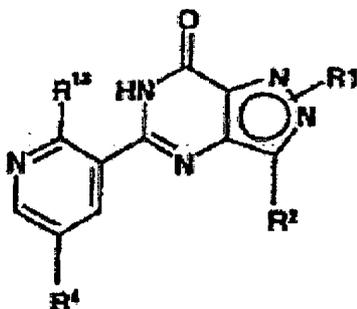
**[0002]** Die Verbindungen der Erfindung sind wertvoll für die kurative oder prophylaktische Behandlung sexueller Funktionsstörungen von Säugern. Insbesondere sind die Verbindungen wertvoll bei der Behandlung von sexuellen Dysfunktionen von Säugern, wie die männliche erektile Dysfunktion (MED), Impotenz, weibliche sexuelle Dysfunktion (FSD), klitorale Dysfunktion, hypoaktive Funktionsstörungen der weiblichen Libido, Funktionsstörungen der weiblichen sexuellen Erregbarkeit, weibliche Funktionsstörungen mit sexuellen Schmerzempfindungen oder weibliche sexuelle Dysfunktion beim Orgasmus (FSOD) ebenso wie sexuelle Dysfunktionen, die auf Verletzungen der Wirbelsäule beruhen oder sexuelle Dysfunktionen die durch einen selektiven Serotonin-Wiederaufnahme Inhibitor (SSRI) induziert sind, die aber selbstverständlich auch für die Behandlung anderer medizinischen Umstände nützlich sein werden, für die ein potenter und selektiver cGMP PDE5 Inhibitor indiziert ist. Solche Bedingungen schließen zu frühzeitige Arbeitsbedingungen, Dyenenorrhoe, gutartige Prostatahyperplasie (BPH), Ureterobstruktion, Inkontinenz, stabile und instabile Variante der (Prinz Metall) Angina, Bluthochdruck, pulmonalen Bluthochdruck, chronische Erkrankungen mit Obstruktion der Lunge, koronare Arterienerkrankungen, Herzinfarkt, Atherosklerose, Bedingungen einer reduzierten Durchgängigkeit der Blutgefäße (vessel patency), zum Beispiel Zustand nach percutaner coronarer Transluminalangioplastie (post-PTCA), periphere Gefäßerkrankungen, Schlaganfall, nitratinduzierte Toleranz, Bronchitis, allergisches Asthma, chronisches Asthma allergische Rhinitis, Krankheiten und Zustände am Auge wie zum Beispiel Glaukom, optische Neuropathie, Degeneration der Macula, erhöhten Augeninnendruck, retinale oder arterielle Okklusion und Krankheiten die durch Behinderung der Darmtätigkeit, zum Beispiel das Syndrom der Überreizbarkeit des Darms (IBS).

**[0003]** Weitere medizinische Zustände für die eine potente und selektive Behandlung mit einem cGMP PDE5 Inhibitor indiziert ist, und für welche die Behandlung mit Verbindungen der vorliegende Erfindung hilfreich sein kann, schließen Praeclampsie, Kawasakis Syndrom, Nitrattoleranz, multiple Sklerose, diabetische Nephropathie, Neuropathie, einschließlich autonomer und peripherer Neuropathie und insbesondere diabetische Neuropathie und deren Symptome, wie zum Beispiel Gastroparese, periphere diabetische Neuropathie, die Alzheimer'sche Erkrankung, akuten Atemstillstand, Psoriasis, Hautnekrose, Krebs, Metastasen, Haarlosigkeit, „Nussknacker-Oesophagus“, Analfissuren, Haemorrhoiden, hypoxische Gefäßverengung, ebenso wie die Stabilisierung des Blutdrucks während der Hämodialyse ein.

**[0004]** Besonders bevorzugte Bedingungen schließen MED und FSD ein.

**[0005]** WO 98/49166 und WO 99/54333 beziehen sich auf Pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, die zyklische Guanosin-3',5'-monophosphat-phosphodiesterasen (cGMP PDEs) inhibieren.

**[0006]** Die Erfindung sieht folglich Verbindungen der Formel (I):



(I)

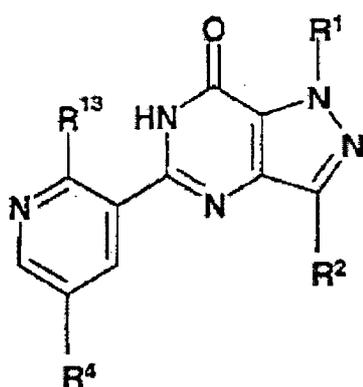
oder ein pharmazeutisch oder veterinär annehmbares Salz derselben, oder ein pharmazeutisch oder veterinär annehmbares Solvat beider Formen vor, wobei R<sup>1</sup> C<sub>1</sub> bis C<sub>6</sub> Alkyl oder C<sub>3</sub> bis C<sub>6</sub> Alkenyl, C<sub>4</sub> bis C<sub>6</sub> Cycloalkenyl, worin besagte Alkylgruppe verzweigt oder geradkettig sein kann und worin wenn R<sup>1</sup> C<sub>1</sub> bis C<sub>3</sub> Alkyl ist, dieses substituiert sein kann,

und worin, wenn R<sup>1</sup> C<sub>4</sub> bis C<sub>6</sub> Alkyl, C<sub>3</sub> bis C<sub>6</sub> Alkenyl oder C<sub>3</sub> bis C<sub>6</sub> Cycloalkyl ist, dieses gewünschtenfalls substituiert sein kann; durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus:

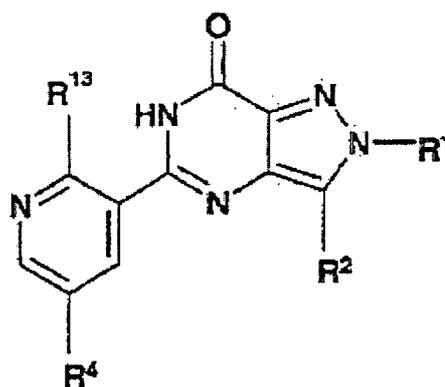
Hydroxy;  
 C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkoxy;  
 C<sub>3</sub> bis C<sub>6</sub> Cycloalkoxy;  
 Phenyl, substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus C<sub>1</sub> bis C<sub>3</sub> Alkyl, C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkoxy, C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Haloalkyl, C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Haloalkoxy, Halo, CN, NO<sub>2</sub>, NHR<sup>11</sup>, NHCOR<sup>12</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>11</sup>, COR<sup>11</sup>, oder CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, worin besagte Haloalkyl- und Haloalkoxygruppen ein oder mehrerer Haloatome enthalten; NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, oder NR<sup>7</sup>COR<sup>11</sup>, worin R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkyl C<sub>3</sub> bis C<sub>4</sub> Alkenyl, CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, oder SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> und worin besagte Alkyl- oder Alkenylgruppen gewünschtenfalls durch C<sub>1</sub> bis Ca Haloalkyl oder C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Haloalkoxy substituiert sind;  
 Het<sup>1</sup>;  
 Het<sup>2</sup> oder Het<sup>3</sup>;  
 Oder R<sup>1</sup> ist Het<sup>4</sup> oder Phenyl, worin besagte Phenylgruppe gewünschtenfalls durch einen oder mehr Substituenten, ausgewählt aus C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkyl, C<sub>3</sub> bis C<sub>4</sub> Alkenyl, C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkoxy, Halo, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NHR<sup>11</sup>, NHCOR<sup>12</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>11</sup>, COR<sup>11</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>;  
 R<sup>2</sup> ist C<sub>1</sub> bis C<sub>6</sub> Alkyl, C<sub>3</sub> bis C<sub>6</sub> Alkenyl oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> (C<sub>3</sub> bis C<sub>6</sub> Cycloalkyl), wobei n 0, 1 oder 2 bedeutet;  
 R<sup>13</sup> ist OR<sup>3</sup> oder NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;  
 R<sup>3</sup> ist C<sub>1</sub> bis C<sub>6</sub> Alkyl optional substituiert mit einem oder 2 Substituenten, ausgewählt aus C<sub>3</sub> bis C<sub>5</sub> Cycloalkyl, Hydroxy, C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkoxy, Benzyloxy, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, Phenyl, Het<sup>1</sup>, Het<sup>2</sup>, Het<sup>3</sup> oder Het<sup>4</sup> wobei die C<sub>1</sub> bis C<sub>6</sub> Alkyl und C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkoxygruppen optional durch Haloalkylgruppen wie CF<sub>3</sub> abgeschlossen sein können und wobei die C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Cycloalkylgruppen optional durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkyl, Hydroxy oder Halo; C<sub>3</sub> bis C<sub>6</sub> Cycloalkyl; Het<sup>1</sup>, Het<sup>2</sup>, Het<sup>3</sup> oder Het<sup>4</sup> substituiert sein können;  
 R<sup>4</sup> ist eine Piperazin-1-ylsulfonylgruppe mit einem Substituenten R<sup>10</sup> in Position 4 der Piperazinylgruppe, bei der besagte Piperazinylgruppe optional mit einer oder zwei C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkylgruppen substituiert ist und optional in der Form seiner 4-N-oxide vorliegt;  
 R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> sind unabhängig voneinander ausgewählt aus H und C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkyl, welche optional substituiert sind mit C<sub>3</sub> bis C<sub>5</sub> Cycloalkyl oder C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkoxy, oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Azetidiny, Pyrrolidiny, Piperidiny oder Morpholinyl-Gruppe bilden;  
 R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> sind jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus H, C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkyl, C<sub>3</sub> bis C<sub>4</sub> Alkenyl, CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> oder SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>;  
 R<sup>9</sup> ist C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkyl, das gewünschtenfalls substituiert ist mit C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Haloalkyl, C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Haloalkoxy oder Phenyl, worin besagte Phenylgruppe gewünschtenfalls substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkyl, gewünschtenfalls substituiert für C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Haloalkyl oder C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Haloalkoxy, C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkoxy, Halo, CN, NO<sub>2</sub>, NHR<sup>11</sup>, NHCOR<sup>12</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>12</sup>, COR<sup>11</sup> oder CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>;  
 R<sup>10</sup> ist H; C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkyl, welches gewünschtenfalls mit einem oder zwei Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind aus Hydroxy, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, optional mit C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkyl oder C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkoxy; C<sub>3</sub> bis C<sub>6</sub> Alkenyl oder Het<sup>4</sup> substituiertem Phenyl ;  
 R<sup>11</sup> ist H, C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkyl, C<sub>3</sub> bis C<sub>4</sub> Alkenyl, CO(C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkyl) oder C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Haloalkyl;  
 R<sup>12</sup> ist C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkyl, C<sub>3</sub> bis C<sub>4</sub> Alkenyl, C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Haloalkyl oder C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Haloalkoxy;  
 Het<sup>1</sup> ist eine N-gebundene 4-, 5- oder 6-gliedrige stickstoffhaltige heterocyclische Gruppe, die gewünschtenfalls ein oder mehrere weitere Heteroatome ausgewählt aus S, N oder O enthält;  
 Het<sup>2</sup> ist eine C-gebundene 5 gliedrige heterocyclische Gruppe mit einem O, S oder N Heteroatom die gewünschtenfalls ein oder mehrere weitere Heteroatome ausgewählt aus S, N oder O enthält;  
 Het<sup>3</sup> ist eine C-gebundene sechsgliedrige heterocyclisch gebundene Gruppe mit einem O oder S Heteroatom, das gewünschtenfalls ein oder mehrere Heteroatome, ausgewählt aus O, S oder N, enthält oder Het<sup>3</sup> ist eine C-gebundene sechsgliedrige heterocyclische Gruppe, die drei Stickstoffatome enthält;  
 Het<sup>4</sup> ist eine C-gebundene 4-, 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Gruppe mit einem Gehalt an einem, zwei, oder drei Heteroatomen, ausgewählt aus S, O oder N; und  
 wobei jede der besagten heterocyclischen Gruppen Het<sup>1</sup>, Het<sup>2</sup>, Het<sup>3</sup> oder Het<sup>4</sup> gesättigt, teilweise ungesättigt oder aromatisch sein kann, und wobei jede der besagten heterocyclischen Gruppen gewünschtenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein kann, welche ausgewählt sind aus C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkyl, C<sub>3</sub> bis C<sub>4</sub> Alkenyl, C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkoxy, Halo, CF<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, COR<sup>11</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, NHR<sup>11</sup> oder NHCOR<sup>12</sup> und/oder wobei jede der heterocyclischen Gruppen an einen Benzolring angegliedert (benzo-fused) ist; unter den Voraussetzungen, dass, wenn

(a) R<sup>1</sup> C<sub>1</sub> bis C<sub>3</sub> Alkyl ist, Het<sup>1</sup> nicht Morpholinyl oder Piperidiny und  
 (b) wenn R<sup>1</sup> C<sub>1</sub> bis C<sub>3</sub> phenylsubstituiertes Alkyl ist, diese Phenylgruppe nicht durch C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkoxy, Halo, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> oder C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkyl substituiert ist.

**[0007]** Wie für den ausgebildeten Chemiker ersichtlich, kann die allgemeine Formel (I) durch regio-isomere allgemeine Formeln (IA) und (IB) wiedergegeben werden. Aus diesem Grund sieht die vorliegende Erfindung folgende Formeln (IA) und (IB): vor:



(IA)



(IB)

in denen er  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ , und  $R^{13}$  wie oben beschrieben definiert sind.

**[0008]** Bei der obigen Definitionen, sofern nicht anderweitig bemerkt, haben die Alkyl-, Alkoxy-, und Alkenylgruppen 3 oder mehr Kohlenstoffatome, und Alkanoylgruppen haben vier oder mehr Kohlenstoffatome und können gerad- oder verzweigt-kettig sein. Zum Beispiel kann ein  $C_4$ -Alkylsubstituent in der normalen Butylform (n-butyl), in der Isobutylform (i-butyl), der sekundären Butylform (sec.-butyl) oder der tertiären Butylform (t-butyl) vorkommen. Der Ausdruck Halo schließt Cl, Br, F, und J ein. Haloalkyl- und Haloalkoxyformen betreffen vorzugsweise  $-CF_3$  und  $-OCF_3$ . Der Begriff „aromatisch“ bedeutet nach der hier geltenden Definition ein vollständig ungesättigtes System.

**[0009]** Eine Verbindung der Formel (I) enthält ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome und existiert daher in zwei oder mehr stereoisomeren Formen. Es kann auch sein, dass eine Verbindung der Formel (I) durch eine Alkenyl oder Alkenylengruppe eine cis (E) und trans (Z)-Isomerie aufweist. Die vorliegende Erfindung schließt die individuellen Stereoisomeren der Verbindungen der Formel (I) und, wo sinnvoll, auch die entsprechenden individuellen tautomeren Formen mit deren Mischungen ein. Die Trennung von Diastereomeren und Cis/Trans-Isomeren kann durch konventionelle Techniken, zum Beispiel durch fraktionierte Kristallisation, Chromatografie oder Hochdruckchromatografie (H.P.L.C) eines stereoisomeren Gemischs einer Verbindung der Formel (I) oder eines brauchbaren Salzes oder Derivates derselben erfolgen. Ein individuelles Enantiomer einer Verbindung der Formel (I) kann auch aus den entsprechenden optisch reinen Zwischenprodukten oder durch Trennung des entsprechenden Racemats, zum Beispiel durch H.P.L.C. unter Verwendung brauchbarer chiraler Hilfsmittel oder durch fraktionierte Kristallisation der diastereomeren Salze hergestellt werden, welche durch die Reaktion des korrespondierenden Racemats mit einer brauchbaren optisch aktiven Säure oder Base gewonnen werden:

Alle Stereoisomeren sind vom Umfang dieser Erfindung erfasst.

**[0010]** Die Verbindungen der Formeln (1A) und (1B) können auch in tautomeren Formen vorkommen und die Erfindung schließt beides, die einzelnen Tautomeren und deren Gemische ein.

**[0011]** Eingeschlossen in die Erfindung gelten auch radioaktiv markierte Derivate von Verbindungen der Formeln (I), (IA) und (IB) die für biologische Studien brauchbar sind.

**[0012]** Die pharmazeutisch oder veterinär annehmbaren Salze der Verbindungen dieser Erfindung, die ein basisches Zentrum enthalten, zum Beispiel untoxische Säureadditionssalze, die mit anorganischen Säuren wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäuren, mit Carbonsäuren oder mit organischen Sulfonsäuren gebildet werden. Beispiele schließen HCl, HBr, HJ, Sulfate oder Bisulfate, Nitrate, Phosphate oder Hydrogenphosphate, Acetate, Benzoate, Succinate, Saccharate, Fumarate, Maleate, Lactate, Citrate, Tartrate, Gluconate, Camsylate, Methansulfonate, Ethansulfonate, Benzolsulfonate, p-Toluolsulfonate und Pamoate als Salze ein.

**[0013]** Verbindungen der Erfindung können auch pharmazeutisch oder veterinär annehmbare Metallsalze, insbesondere untoxische Alkali- und Erdalkalisalze mit Basen vorsehen. Beispiele schließen das Natrium, Ka-

lium, Aluminium, Kalzium, Magnesium, Zink und Diethanolaminsalze ein. Als Übersicht brauchbarer pharmazeutischer Salze wird auf Berge et al., J.Pharm.Sci, 1–19, 1977 verwiesen.

**[0014]** Die Solvate von pharmazeutisch annehmbaren Salzen der Verbindungen der Erfindung schließen auch deren Hydrate ein.

**[0015]** In den Umfang der Verbindungen und der verschiedenen Salze der Erfindung sind auch polymorphe Formen eingeschlossen.

**[0016]** Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel (I), (IA) (IB) ist diejenige, in welcher  $R^1$   $C_1$  bis  $C_6$  Alkyl oder  $C_3$  bis  $C_6$  Alkenyl ist, wobei besagte Alkyl- oder Alkenylgruppen verzweigt- oder geradkettig sein können oder  $R^1$   $C_3$  bis  $C_6$  Cycloalkyl oder  $C_4$  bis  $C_6$  Cycloalkenyl ist; und wobei für den Fall, dass  $R^1$   $C_1$  bis  $C_3$  Alkyl ist, diese Gruppe auch wie folgt substituiert sein kann und wobei für den Fall, dass  $R^1$   $C_4$  bis  $C_6$  Alkyl,  $C_3$  bis  $C_6$  Alkenyl,  $C_3$  bis  $C_6$  Cycloalkyl oder  $C_4$  bis  $C_6$  Cycloalkenyl ist, diese Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, oder Cycloalkenylgruppe optional auch wie folgt substituiert ist durch einen oder mehrere der folgenden Substituenten: ausgewählt aus:

Hydroxy;

$C_1$  bis  $C_4$  Alkoxy;

$C_3$  bis  $C_4$  Cycloalkyl;

Phenyl, substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus  $C_1$  bis  $C_3$  Alkyl,  $C_1$  bis  $C_4$  Alkoxy,  $C_1$  bis  $C_4$  Haloalkyl,  $C_1$  bis  $C_4$  Haloalkoxy, Halo, CN,  $NO_2$ ,  $NHR^{11}$ ,  $NHCOR^{12}$ ,  $NHSO_2R^{12}$ ,  $SO_2R^{12}$ ,  $SO_2NHR^{11}$ ,  $COR^{11}$ , oder  $CO_2R^{11}$ , worin besagte Haloalkyl- und Haloalkoxygruppen ein oder mehrerer Halogenatome enthalten;

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

eine Het<sup>1</sup>-Gruppe, die eine N-gebundene 4-gliedrige N-haltige heterozyklische Gruppe ist;

eine Het<sup>2</sup>-Gruppe, die eine C-gebundene fünfgliedrige heterozyklische Gruppe mit einem O, S, oder N-Heteroatom ist, die gewünschtenfalls eines oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus N, O, oder S enthält;

eine Het<sup>3</sup>-Gruppe, welche eine C-gebundene sechsgliedrige heterozyklische Gruppe mit einem O- oder S-Heteroatom, welche gewünschtenfalls ein oder mehr Heteroatome, ausgewählt aus O, S, oder N oder eine Het<sup>3</sup>-Gruppe enthält, welche eine C-gebundene sechsgliedrige heterozyklische Gruppe mit drei N-Heteroatomen darstellt;

wobei  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  die obige Bedeutung haben

oder  $R^1$  ist eine Het<sup>4</sup>-Gruppe, die eine C-gebundene vier- oder fünfgliedrige heterozyklische Gruppe mit einem Heteroatom, ausgewählt aus S oder O, enthält, die eine C-gebundene sechsgliedrige heterozyklische Gruppe mit 1, 2 oder 3 Heteroatomen, ausgewählt aus S oder O, darstellt;

eine Het<sup>4</sup>-Gruppe, die eine C-gebundene sechsgliedrige heterozyklische Gruppe mit drei N-Heteroatomen;

eine Het<sup>4</sup>-Gruppe, die eine C-gebundene sechsgliedrige heterocyclische Gruppe, enthaltend ein oder zwei Stickstoff-Heteroatome, die durch ein oder mehrere Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind aus  $C_1$  bis  $C_4$  Alkyl,  $C_1$  bis  $C_4$  Alkoxy,  $CO_2R^{11}$ ,  $SO_2R^{12}$ ,  $COR^{11}$ ,  $NHR^{11}$  oder  $NHCOR^{12}$  ist und gewünschtenfalls ein weiteres Heteroatom, ausgewählt aus S, O, oder N einschließt;

Wobei jede der besagten heterocyclischen Gruppen Het<sup>1</sup>, Het<sup>2</sup>, Het<sup>3</sup> oder Het<sup>4</sup>, gesättigt, teilungesättigt oder aromatisch ist, und wobei jede der besagten heterozyklischen Gruppen gewünschtenfalls mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus  $C_1$  bis  $C_4$  Alkyl,  $C_3$  bis  $C_4$  Alkenyl,  $C_1$  bis  $C_4$  Alkoxy, Halo,  $CO_2R^{11}$ ,  $SO_2R^{12}$ ,  $CO R^{11}$  oder  $NHR^{11}$  substituiert ist, wobei  $R^{12}$  wie oben definiert und/oder ein beliebiger dieser heterozyklischen Gruppen benzokondensiert (benzo-fused) ist;

oder  $R^1$  ein mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $SO_2R^{12}$  oder  $CO_2R^{12}$  substituiertes Phenyl ist, wobei  $R^{12}$   $C_1$  bis  $C_4$  Alkyl ist, welches gewünschtenfalls durch Phenyl,  $C_1$  bis  $C_4$  haloalkyl oder  $C_1$  bis  $C_4$  Haloalkoxy substituiert ist, wobei besagte Haloalkyl oder Haloalkoxygruppen ein oder mehrere Halogenatome enthalten;

$R^2$  ist  $C_1$  bis  $C_6$  Alkyl;

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

$R^3$  ist  $C_1$  bis  $C_6$  Alkyl, das optional mit einem oder zwei Resten ausgewählt aus  $C_3$  bis  $C_5$  Cycloalkyl, Hydroxy,  $C_1$  bis  $C_4$  Alkoxy, Benzyloxy,  $NR^5R^6$ , Phenyl, Furanyl, Tetrahydrofuranyl oder Pyridinyl substituiert ist, wobei besagte  $C_1$  bis  $C_6$  Alkyl und  $C_1$  bis  $C_4$  Alkoxygruppen optional durch eine Haloalkylgruppe wie  $CF_3$  abgeschlossen ist; oder  $OR^3$  ist  $C_3$  bis  $C_6$  Cycloalkyl, I-( $C_1$  bis  $C_4$  Alkyl)piperidinyl, Tetrahydrofuranyl oder Tetrahydropyranyl;

$R^4$  ist eine Piperazin-1-ylsulfonylgruppe mit einem Substituenten  $R^{10}$  in der Position 4 der Piperazinylgruppe, wobei besagte Piperazinylgruppe gewünschtenfalls mit einem oder zwei  $C_1$  bis  $C_4$  Alkylgruppen substituiert ist und gewünschtenfalls in der Form seines 4-N-Oxids vorliegt;

$R^5$  und  $R^6$  sind beide unabhängig voneinander ausgewählt aus H und  $C_1$  bis  $C_4$  Alkyl die gewünschtenfalls mit  $C_3$  bis  $C_5$  Cycloalkyl und oder  $C_1$  bis  $C_4$  Alkoxy substituiert sind oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das

sie gebunden sind, eine Azetidiny-, Pyrrolidiny-, Piperidiny- oder Morpholinylgruppe bilden; und  $R^{10}$  bedeutet H;  $C_1$  bis  $C_4$  Alkyl, gewünschtenfalls substituiert mit einem oder zwei Resten, ausgewählt aus Hydroxy,  $NR^5R^6$ ,  $CONR^5R^6$ , Phenyl, gewünschtenfalls substituiert mit  $C_1$  bis  $C_5$  Alkyl oder  $C_1$  bis  $C_5$  Alkoxy,  $C_3$  bis  $C_6$  Alkenyl;  $Het^4$ ;

unter der Voraussetzung dass, wenn  $R^1$   $C_1$  bis  $C_3$  Alkyl substituiertes Phenyl bedeutet, diese Phenylgruppe nicht substituiert ist durch  $C_1$  bis  $C_4$  Alkoxy; CN; Halo,  $CF_3$ ;  $OCF_3$ ; oder  $C_1$  bis  $C_4$  Alkyl.

Eine weitere bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel (I), (IA) und (IB) ist diejenige, bei der  $R^1$   $C_1$  bis  $C_6$  Alkyl ist, wobei besagtes Alkyl verzweigt oder geradkettig sein kann oder  $R^1$  ist  $C_3$  bis  $C_6$  Cycloalkyl.

und wobei, wenn  $R^1$   $C_1$  bis  $C_3$  Alkyl ist, dann ist diese Alkylgruppe wie folgt (by) substituiert und wobei, wenn  $R^1$   $C_4$  bis  $C_6$  Alkyl oder  $C_3$  bis  $C_6$  Cycloalkyl ist, besagte Alkyl- oder Cycloalkylgruppe gewünschtenfalls wie folgt substituiert ist durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus:

Hydroxy;

$C_1$  bis  $C_2$  Alkoxy;

$C_3$  bis  $C_5$  Cycloalkyl;

$NR^7R^8$ ,  $NR^7COR^{11}$  oder  $COR^{11}$ , wobei der  $R^7$  und  $R^8$  jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H,  $C_1$  bis  $C_4$  Alkyl oder  $CO_2R^9$ , wobei  $R^9$  und  $R^{11}$  wie oben definiert sind;

eine  $Het^1$ -Gruppe, welche eine N- gebundene viergliedrige stickstoffhaltige heterozyklische Gruppe darstellt;

eine  $Het^3$ -Gruppe welche eine C-gebundene sechsgliedrige heterozyklische Gruppe mit einem Gehalt an einem O- oder S- Heteroatom, welche gewünschtenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthält, ausgewählt aus O, S, oder N oder einer  $Het^3$ -Gruppe, welche eine C-gebundene sechsgliedrige heterozyklische Gruppe mit drei N-Heteroatomen ist;

oder  $R^1$  ist eine  $Het^4$  Gruppe, welche eine C-gebundene viergliedrige heterozyklische Gruppe darstellt, die ein Heteroatom. ausgewählt aus S, O oder N enthält oder  $R^1$  ist eine  $Het^4$ -Gruppe, welche eine C-gebundene sechsgliedrige heterozyklische Gruppe mit einem Gehalt an einem, zwei oder drei Heteroatomen, ausgewählt aus S oder O enthält,

wobei jedes der besagten heterocyclischen Gruppen  $Het^1$ ,  $Het^2$ ,  $Het^3$ , oder  $Het^4$  gesättigt, teilweise ungesättigt oder aromatisch ist und gewünschtenfalls durch einen oder mehrere Reste substituiert ist, welche ausgewählt sind aus  $C_1$  bis  $C_4$  Alkyl,  $C_1$  bis  $C_4$  Alkoxy,  $CO_2R^{11}$ ,  $SO_2R^{12}$ ,  $COR^{11}$  oder  $NHR^{11}$ , wobei  $R^{11}$  und  $R^{12}$  wie oben definiert sind und/oder wobei jeder der besagten heterocyclischen Gruppen benzokondensiert sind (benzo-fused) ist;

oder  $R^1$  ist Phenyl, substituiert durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus CN,  $OCF_3$ ,  $-SO_2R^{12}$ ,  $-COR^{11}$ ,  $-CO_2R^{11}$ , wobei  $R^{11}$  und  $R^{12}$  wie oben definiert sind;

$R^2$  ist  $C_1$  bis  $C_6$  Alkyl;

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

$R^3$  ist Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, sec.-Butyl, i-Butyl oder t-Butyl, Alkyl, welches gewünschtenfalls mit einem oder zwei Resten substituiert ist, die ausgewählt sind aus Cyclopropyl, Cyclobutyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Benzyloxy, Phenyl, Benzyl, Furan-3-yl, Tetrahydrofuran-2-ylmethyl, Tetrahydrofuran-3-ylmethyl, Pyridin-2-yl, Pyridin-3-yl oder  $NR^5R^6$ , worin  $R^5$  und  $R^6$ , jeweils unabhängig voneinander, ausgewählt sind aus  $C_1$  bis  $C_2$  Alkyl;

$R^4$  ist eine Piperazin-1-ylsulfonylgruppe mit einem Substituenten,  $R^{10}$  in der 4-Position der Piperazinylgruppe, wobei besagte Piperazinylgruppe gewünschtenfalls substituiert ist mit einem oder zwei  $C_1$  bis  $C_4$  Alkylgruppen, wobei diese gewünschtenfalls in der Form ihres 4-N-Oxids vorliegt; und

$R^{10}$  ist H,  $C_1$  bis  $C_3$  Alkyl, optional substituiert mit einer oder zwei Resten, ausgewählt aus Hydroxy,  $NR^5R^6$ ,  $CONR^5R^6$ , wobei  $R^5$  und  $R^6$ , jeweils unabhängig voneinander, aus H,  $C_1$  bis  $C_4$  Alkyl und  $C_3$  Alkenyl ausgewählt sind.

**[0017]** Bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung schließen ein:

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

5-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[2-methoxyethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,

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

2-(sec. Butyl)-5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,

2-Isobutylmethyl-5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,

2-(Cyclopropylmethyl)-5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,

2-(Cyclobutylmethyl)-5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo

o[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[2-methoxyethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[2-methoxy-1-methylethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[2-(methylamino)ethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 2-(2-Dimethylaminoethyl)-5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(1-methylazetidin-3-yl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 5-[2-n-Butoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-dimethylaminoethyl-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(1-ethylazetidin-3-yl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 2-[2-[Acetyl-methylamino]ethyl]-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxy-pyridin-3-yl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 2-(1-Acetylazetidin-3-yl)-5-[2-n-butoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 5-[2-Isobutoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-(2-methoxyethyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 5-[2-n-Butoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 3-Ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 5-[2-n-Butoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(1-methylazetidin-3-yl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 5-[2-n-Butoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(1-ethylazetidin-3-yl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 5-[2-Benzoyloxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(1-ethylazetidin-3-yl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 5-[2-Isobutoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 3-Ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxy-pyridin-3-yl]-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 5-[2-n-Butoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 3-Ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-iso-propoxy-pyridin-3-yl]-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 5-[(S)-2-sec-Butoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 5-[(R)-2-sec.-Butoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 3-Ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-[(pyridin-2-yl)methyl]pyridin-3-yl]-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 2-sec-Butyl-3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 2-Cylobutylmethyl-3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 3-Ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(S)-(2-methoxy-1-methylethoxy)pyridin-3-yl]-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 2-Ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(R)-(2-methoxy-1-methylethoxy)pyridin-3-yl]-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 5-[5-(4-Ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(S)-(2-methoxy-1-methylethoxy)pyridin-3-yl]-2-(2-methoxyethyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 5-[5-(4-Ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(R)-(2-methoxy-1-methylethoxy)pyridin-3-yl]-2-(2-methoxyethyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-hydroxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 2-(2-Dimethylaminoethyl)-5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,

azolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 2-Isobutyl-3-ethyl-5-[2-(2-methoxyethoxy)-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 2-Isobutyl-3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 2-Cyclobutylmethyl-3-ethyl-5-[2-(2-methoxyethoxy)-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 5-[2-n-Butoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-[2-(dimethylamino)-2-oxoethyl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 5-[2-n-Butoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[2-[methyl(methylsulfonyl)amino]ethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one,  
 2-Cyclobutylpropylmethyl-3-ethyl-5-[2-(2-methoxyethoxy)-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 2-n-Butyl-3-ethyl-5-[2-(2-methoxyethoxy)-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 5-[2-n-Butoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 2-(2-Ethoxyethyl)-3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(3-methoxypropyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(S)-(2-methoxypropyl)-2,6-dihydro-7-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(R)-(2-methoxypropyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 2-(S)-sec-Butyl-3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-1-(2-methoxyethyl)-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 2-(R)-sec-Butyl-3-ethyl-5-(5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 2-Cyclobutyl-5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 2-Cyclopentyl-5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 2-Cyclopentylmethyl-5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 2-Cyclohexyl-5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-(2-ethoxyethyl)-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[(1S)-1-methyl-2-methoxyethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[(1R)-1-methyl-2-methoxyethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(3-methoxy-n-propyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 2-Cyclobutyl-3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,  
 5-[2-n-Butoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidinon,  
 3-Ethyl-5-[2-(2-methoxyethoxy)-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-[(1S)-1-methylpropyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidinon,  
 3-Ethyl-5-[2-(2-methoxyethoxy)-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-[(1R)-1-methylpropyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidinon,  
 2-n-Butyl-3-ethyl-5-[2-(2-methoxyethoxy)-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidinon,  
 2-Cyclopropylmethyl-3-ethyl-5-[2-(2-methoxyethoxy)-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidinon,

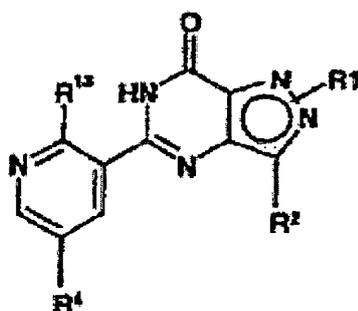
2-Cyclobutylmethyl-3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(tetrahydro-2-furanyl-methoxy)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidinon,  
 3-Ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2-(2-methoxyethoxy)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidinon,  
 5-[2-Ethoxy-5-(4-/so-propylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidinon und  
 5-[2-Ethoxy-5-(4-n-propylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidinone.

**[0018]** Eine weiterhin bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formeln (I), (IA) oder (IB) ist diejenige, worin  $R^1$   $(CH_2)_n$  ( $C_3$  bis  $C_6$ ) Cycloalkyl ist, worin  $n$  0, 1, 2 oder 3 ist; oder  $R^1$  ist Methyl, Ethyl, Isopropyl oder n-Propyl, substituiert durch einen oder mehrere  $C_1$  bis  $C_4$  Alkoxy-Substituenten, worin besagte Alkoxy-Substituenten unmittelbar an ein C-Atom innerhalb der Ethyl-, Isopropyl- oder n-Propylgruppen gebunden sind, nicht jedoch das C-Atom, das direkt an den Pyrazolring gebunden ist; oder  $R^1$  ist eine  $C_4$  Alkylgruppe ausgewählt aus i-, n-, sec-, oder t-Butyl, die gewünschtenfalls substituiert sind durch einen oder mehrere Reste, ausgewählt aus  $C_1$  bis  $C_4$  Alkoxy oder  $C_3$  bis  $C_4$  Cycloalkyl;  $R^2$  ist  $C_1$  bis  $C_4$  Alkyl;  $R^{13}$  ist  $OR^3$ , worin  $R^3$   $C_1$  bis  $C_4$  Alkyl bedeutet, das gewünschtenfalls substituiert ist durch einen oder zwei  $C_1$  bis  $C_4$  Alkoxy-Substituenten, wobei besagte  $C_1$  bis  $C_4$  Alkyl und  $C_1$  bis  $C_4$  Alkoxygruppen gewünschtenfalls durch eine Halogenalkylgruppe wie  $CF_3$  terminiert sein können;  $R^4$  ist eine Piperazin-1-ylsulfonylgruppe mit einem einzelnen Substituenten  $R^{10}$  in 4-Position des Piperazinylgruppe und liegt gewünschtenfalls in der Form seines 4-N-Oxids vor; und  $R^{10}$  ist Methyl, Ethyl, n-Propyl oder Isopropyl.

**[0019]** Eine besonders bevorzugte Form der Verbindungen der Formeln (I), (IA) oder (IB) ist diejenige, worin  $R^1$   $(CH_2)_n$  ( $C_3$ - $C_4$ )-Cycloalkyl, worin  $n$  1 oder 2 bedeutet, ist; oder  $R^1$   $(CH_2)_n$  ( $C_3$ - $C_4$ )-Cycloalkyl, worin  $n$  0 bedeutet; ist oder  $R^1$  Cyclopentylmethyl ist oder  $R^1$  Methyl, Ethyl, i-Propyl oder n-Propyl, substituiert durch Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy und oder i-Propoxy ist, wobei besagte Alkoxygruppen direkt an ein C-Atom innerhalb der Ethyl-, Isopropyl- oder n-Propylgruppen gebunden sind, jedoch nicht am C-Atom, das direkt an den Pyrazolring gebunden ist; oder  $R^1$  i-, n-, sec- oder t-Butyl ist;  $R^2$   $C_2$  bis  $C_4$  Alkyl ist;  $R^{13}$   $OR^3$  ist, worin die  $R^3$  Alkylgruppe Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, sec-Butyl oder t-Butyl bedeutet, die gewünschtenfalls mit einer oder zwei Methoxy, Ethoxy, und n-Propoxy oder Isopropoxyresten substituiert sein können und  $R^4$  ist eine 4-Methyl, 4-Ethyl, 4-n-Propyl oder 4-i-Propylpiperazin-1-ylsulfonylgruppe bedeutet.

**[0020]** Eine hoch bevorzugte Form der Verbindungen der vorliegenden Erfindung besteht in einer Verbindung der Formel (IB), worin  $R^1$   $(CH_2)_n$  ( $C_3$ - $C_4$ )-Cycloalkyl, worin  $n$  1 oder 2 bedeutet ist; oder  $R^1$   $(CH_2)_n$  ( $C_3$ - $C_4$ )-Cycloalkyl, worin  $n$  0 bedeutet; oder  $R^1$  Cyclopentylmethyl oder  $R^1$  Methyl, Ethyl, i-Propyl oder n-Propyl, substituiert durch Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy und oder i-Propoxy, wobei besagter Alkoxyrest direkt an ein C-Atom innerhalb der Ethyl-, Isopropyl- oder n-Propylgruppen, jedoch nicht am C-Atom, das direkt an den Pyrazolring gebunden ist, gebunden sein kann; oder  $R^1$  i-, n-, sec- oder t-Butyl ist;  $R^2$   $C_2$  bis  $C_4$  Alkyl ist;  $R^{13}$   $OR^3$  ist, worin die  $R^3$  Alkylgruppe Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, i-Butyl, n-Butyl, sec-Butyl oder t-Butyl bedeutet, und  $R^4$  ist eine 4-Methyl, oder 4-Ethylpiperazin-1-ylsulfonylgruppe bedeutet.

**[0021]** Hoch bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung schließen 1-{6-Ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-2-(2-methoxyethyl-7-oxo-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfon-yl}-4-ethylpiperazin und deren Salze sowie polymorphe Formen ein. Bevorzugte Salze von 1-{6-Ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-2-(2-methoxyethyl-7-oxo-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfon-yl}-4-ethylpiperazin sind sulfonsaure Salze, bevorzugter p-Toluolsulfonate, Benzolsulfonate, Kampfersulfonate und Ethansulfonatsalze, speziell Benzolsulfonat. Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung werden Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I)

oder deren pharmazeutisch oder veterinär annehmbaren Salze oder pharmazeutisch oder veterinär annehmbaren Solvate beider Formen bereitgestellt,

wobei  $R^1$   $C_1$  bis  $C_6$  Alkyl oder  $C_3$  bis  $C_6$  Alkenyl,  $C_3$  bis  $C_6$  Cycloalkyl oder  $C_3$  bis  $C_6$  Cycloalkenyl bedeutet, worin besagte Alkylgruppe verzweigt oder geradkettig sein kann, und wobei

wenn  $R^1$   $C_1$  bis  $C_3$  Alkyl ist, besagte Alkylgruppe substituiert ist;

und wobei, wenn  $R^1$   $C_4$  bis  $C_6$  Alkyl,  $C_3$  bis  $C_6$  Alkenyl,  $C_3$ - $C_6$  Cycloalkyl ist, besagtes Alkyl, Alkenyl oder Cycloalkyl optional substituiert ist durch; einen oder mehrere Substituenten, die ausgewählt sind aus:

Hydroxy;

$C_1$  bis  $C_4$  Alkoxy

$C_3$  bis  $C_6$  Cycloalkyl;

Phenyl, substituiert mit einem oder mehr Substituenten, ausgewählt aus  $C_1$  bis  $C_3$  Alkyl,  $C_1$  bis  $C_4$  Alkoxy,  $C_1$  bis  $C_4$  Haloalkyl oder  $C_1$  bis  $C_4$  Haloalkoxy, wobei besagte Haloalkyl und Haloalkoxygruppen ein oder mehr Halogenatome enthalten; Halo, CN,  $NO_2$ ,  $NHR^{11}$ ,  $NHSO_2R^{12}$ ,  $SO_2R^{12}$ ,  $SO_2NHR^{11}$ ,  $COR^{11}$ ,  $CO_2R^{11}$ , worin  $R^{11}$  H,  $C_1$  bis  $C_4$  Alkyl,  $C_2$  bis  $C_4$  Alkenyl,  $C_1$  bis  $C_4$  Alkanoyl,  $C_1$  bis  $C_4$  Haloalkyl oder  $C_1$  bis  $C_4$  Haloalkoxy bedeuten und worin  $R^{12}$   $C_1$  bis  $C_4$  Alkyl,  $C_2$  bis  $C_4$  Alkenyl,  $C_1$  bis  $C_4$  Alkanoyl,  $C_1$  bis  $C_4$  Haloalkyl oder  $C_1$  bis  $C_4$  Haloalkoxy;  $NR^7R^8$ ,  $CONR^7R^8$  oder  $NR^7COR^{11}$ , wobei  $R^7$  und  $R^8$  jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus, H,  $C_1$  bis  $C_4$  Alkyl,  $C_2$  bis  $C_4$  Alkenyl,  $C_1$  bis  $C_4$  Alkoxy,  $CO_2R^9$ ,  $SO_2R^9$ , wobei besagte Alkyl, Alkenyl oder Alkoxygruppen gewünschtenfalls substituiert sind durch  $C_1$  bis  $C_4$  Haloalkyl oder  $C_1$  bis  $C_4$  Haloalkoxy und worin  $R^9$   $C_1$  bis  $C_4$  Alkyl bedeutet, das optional mit Phenyl substituiert ist, wobei besagte Phenylgruppe optional substituiert ist durch einen oder mehr Substituenten, ausgewählt aus  $C_1$  bis  $C_4$  Alkyl, gewünschtenfalls substituiert durch  $C_1$  bis  $C_4$  Haloalkyl oder  $C_1$  bis  $C_4$  Haloalkoxy, C, bis Ca Alkoxy, Halo, CN,  $NO_2$ ,  $NHSO_2R^{12}$ ,  $SO_2R^{12}$ ,  $SO_2NHR^{11}$ ,  $COR^{11}$  und oder  $CO_2R^{11}$

Het<sup>1</sup>; Het<sup>2</sup> oder Het<sup>3</sup>; oder  $R^1$  ist Het<sup>4</sup> oder Phenyl, wobei besagte Phenylgruppe gewünschtenfalls durch einen oder mehrere Substituenten substituiert ist, der ausgewählt ist aus  $C_1$  bis  $C_4$  Alkyl,  $C_2$  bis Ca Alkenyl,  $C_1$  bis  $C_4$  Alkoxy, Halo, CN,  $CF_3$ , und  $OCF_3$ ,  $NO_2$ ,  $NHSO_2R^{12}$ ,  $COR^{11}$ ,  $CO_2R^{11}$ ;

$R^2$  ist  $C_1$  bis  $C_6$  Alkyl,  $C_3$  bis  $C_6$  Alkenyl oder  $(CH_2)_n$   $C_3$  bis  $C_6$  Cycloalkyl, wobei n 0,1 oder 2 ist;

$R^{13}$  ist  $OR^3$  oder  $NR^5R^6$ ;

$R^3$  ist  $C_1$  bis  $C_6$  Alkyl, optional substituiert mit einem oder zwei Substituenten ausgewählt aus  $C_3$  bis  $C_5$  Cycloalkyl, Hydroxy,  $C_1$  bis  $C_4$  Alkoxy, Benzyloxy,  $NR^5R^6$ , Phenyl, Het<sup>1</sup>, Het<sup>2</sup>, Het<sup>3</sup> oder Het<sup>4</sup>, wobei  $C_1$  bis  $C_6$  Alkyl und  $C_1$  bis  $C_4$  Alkoxy Gruppen gewünschtenfalls durch eine Haloalkylgruppe wie  $CF_3$  abgeschlossen sind;

$C_3$  bis  $C_6$  Cycloalkyl; Het<sup>1</sup>, Het<sup>2</sup>, Het<sup>3</sup> oder Het<sup>4</sup>;

$R^4$  ist eine Piperazin-1-ylsulfonylgruppe mit einem Substituenten  $R^{10}$  in 4-Position der Piperazinylgruppe, wobei besagte Piperazinylgruppe gewünschtenfalls mit einem oder zwei  $C_1$  bis  $C_4$  Alkylgruppen substituiert ist und gewünschtenfalls in der Form seines 4-N-Oxids vorliegt;

$R^5$  und  $R^6$  sind jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus H und  $C_1$  bis  $C_4$  Alkyl, die gewünschtenfalls mit  $C_3$  bis  $C_5$  Cycloalkyl oder  $C_1$  bis  $C_4$  Alkoxy substituiert sind, oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Azetidiny-, Pyrrolidiny-, Piperidiny- oder Morpholinygruppe bilden;

$R^{10}$  ist Wasserstoff;  $C_1$  bis  $C_4$  Alkyl, das gewünschtenfalls substituiert ist mit einem oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Hydroxy,  $NR^5R^6$ ,  $CONR^5R^6$ , Phenyl, das gewünschtenfalls substituiert ist mit  $C_1$  bis  $C_4$  Alkyl oder  $C_1$  bis  $C_4$  Alkoxy;  $C_2$  bis  $C_6$  Alkenyl oder Het<sup>4</sup>;

Het<sup>1</sup> ist eine N-gebundene 4-, 5- oder sechsgliedrige stickstoffhaltige heterocyclische Gruppe, welche optional einen oder mehrere weitere Heteroatome ausgewählt aus S, N oder O enthält;

Het<sup>3</sup> ist eine C-gebundene 5 gliedrige heterocyclische Gruppe, welche ein O, S, oder N Heteroatom enthält, die optional ein oder mehr Heteroatome, ausgewählt aus O oder S, enthält;

Het<sup>3</sup> ist eine C-gebundene sechsgliedrige heterozyklische Gruppe die ein O oder S- Heteroatom enthält, die gewünschtenfalls ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus O, S, oder N enthält oder Het<sup>3</sup> ist eine C-gebundene sechsgliedrige heterozyklische Gruppe mit drei Stickstoffatomen als Heteroatomen;

Het<sup>4</sup> ist eine C-gebundene 4-, 5- oder 6-gliedrige heterozyklische Gruppe mit einem, zwei oder drei Heteroa-

tomen die ausgewählt sind aus, S, O oder N; und

wobei jede der besagten heterocyclischen Gruppen Het<sup>1</sup>, Het<sup>2</sup>, Het<sup>3</sup> oder Het<sup>4</sup> gesättigt, teilweise ungesättigt oder aromatisch sein kann, und wobei jede der besagten heterocyclischen Gruppen gewünschtenfalls substituiert sein kann mit einem oder mehreren Resten substituiert sein kann, die ausgewählt sind aus C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkyl, C<sub>2</sub> bis C<sub>4</sub> Alkenyl, C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkoxy, Halo, CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, COR<sup>11</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup> oder NHR<sup>11</sup> und/oder wobei eine beliebige besagter heterocyclischen Gruppen benzokondensiert (benzo-fused) sein kann,

mit dem Vorbehalt, dass

(a) wenn R<sup>1</sup> C<sub>1</sub> bis C<sub>3</sub> ist, Het<sup>1</sup> nicht Morpholinyl oder Piperidinyl ist und

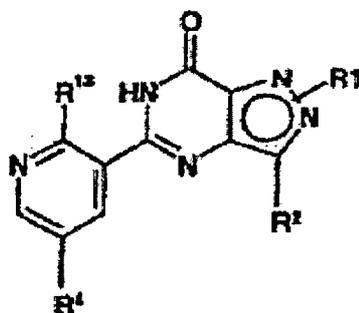
(b) wenn R<sup>1</sup> phenylsubstituiertes C<sub>1</sub> bis C<sub>3</sub> ist, dann ist dieses Phenyl nicht durch C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkoxy, Halo, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> oder C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkyl substituiert.

**[0022]** In einem weiteren Aspekt sieht die Erfindung ein Verfahren für die Herstellung von Verbindungen der Formeln (I), (IA) und (IB), sowie von deren pharmazeutisch und veterinär annehmbaren Salzen und pharmazeutisch und veterinär annehmbaren Solvaten beider Formen, wie oben beschrieben, vor. Von der Fachwelt wird es verstanden, dass im Rahmen der beschriebenen Verfahren die Reihenfolge der angewandten einzelnen synthetischen Schritte variieren kann, was unter anderem von Faktoren, wie die Natur von Substituenten innerhalb eines bestehenden Substrats, die Zugänglichkeit von Schlüsselprodukten und die ggf. notwendige Anwendung und von Schutzgruppen entsprechend angeglichen werden muss. Selbstverständlich werden solche Faktoren auch die Wahl der Ausgangsprodukte, die in den Syntheseschritten zur Anwendung kommen beeinflussen. Ein Beispiel für die Strategie der Anwendung von Schutzgruppen ist der Weg zu den azetidinylanalogen Verbindungen (Beispiele 1819 und 20), deren Ausgangsprodukte (Herstellungsmethoden 63, 66 beziehungsweise 61) die t-Butoxycarbonyl (BOC) als Stickstoff-Schutzgruppe einsetzen. Der Fachmann wird auch berücksichtigen, dass bestimmte Beeinflussungen von Substituenten oder funktionale Gruppen untereinander, sowie Umlagerungen in bestehenden Verbindungen der Formeln (I), (IA), oder (IB) zu anderen Verbindungen der Formeln(I), (IA), oder (IB) führen können.

**[0023]** Beispiele schließen den Alkoxidaustausch in der Position 2 des 5-(Pyridin-3-yl)Substituenten (vgl. Umlagerungen von Beispiel 3 zu Beispiel 27, Beispiel 8 zu Beispiel 28 und 29, Beispiel 21 zu Beispiel 32 und 33, Beispiel 4 zu Beispiel 41, Beispiel 9 zu Beispiel 41 und Beispiel 66 zu Beispiel 75), Aminaustausch in der 2-Position von 5-(Pyridin-3-yl)Substituenten (vgl. Umlagerungen von Beispiel 7 zu Beispiel 78), Reaktionen an einem Stickstoffatom das einen Substituenten enthält, der wie z. B. die reduktive Alkylierung (Beispiel 18 bis Beispiel 21), die Acetamidbildung (Beispiel 18 und 20 bis Beispiel 22 und 24) oder die Bildung von Sulfonamiden (Präparate 68, 67 zu Beispiel 25 bis 62) und die Reduktion einer Nitrofunktion, um eine Aminogruppe zu erhalten (Beispiel 63 bis Beispiel 64). Die Abspaltung der Schutzgruppe und die Umlagerungen die hier beschrieben und durch Beispiele belegt sind und die einzelnen Verfahrensschritte können auch in einem sogenannten Eintopfverfahren hergestellt werden (vgl. z. B. die Umwandlung der Verbindungen nach Präparat 65 in die Verbindung des Beispiels 26).

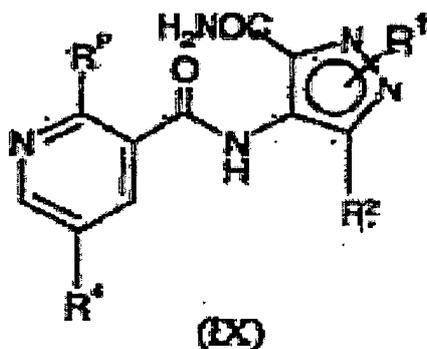
**[0024]** Die folgenden Verfahren dienen der Erläuterung der allgemeinen Synthesemethoden die zum Erhalt der Verbindungen dieser Erfindung jeweils angepasst werden können.

**[0025]** 1. eine Verbindung der Formel (I):

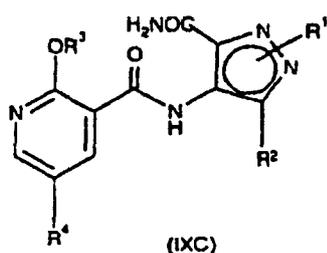
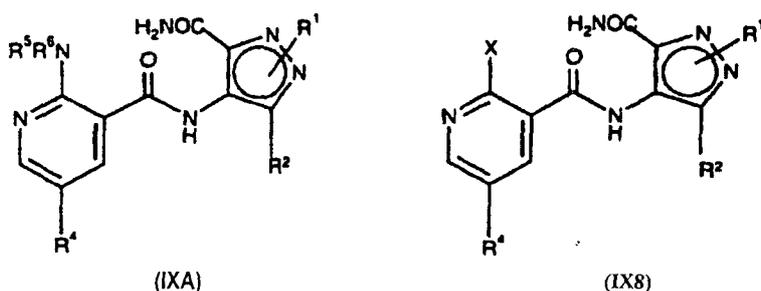


(I)

Wobei die Formel (I) ebenso durch die allgemeine Formel (IA) und (IB) repräsentiert werden kann und worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>13</sup> wie die oben beschrieben sind können aus einer Verbindung der allgemeinen Formel (IX) hergestellt werden:

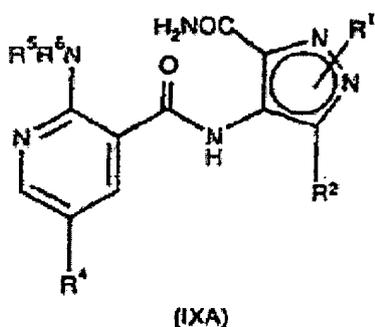


worin  $R^p$   $R^{13}$  bedeutet (d.h.  $OR^3$  oder  $ONR^5R^6$ ) oder X worin  $R^{13}$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  und  $R^6$  wie oben beschrieben sind und X eine zu entfernende Gruppe bedeutet und wobei die allgemeine Formel (IX) durch die Formeln (IXA), (IXB), (IXC)



worin die Gruppen  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , und  $R^6$  wie oben definiert sind, und wobei X eine abspaltbare Gruppe darstellt, die irgend eine Gruppe sein kann, die durch eine Aminogruppe der Formel  $NR^5R^6$  oder durch eine Alkoxygruppe ersetzbar ist, wobei die Zwischenprodukte der allgemeinen Formeln (IXA) und (IXB), durch die oben bereits gezeigten Regioisomeren der allgemeinen Formel (I) dargestellt werden können. Brauchbare abspaltbare Alkylgruppen X, für diesen Zweck schließen Halogene, Alkoxy-, Amino-, Tosylatgruppen und weitere Gruppen ein. die später noch genauer erörtert werden.

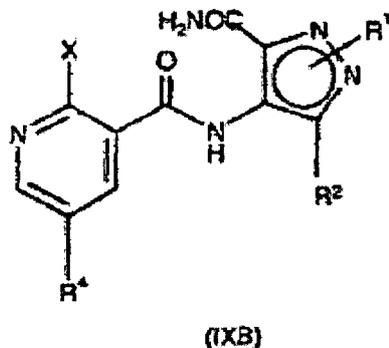
**[0026]** 1.1 Eine Verbindung der Formel (I) worin  $R^{13} = NR^5R^6$ , kann durch Cyclisierung einer Verbindung der allgemeinen Formel (IXA) hergestellt werden:



worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  die oben für die Verbindungen der Formel (I), (IA) oder (IB) bezeichnete Bedeutung haben. Die Cyclisierung ist bevorzugt durch Basen, unter Verwendung eines Alkalisalzes eines sterisch gehinderten Alkohols oder Amins beeinflusst. Die gewünschte Zyklisation wird dann z. B. unter Verwendung von ungefähr einem 1- bis 5-, vorzugsweise einem 1.2- bis 3.5-fachen Überschuss von Kalium-t-butoxid, Kalium bis(trimethylsilyl)amid oder Cesiumcarbonat, gewünschtenfalls in Gegenwart von Molekularsieben, in einem

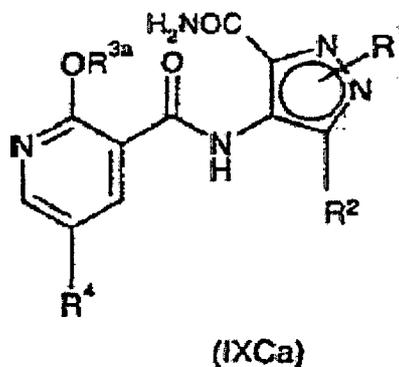
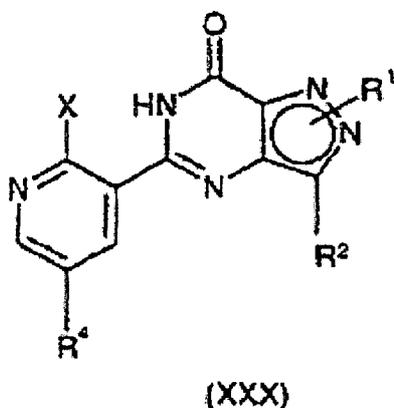
brauchbaren Lösungsmittel, wie z. B. einem inerten Lösungsmittel wie DMF oder  $\text{NHR}^5\text{R}^6$  oder deren Mischungen, gewünschtenfalls unter Durchführung der Reaktion unter Rückflusstemperatur gewünschtenfalls in Gegenwart von ungefähr 1 Moläquivalent von Ethylacetat oder Ethylpivalat oder die Reaktion kann gewünschtenfalls auch in einem Druckgefäß bei 100 – 130°C gewünschtenfalls in Gegenwart eines 1 Moläquivalents Essigester oder Ethylpivalat durchgeführt werden.

**[0027]** 1.2 Ein allgemeiner Weg für die Synthese von Verbindungen (I) über Verbindungen (IXB) wird im Schema 1 illustriert, wobei besagte Zwischenprodukt-Formeln (IXB) die allgemeine Formel aufweisen:



worin die Reste  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , und  $\text{R}^4$  für die Verbindungen (I), (IA), und (IB) wie oben definiert sind und wobei (X) eine wie oben bezeichnete abspaltbare Gruppe (leaving group) bedeutet, durch Reaktion in Gegenwart von  $\text{OR}^3$  und einem Hydroxid als Trapverbindung. Die Umwandlung (IXB) zu (I) kann entweder schrittweise oder in einer Eintopf-Verfahren erfolgen. Es lässt sich eine Reihe von schrittweise Umwandlungen vorstellen, wobei einige Unterarten der anderen darstellen. Diese schließen

- i) Cyclisierung (IXB nach XXX) gefolgt von einer Umlagerung (XXX nach I) ein;
- ii) Cyclisierung (IXCa nach XXX) gefolgt von Umlagerung (XXX nach I);
- iii) Umlagerungen (IXB nach IXC) gefolgt von Cyclisierung (IXC nach I); und
- iv) Umlagerungen (IXCa nach IXC) gefolgt von Cyclisierung (IXC nach I) wobei die Verbindungen (XXX) und (IXCa) die allgemeinen Formeln aufweisen:



wobei  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^4$  und X die oben bezeichnete Bedeutung haben und  $\text{OR}^{3a}$  eine zur gewünschten  $\text{OR}^3$  Gruppe der Endprodukte gemäß der allgemeinen Formel (I) unterschiedliche und hierdurch auswechselbare Alkoxygruppe mit einem oder zwei Substituenten bedeutet und  $\text{OR}^{3a}$  ausgewählt ist aus  $\text{C}_1$  bis  $\text{C}_6$  Alkyl, optional substituiert durch zwei Substituenten, ausgewählt aus  $\text{C}_3$  bis  $\text{C}_5$  Cycloalkyl, Hydroxy,  $\text{C}_1$  bis  $\text{C}_4$  Alkoxy, Benzoyloxy,  $\text{NR}^5\text{R}^6$ , Phenyl,  $\text{Het}^1$ ,  $\text{Het}^2$ ,  $\text{Het}^3$  oder  $\text{Het}^4$  wobei die  $\text{C}_1$  bis  $\text{C}_4$  Alkoxygruppen gewünschtenfalls durch eine Halogenalkylgruppe wie beispielsweise  $\text{CF}_3$  abgeschlossen sein kann und wobei die  $\text{C}_3$ - $\text{C}_5$  Cycloalkylgruppe gewünschtenfalls durch  $\text{C}_1$  bis  $\text{C}_4$  Alkyl, Hydroxy oder Halogen;  $\text{C}_3$  bis  $\text{C}_6$  Cycloalkyl;  $\text{Het}^1$ ,  $\text{Het}^2$ ,  $\text{Het}^3$  oder  $\text{Het}^4$  substituiert sein kann. Vorzugsweise ist  $\text{R}^{3a}$   $\text{C}_1$  bis  $\text{C}_6$  Alkyl.

**[0028]** Zur Erreichung einer anfänglichen Umlagerung ohne signifikante gleichzeitige Cyclisierung, ist es bevorzugt, dass die Umlagerung mit  $-\text{OR}^3$  (in (III) oder (IV)) im Bereich von etwa 80°C bis etwa 90°C vorgenommen wird, um eine Verbindung mit der allgemeinen Formel (IXC) zu erhalten.

**[0029]** Die anschließende Cyclisierung zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) wird allgemein bei einer Temperatur oberhalb von ungefähr 115°C durchgeführt. Um eine anfängliche Cyclisierung ohne signifikan-

te gleichzeitige Umlagerung zu erreichen ist lässt bevorzugt, dass für (IXCa) nach (XXX) (in (II)), die Reaktion oberhalb von 110°C durchgeführt wird mit  $-OR^{3a}$  in  $R^{3a}OH$ . Die anschließende Umlagerung zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) wird grundsätzlich mit  $-OR^3$  in  $R^3OH$  in einem Bereich von 80°C bis etwa 90°C durchgeführt.

**[0030]** Für die Umlagerung von (IXB) nach (I) (d.h.. (I) s. oben), kann es bevorzugt sein Verbindungen der allgemeinen Formel (I) unmittelbar aus Verbindungen der allgemeinen Formel (IXB) zu erhalten, da sowohl die Cyclisierung – als auch Umlagerungskomponenten dieser Reaktion in einem Eintopf-Verfahren durchgeführt werden können. Solch ein Eintopf-Verfahren kann unter niedrigerem Druck (d. h. näher am Umgebungsdruck erfolgen) als beispielsweise ein schrittweiser Cyclisierungs- und Umlagerungsprozess (d.h.. (II) vgl. oben) wenn der Siedepunkt von  $R^3OH$  höher ist als derjenige von  $R^{3a}OH$  und wo der Siedepunkt der Umgebungsbedingungen von  $R^{3a}OH$  weniger als ungefähr 115°C beträgt (d. h. zu niedrig ist, um eine Cyclisierung unter Umgebungsdruck zu bewirken). Es sollte dabei beachtet werden dass es trotz allem notwendig sein kann, solche Umsetzungen bei höheren Temperaturen als dem Siedepunkt, d. h. unter erhöhtem Druck durchzuführen.

**[0031]** Im Falle von Verbindungen der allgemeinen Formel (IXC), wie später ausgeführt wird, bei denen X  $OR^3$  bedeutet, können die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) durch direkte Cyclisierung gewonnen werden, wobei man in Gegenwart einer Hilfsbase, einer Trap-Verbindung und einem geeigneten Lösungsmittel  $R^3OH$  und einem inerten Lösungsmittel oder einer Kombination derselben arbeitet.

**[0032]** Die Temperatur der Verbindungen bei der Reaktion der allgemeinen Formel (IXB) zu Formeln der allgemeinen Formel (I) (wie bei der entsprechenden Bildung von Verbindungen (1A) und (1B) ist bevorzugt mindestens ungefähr 80 Grad Celsius, bevorzugter ungefähr 80 bis 130°C, am meisten bevorzugt noch ungefähr 100 bis 130 °C und am meisten bevorzugt ungefähr 115 bis 125 °C. Diese Temperaturen sind auch brauchbar für die Umwandlungen von Verbindungen (XXX) nach (I), obwohl in diesem Fall die Temperatur wahrscheinlich niedriger liegen könnte (z. B. bei ungefähr 60° C, hier findet nämlich keine Cyclisierung statt.

**[0033]** Vorzugsweise werden Verbindungen der Formel (I), (IA), oder (1B)

wobei  $R^1-(CH_2)_n(C_3-C_4)cycloalkyl$  bedeutet, worin n 1 oder 2 ist ; oder

$R^1-(CH_2)_n(C_3-C_6)cycloalkyl$  bedeutet , worin 0 ist; oder

$R^1$ -Cyclopentylmethyl bedeutet; oder

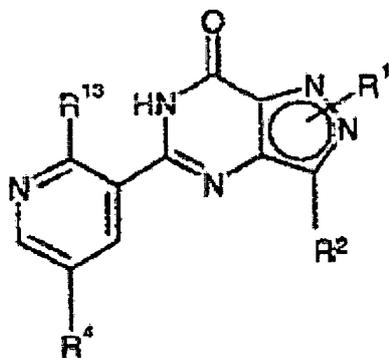
$R^1$  Methyl, Ethyl, i-Propyl oder n-Propyl, substituiert durch Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder i-Propoxy, bedeutet, wobei besagte Alkoxy substituenten direkt an ein beliebiges C-Atom innerhalb der Ethyl-, Isopropyl- oder n-Propylgruppen, nicht aber an das C-Atom, das direkt an den Pyrazolring gebunden ist, gebunden sein können, oder

$R^1$  i-, n-, sec- oder t-Butyl bedeutet;

$R^2$   $C_2$  bis  $C_4$  Alkyl;  $R^{13}$   $OR^3$  bedeutet, worin die  $R^3$  Alkylgruppe Methyl, Ethyl, n-Propyl, i- Butyl, n- Butyl, sec-Butyl oder t-Butyl darstellen, welche gewünschtenfalls mit einer oder zwei Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy- oder i-Propoxy-Resten substituiert sein können; und  $R^4$  eine 4-Methyl-, 4-Ethyl-, 4-n-Propyl- oder 4-i-Propylpiperazin-1-ylsulfonylgruppe darstellen,

hergestellt werden aus Verbindungen der allgemeinen Formel (IXB), in welcher X  $OR^3$  bedeutet (d.h. Verbindungen der allgemeinen Formel (IXC) wie sie oben und später beschrieben sind).

**[0034]** Demgemäß, wird entsprechend einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung ein weiteres Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) zur Verfügung gestellt:



(I)

oder eine Verbindung der allgemeinen Formel (IA), oder (IB) worin  $R^1-(CH_2)_n(C_4-C_4)cycloalkyl$ , worin n 1 oder

2 bedeutet; oder  $R^1-(CH_2)_n(C_3-C_6)$ cycloalkyl bedeutet, worin n 0 ist; oder

$R^1$ -Cyclopentylmethyl bedeutet; oder

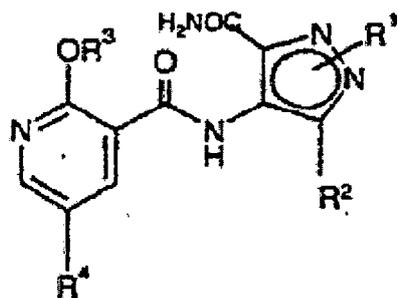
$R^1$  Methyl, Ethyl, i-Propyl oder n-Propyl bedeutet, das durch Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder i-Propoxy substituiert ist, wobei besagter Alkoxy substituent direkt an ein beliebiges C-Atom innerhalb der Ethyl, Isopropyl oder n-Propylgruppen, nicht aber an das C-Atom, das direkt mit dem Pyrazolring verbunden ist, gebunden sein kann; oder

$R^1$  i-Butyl, n-Butyl, sec.-Butyl oder t-Butyl bedeutet;

$R^2$   $C_2$  bis  $C_4$  Alkyl bedeutet;

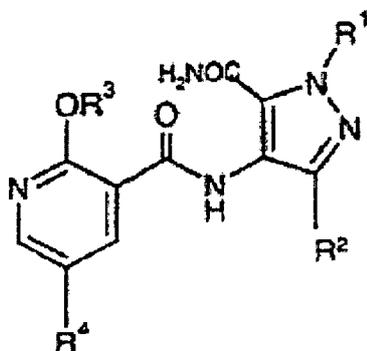
$R^3$   $OR^3$  bedeutet wobei die  $R^3$  Alkylgruppe Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Propyl, i-Butyl, n-Butyl, sec-Butyl oder t-Butyl gewünschtenfalls mit einem oder zwei Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder i-Propoxyresten substituiert sein kann; und

$R^4$  eine 4-Methyl, 4-Ethyl, 4-n-Propyl oder 4-i-Propylpiperazin-1-ylsulfonylgruppe darstellt, umfassend die Reaktion von Verbindungen der allgemeinen Formel(IXC)

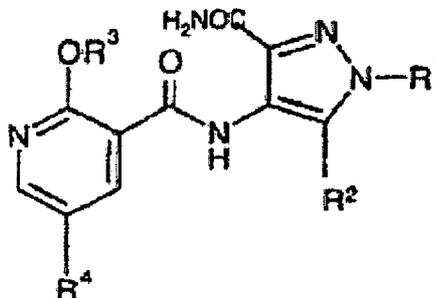


(IXC)

in welcher  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^4$  wie oben definiert sind, wobei besagte Reaktion in Gegenwart von  $-OR^3$ , einem Hydroxid und einer Trap-Substanz, oder alternativ in Gegenwart einer Trap-Substanz und einer Hilfsbase durchgeführt wird Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (IXC) und genauer (IXCA) und (IXCB) bilden weitere Aspekte der Erfindung.



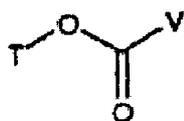
(IXCA)



(IXCB)

**[0035]** Ein besonderer Vorteil der Verwendung von Hydroxid-Trapsubstanzen im Vergleich zu einer Reaktion, bei der eine Trapsubstanz fehlt ist, dass eine höhere Ausbeute des Endprodukts (Verbindungen der allgemeinen Formel (I), (IA) oder (IB)) erreicht werden kann.

**[0036]** Vorzugsweise ist eine Hydroxid-Trapsubstanz ein Ester. Noch bevorzugter ist als Hydroxid-Trapsubstanz ein Ester der Formel:



vorgesehen,

bei welchem OT  $OR^3$  oder den Rest eines voluminösen Alkohols oder eines nicht-nucleophilen Alkohols bedeutet, oder TOH ein Alkohol ist, der während der Reaktion azeotrop entfernt werden kann; und C(O)V ist der Rest einer Carbonsäure. Z. B., wenn  $OR^3$  in der Verbindung (IXC) OEt ist, kann die Hydroxid-Trapsubstanz (TOC(O)V) z. B. Essigester oder Ethylpivalat sein, vorzugsweise ist V eine  $C_1$  bis  $C_4$  Alkylgruppe.

**[0037]** Vorzugsweise ist X ausgewählt aus der Gruppe, die aus  $-OR^3$ , Halogen, gewünschtenfalls substituiertem Arylsulfonyloxy, vorzugsweise Phenylsulfonyloxy, noch bevorzugter ist ein para-substituiertes wie etwa durch eine  $C_1$  bis  $C_4$ -Alkylgruppe Aryl (Phenyl), z. B. para-Toluolsulfonyloxy;  $C_1$  bis  $C_4$  Alkylsulfonyloxy z. B. Methansulfonyloxy; durch Nitro oder Halo bevorzugt z. B. parasubstituiertes Benzolsulfonyloxy vorzugsweise para-substituiertes z. B. para-Brombenzolsulfonyloxy oder para-Nitrobenzolsulfonyloxy;  $C_1$  bis  $C_4$  Perfluoroalkylsulfonyloxy, k z. B. Trifluoromethylsulfonyloxy; gewünschtenfalls substituiertes Aroyloxy wie Benzoyloxy;  $C_1$  bis  $C_4$  Perfluoroalkanoyloxy wie Trifluoracetyloxy;  $C_1$ - $C_4$  Alkanoyloxy wie Acetyloxy; Diazonium; quaternäres Ammonium,  $C_1$  bis  $C_4$  Alkylsulfonyloxy; Halosulfonyloxy z. B. Fluorsulfonyloxy und andere fluorierte abspaltbare Gruppen; und Diarylsulfonylamino z. B. Ditosyl ( $NTs_2$ ).

**[0038]** In bevorzugter Weise ist X eine  $C_1$  bis  $C_6$  primäre oder sekundäre Alkoxy- und speziell eine  $C_1$  bis  $C_4$  Alkoxygruppe, wie Ethoxy oder Methoxy.

**[0039]**  $-OR^3$  kann sowohl als Nucleophil dienen (um die abspaltbare Gruppe durch eine Substitution zu ersetzen) und als Base (um die Cyclisation in Gang zu setzen).

**[0040]**  $-OR^3$  kann in Lösung z. B. als Salz  $ZOR^3$  (worin Z ein Kation bedeutet) wie z. B. einem Metallsalz generiert werden. Besonders ein Alkali Salz (wie ein Natrium- oder Kaliumsalz) oder das Erdalkalisalz von  $-OR^3$  würde in einem brauchbaren Lösungsmittel eine  $-OR^3$ -Lösung erzeugen. In einer anderen Ausführungsform wird  $-OR^3$  in situ aus  $R^3OH$  zusammen mit einer Hilfsbase (d. h. einer von  $-OR^3$  abweichenden Base) erzeugt. Jedoch kann  $ZOR^3$  in einem anderen Systemen zusammen mit einer Hilfsbase im Reaktionssystem eingesetzt werden.

**[0041]** Bekanntlicherweise kann das Lösungsmittel in dem die Reaktion stattfindet  $R^3OH$  oder ein inertes Lösungsmittel (oder eine Mischung von beiden) sein. Unter einem inerten Lösungsmittel verstehen wir einen Lösungsmittel, welches unter den gegebenen Reaktionsbedingungen kein Nucleophil bildet, oder, falls doch ein Nucleophil gebildet wird, dieses ausreichend gehindert ist oder nichtreaktiv genug ist, um in die Austauschreaktion im wesentlichen nicht konkurrierend einzugreifen. Wenn  $R^3OH$  als eine Quelle von  $-OR^3$  eingesetzt wird, ist ein besonderes Lösungsmittel normalerweise nicht notwendig, es kann aber wohl ein inertes Hilfslösungsmittel (d. h. ein Lösungsmittel das von  $R^3OH$  abweicht) als zusätzliches Lösungsmittel in der Reaktion verwendet werden.

**[0042]** Brauchbare Lösungsmittel sind folgende:

$R^3OH$ , ein sekundäres oder tertiäres  $C_4$ - $C_{12}$  Alkanol, ein  $C_3$ - $C_{12}$  Cycloalkanol, ein tertiäres  $C_4$ - $C_{12}$  Cycloalkanol, ein sekundäres oder tertiäres ( $C_3$ - $C_7$  Cycloalkyl) $C_2$ - $C_6$  alkanol, ein  $C_3$ - $C_9$  Alkanon, 1,2-Dimethoxyethan, 1,2-Diethoxyethan, Diglym, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Toluol, Xylol, Chlorobenzol, 1,2-Dichlorobenzol, Acetonitril, Dimethylsulfoxide, Sulfolan, Dimethylformamid, N-methylpyrrolidin-2-on, Pyridin und deren Gemische. Bevorzugtere Lösungsmittel sind  $R^3OH$ , tertiäres  $C_4$ - $C_{12}$  Alkanol, tertiäres  $C_4$ - $C_{12}$  Cycloalkanol, tertiäres ( $C_3$ - $C_7$  Cycloalkyl) $C_2$ - $C_6$  alkanol,  $C_3$ - $C_9$  Alkanon, 1,2-Dimethoxyethan, 1,2-Diethoxyethan, diglym, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Toluol, Xylol, Chlorobenzol, 1,2-Dichlorobenzol, Acetonitril, Dimethylsulfoxide, Sulfolan, Dimethylformamid, N-methylpyrrolidin-2-on, Pyridin und deren Gemische

**[0043]** Das bevorzugteste Lösungsmittel ist  $R^3OH$ , was bedeutet, dass  $OR^3$  in situ gebildet wird, wie dies bei Anwesenheit einer Hilfsbase der Fall ist.

**[0044]** Gemäß der Erfindung kann ein breiter Bereich von Hilfsbasen eingesetzt werden. Typischerweise werden die Basen mit  $-OR^3$  bei der nucleophilen Substitution von X nicht wesentlich konkurrieren (d. h. sie werden nicht als nucleophile Reagenzien wirken) als ob sie entsprechend sterisch gehindert wären.

**[0045]** Bevorzugt wird eine Hilfsbase ausgewählt aus der Gruppe, welche aus sterisch gehinderten Basen, Metallhydriden, Metalloxiden, Metallcarbonaten oder Metallbicarbonaten besteht. Die sterisch gehinderte Base ist vorteilhaft das Metallsalz eines sterisch gehinderten Alkohols oder Amins.

**[0046]** In bevorzugter Weise werden die Hilfsbasen gemäß der Erfindung aus einer Gruppe ausgewählt, die aus Metallsalzen eines sterisch gehinderten Amins oder aus Metallsalzen eines sterisch gehinderten Alkohols bestehen, wie einem sekundären oder tertiären  $C_4$ - $C_{12}$  Alkanol, einem  $C_3$ - $C_{12}$  Cycloalkanol und einen sekundären oder tertiären ( $C_3$ - $C_8$  Cycloalkyl  $C_1$ - $C_6$  Alkanol, einem N-(sekundären oder tertiären  $C_3$ - $C_6$  Alkyl)-N-(primären, sekundären oder tertiären  $C_3$ - $C_6$  Alkylamin, einem N-( $C_3$ - $C_8$  Cycloalkyl)-N-(primären, sekundären oder tertiären  $C_3$ - $C_6$  Alkylamin, einem Di- $C_3$ - $C_8$  Cycloalkyllamin oder Hexamethyldisilazan; 1,5-Diazabicyclo[4,3,0]non-5-en und 1,8-Diazabicyclo[4,5,0]undec-7-en; einem Metallhydrid, Oxide, Carbonat, und Bicarb-

nat.

**[0047]** In noch bevorzugter Weise werden die Hilfsbasen gemäß der Erfindung aus einer Gruppe ausgewählt, die aus Metallsalzen von einem sterisch gehinderten Alkohol oder Amin bestehen, wie einem tertiären C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> Alkanol, einem C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> Cycloalkanol und einem tertiären (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> Cycloalkyl C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkanol, einem N-(sekundären oder tertiären) C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl)-N-(primären, sekundären oder tertiären C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> Alkylamin, einem N-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> Cycloalkyl)-N-(primären, sekundären oder tertiären C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> Alkylamin, einem Di-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> Cycloalkylamin oder Hexamethyldisilazan; 1,5-Diazabicyclo[4,3,0]non-5-en und 1,8-Diazabicyclo[4,5,0] um undec-7-en; einem Metallhydrid, Oxide, Carbonat, und Bicarbonat.

**[0048]** Noch mehr bevorzugt wird die Hilfsbase ausgewählt aus sterisch gehinderten Basen der obigen Darstellung (d.h. alle mit Ausnahme des Metallhydrids, Oxids, Carbonats und Bicarbonats).

**[0049]** Am bevorzugtesten ist jedoch als Hilfsbase das Metallsalze eines tertiären C<sub>1</sub> bis C<sub>6</sub> Alkohols Mos wie die Alkali oder Erdalkali Metallsalze (z. B. Na/K) von t-t-Butanol oder t-Amylalkohol, oder die Base ist KHMDS.

**[0050]** Die bevorzugteste Hilfsbase ist das Alkalimetallsalz t-Butanol (z.B. Kalium t-butoxid).

**[0051]** Das Metallsalz von ZOR<sup>3</sup> und die Hilfsbase können unabhängig voneinander ausgewählt werden aus Alkalimetallen (Lithium, Natrium, Kalium, Rubidium und Cesium) oder den Erdalkalimetallen (Beryllium, Magnesium, Calcium, Strontium, Barium). Die bevorzugten Metalle sind Natrium, Kalium, Lithium oder Magnesium. Bevorzugter als Metall ist Natrium oder Kalium.

**[0052]** Für die Optimierung der Ausbeuten ist es weiterhin bevorzugt, dass mindestens ein Moläquivalent einer Hilfsbase und -OR<sup>3</sup> eingesetzt wird, wenn X eine oben definierte Gruppe außer OR<sup>3</sup> ist.

**[0053]** Falls -OR<sup>3</sup> (für den Fall dass keine Hilfsbase anwesend ist) auch als Base wirkt sind vorzugsweise mindestens ungefähr 2 Äquivalente -OR<sup>3</sup> vorhanden. Sinnvollerweise ist mindestens 1 Äquivalent einer der Trap-Substanz vorhanden (vorzugsweise sind es mindestens ungefähr zwei Äquivalente). Für den Fall dass X=OR<sup>3</sup> (d.h. wenn man von (IXC) an Stelle von (IXB) ausgeht), ist in der Theorie mindestens ein Basenäquivalent erforderlich, falls diese Base -OR<sup>3</sup> oder eine Hilfsbase ist.

**[0054]** Die Reaktionstemperatur der Verbindungen der allgemeinen Formel (IXC) liegt bei der Umsetzung zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I) (wie die entsprechenden Bildung von Verbindungen (IA) und (IB)) vorzugsweise bei mindestens 80°C, bevorzugter bei ungefähr 80 bis ungefähr 130°C, noch bevorzugter sind ungefähr 100 bis ungefähr 130°C und am meisten bevorzugt sind ungefähr 115 bis ungefähr 125°C.

**[0055]** Die Reaktionstemperatur, die zur Überführung der Verbindungen der allgemeinen Formeln (IXB), (IXC) oder (XXX) in Verbindungen der allgemeinen Formel (I) eingehalten werden soll, hängt vom Lösungsmittel, ebenso wie von der Natur von -OR<sup>3</sup> und X ab. Wenn X OR<sup>3a</sup> ist (wobei OR<sup>3a</sup> und OR<sup>3</sup> nicht gleich sind), d.h. das Lösungsmittel eine Verbindung der Formel (IXC<sup>a</sup>) und R<sup>3</sup>OH ist, wird XH (wie z. B. ein C<sub>1</sub> bis C<sub>6</sub> Alkohol) mittels R<sup>3</sup>OH azeotrop entfernt (wobei natürlich das Reaktionsgefäß geeignet sein muss, das azeotrope Gemisch abzudestillieren) indem man die Reaktion bei der azeotropen Temperatur von XH und R<sup>3</sup>OH durchführt. Auf diese Weise können Ausbeute und Qualität des Endprodukts weiter verbessert werden. Zum Beispiel, (wenn X Alkoxy, vorzugsweise Ethanol ist) wird die Umwandlung der Verbindungen (XXX), (IXB) oder (IXC) nach (I) vorzugsweise bei der azeotropen Temperatur des Alkohols (d.h. XH (vorzugsweise Ethanol) mit R<sup>3</sup>OH durchgeführt. Wenn X=OR<sup>3</sup> und das Lösungsmittel R<sup>3</sup>OH ist, besteht kein Bedarf, R<sup>3</sup>OH, azeotrop zu entfernen.

**[0056]** Es wird also in einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ein Verfahren für die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) (IA) oder (IB), und besonders von Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) (IA) oder (IB) angewandt, bei denen R<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)Cycloalkyl ist, wobei n 1 oder 2 bedeutet;

oder R<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)cycloalkyl ist, wobei n 0 bedeutet;

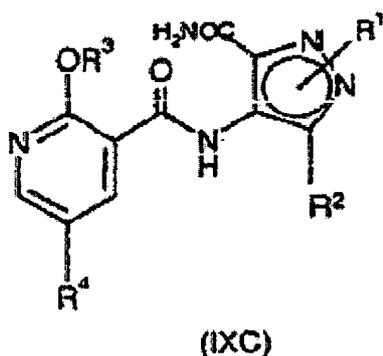
oder R<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(C<sub>5</sub>)cycloalkyl ist, wobei n 1 bedeutet; oder

R<sup>1</sup> Methyl, Ethyl, i-Propyl oder n-Propyl bedeutet, das substituiert ist durch Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder i-Propoxy, wobei besagte Alkoxy substituenten unmittelbar an ein C-Atom innerhalb der Ethyl, Isopropyl oder n-Propylgruppen gebunden sind; oder R<sup>1</sup> i-, n-, sec- oder t-Butyl bedeutet; R<sup>2</sup> C<sub>2</sub> bis C<sub>4</sub> Alkyl bedeutet; R<sup>13</sup> OR<sup>3</sup> bedeutet, wobei die R<sup>3</sup> Alkylgruppe Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, i-Butyl, n-Butyl, sec-Butyl oder t-Butyl gewünschtenfalls mit einem oder zwei Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder i-Propoxy Substituenten versehen sind;

und  $R^4$  eine 4-Methyl, 4-Ethyl, 4-n-Propyl oder 4-i-Propylpiperazin-1-ylsulfonylgruppe bedeutet, und wobei das besagte Verfahren die Schritte umfasst, bei denen eine Verbindung (XIB), (XIC) oder (XID) entsprechend:

- a) mit  $R^3OH$  und einer Hilfsbase, vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel und in Gegenwart einer Trap-Substanz; oder
- b) mit  $ZOR^3$  und einer Hilfsbase in  $R^3OH$  oder einem inerten Lösungsmittel oder beidem in Gegenwart besagter Trap-Substanz; oder
- c) mit  $ZOR^3$  und  $R^3OH$  oder einem inerten Lösungsmittel oder beidem, in in Gegenwart besagter Trap-Substanz; oder
- d) mit einer Hilfsbase, einem inerten Lösungsmittel oder  $R^3OH$  oder in ihrer Kombination mit einer Hydroxid-Trap-Substanz für Verbindungen der allgemeinen Formel (IXC) umgesetzt wird.

**[0057]** 1.3 Für Verbindungen der allgemeinen Formel (IXB) bei welchen X  $OR^3$  ist, und ein Alkohol als Lösungsmittel ausgewählt ist, kann eine Verbindung der Formel (I) durch Cyclisation einer Verbindung der allgemeinen Formel (IXC) hergestellt werden:

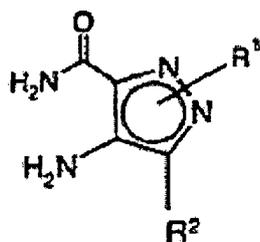


wobei  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^4$  die obengenannte Bedeutung der Formeln (I), (IA) und (IB) haben. Bei dieser Reaktion sollte ein Alkohol der Formel  $R^3OH$  oder ein inertes Lösungsmittel oder eine Mischung beider als Lösungsmittel angewandt werden, um potentiellen Problemen zu begegnen, welche mit dem Alkoxyaustausch in der 2-Position des Pyridins verbunden sind.

**[0058]** Und einem hier definierten geeigneten Alkohol ist ein Lösungsalkohol gemeint, der dieselbe Länge der Alkylkette aufweisen sollte, wie der Alkoxy substituent von ( $-OR^3$ ); wo zum Beispiel  $-OR^3$  Ethoxy bedeutet, ist Ethanol der geeignete Alkohol. Vorzugsweise verläuft diese Cyclisierung unter basischen Bedingungen in Anwesenheit eines Alkalimetallsalzes eines sterisch gehinderten Alkohols oder Amins. Zum Beispiel kann die gewünschte Cyclisierung unter Verwendung von 1 bis 8, gewünschtenfalls 1 bis 5, eher bevorzugt mit einem 1.2 bis 3.5-fachem Überschuss von Kalium-t-butoxid oder Kalium-bis(trimethylsilyl)amid, gewünschtenfalls unter geeigneten Trocknungsbedingungen, das heißt in Gegenwart von Molekularsieben oder unter azeotropen Bedingungen in einem wie oben beschrieben brauchbaren Lösungsmittel bei Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches, gewünschtenfalls in Gegenwart von ungefähr 1 bis 2 Moläquivalenten einer Hydroxid-Trapsubstanz wie Essigester oder Ethylpivalat durchgeführt werden, oder die Reaktion kann gewünschtenfalls in einem Druckgefäß bei ungefähr 100 – 130°C, gewünschtenfalls in Gegenwart von 1 bis 2 Moläquivalenten einer Hydroxid-Trapsubstanz wie Essigester oder Ethylpivalat durchgeführt werden

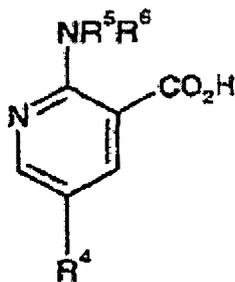
**[0059]** Alternative Reaktionsbedingungen für die Cyclisierungsreaktionen der Verbindungen (IXC), wobei X  $OR^3$  bedeutet, bestehen darin, bei der Reaktion mit ungefähr 1.2 bis 4.5 Moläquivalenten einer sterisch behinderten Base wie Kaliumt-t-butoxid oder KHMDS, gewünschtenfalls in einem Druckgefäß (sealed vessel) bei ungefähr 100°C bis ungefähr 150°C an Stelle von einem Alkohol der Formel  $R^3OH$  als Lösungsmittel, einen sterisch gehinderten Alkohol wie z. B. 3-Methylpentan-3-ol, als Lösungsmittel, gewünschtenfalls in Gegenwart von ungefähr 1 oder 2 Moläquivalenten Essigester oder Ethylpivalat einzusetzen.

**[0060]** Eine Verbindung der Formel (IXA) oder eine Verbindung der allgemeinen Formel (IXB), worin X  $OR^3$  bedeutet (das heißt eine Verbindung der allgemeinen Formel (IXC)) kann dadurch hergestellt werden, dass man eine Kupplungsreaktion mit einer Verbindung der Formel (VII) durchführt):

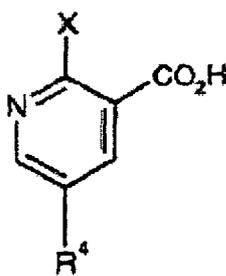


(VII)

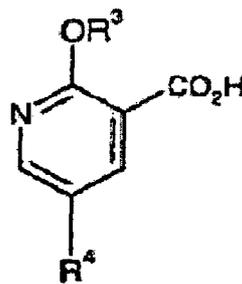
worin  $R^1$  und  $R^2$  wie oben für die Formeln (IXA), (IXB) oder (IXC) formuliert, mit einer Verbindung der Formel (XA), (XB) oder (XC) beziehungsweise:



(XA)



(XB)



(XC)

worin  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $X$  ebenfalls wie oben für die Formeln (IXA), (IXB) oder (IXC) definiert ist. Wo immer entweder  $R^5$  und/oder  $R^6$  in der  $-NR^5R^6$ -Gruppe der Formel (XA) Wasserstoff bedeutet, muss vorteilhafter Weise eine brauchbare Schutzgruppe für das Stickstoffatom in Betracht gezogen und verwendet werden. Dabei kann jede brauchbare Schutzgruppe Anwendung finden.

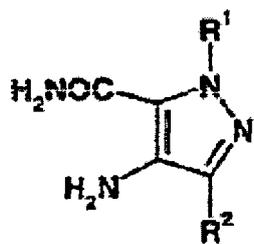
**[0061]** Die Kupplungsreaktion kann unter Verwendung von für die Amidbildung konventionellen Techniken ausgeführt werden, das heißt über das Acylchloridderivat von (XA) oder (XB) in Gegenwart von bis zu ungefähr fünffachem Überschuss eines tertiärenamins wie Triethylamin oder Pyridin, die als Puffersubstanzen für die gebildeten sauren Nebenprodukte (HY) agieren), gewünschtenfalls in Gegenwart eines Katalysators wie 4-Dimethylaminopyridin, in einem brauchbaren Lösungsmittel wie Dichlormethan, in einem Temperaturbereich von ungefähr  $0^\circ\text{C}$  bis ungefähr Raumtemperatur. Bequemer Weise kann als Lösungsmittel auch Pyridin eingesetzt werden.

**[0062]** Insbesondere kann jede übliche Kupplungsvariante für die Bildung von Aminosäuren Anwendung finden. Zum Beispiel die Säure der Formel (XA), (XB) oder (XC) oder ein brauchbares Salz, (zum Beispiel dessen Natriumsalz) kann über ein Carbodiimid wie das 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid oder das 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminoprop-1-yl)carbodiimid, gewünschtenfalls in Gegenwart von 1-Hydroxybenzotriazolhydrat und/oder einem Katalysator wie 4-Dimethylaminopyridin, oder durch Verwendung eines Halogentrisaminphosphoniumsalzes wie Brom-tris(pyrrolidin)phosphoniumhexafluorphosphat oder unter Einsatz eines brauchbaren Pyridiniumsalzes, wie 2-Chlor-1-methylpyridiniumjodid, Verwendung finden.

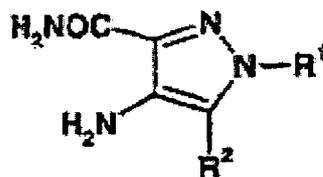
**[0063]** Beide Arten von Kupplungsreaktionen werden in einem brauchbaren Lösungsmittel wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran oder N,N-Dimethylformamid, gewünschtenfalls in Gegenwart eines tertiärenamins wie Triethylamin oder N-ethyl-diisopropylamin (z. B. wenn keine der Verbindungen der Formel (VII), oder das Aktivierungsreagens in Form eines Säureadditionssalze vorliegen), bei von  $0^\circ\text{C}$  bis ungefähr Raumtemperatur durchgeführt. Vorzugsweise werden 1 bis 2 Moläquivalente des Aktivierungsreagens und 1 bis 3 Moläquivalente eines vorhandenen tertiärenamins in Anwendung gebracht.

**[0064]** In einer weiteren Abwandlung wird zunächst die Carboxylfunktion von (XA), (XB) oder (XC) unter Verwendung von einem etwa 5%igen Überschuss des Reagens wie N,N-Carbonyldiimidazol in einem geeigneten Lösungsmittel wie z. B. Ethylacetat oder Butan-2-on in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis ungefähr  $80^\circ\text{C}$  aktiviert, wonach die Reaktion des als Zwischenprodukt anfallenden Imidazolidins mit (VII) in einem Temperaturbereich von  $20^\circ\text{C}$  bis ungefähr  $90^\circ\text{C}$  erfolgt.

[0065] Es ist zu berücksichtigen dass die allgemeine Formel (VII) ebenfalls durch die regioisomeren Formen (VIIA) und (VIIB) repräsentiert werden können:



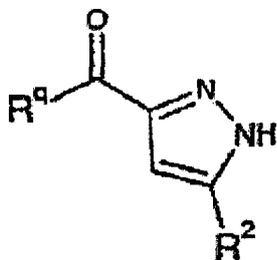
(VIIA)



(VIIB)

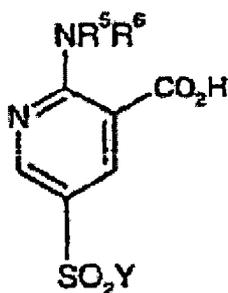
worin  $R^1$  und  $R^2$  wie oben definiert sind.

[0066] Die 4-Aminopyrazol-5-carboxamid-Verbindungen der allgemeinen Formeln (VII), (VIIA) oder (VIIB) können von Pyrazol-Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII); ausgehend entsprechend der Vorgehensweise wie sie in dem der Herstellung gewidmeten Teil insbesondere Präparate 96(a) bis (h) im einzelnen beschrieben sind, hergestellt werden:

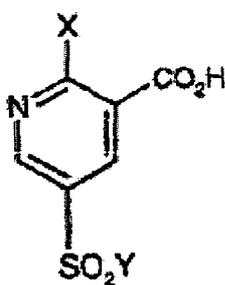


XIII

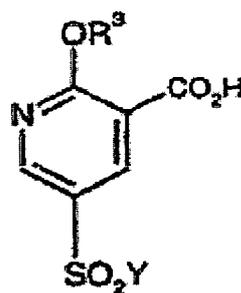
worin  $R^9$  ausgewählt ist aus OH,  $C_1$  bis  $C_6$  Alkoxy oder  $NR^5R^6$  wobei  $R^5$  und  $R^6$  wie oben definiert sind, Verbindungen mit der allgemeinen Formel (XA) oder (XC) können ausgehend von den allgemeinen Formeln (VIIA), (VIIB) oder (VIIC)



(VIIIA)



(VIIB)

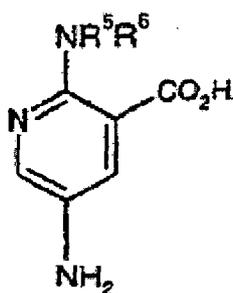


(VIIC)

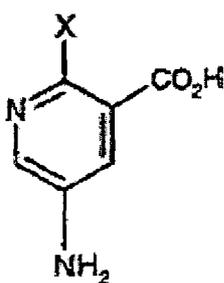
wobei  $R^3$ ,  $R^5$  und  $R^6$  wie für die Verbindungen der allgemeinen Formeln (I), (IA) und (IB) definiert ist, können durch Reaktion mit einer 4- $R^{10}$ -Piperizinyilverbindung wie z. B. 4-Methylpiperizine hergestellt werden.

[0067] Eine solche Reaktion kann bei Temperaturen von ungefähr  $0^\circ\text{C}$  bis zu etwa Raumtemperatur vorzugsweise in Gegenwart eines Lösungsmittels wie einen  $C_1$  bis  $C_3$  Alkohol oder Dichlormethan, gewünschtenfalls in Gegenwart einer brauchbaren Base wie Triethylamin eingesetzt werden um das saure Nebenprodukte (HY) abzufangen. Wo entweder  $R_5$  oder  $R_6$  Wasserstoff bedeuteten, kann, wie oben bereits beschrieben, eine Schutzgruppenstrategie angewandt werden.

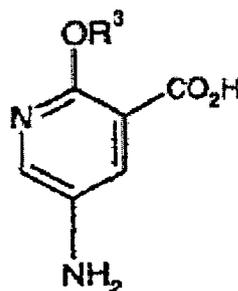
[0068] Verbindungen der allgemeinen Formeln (VIII A), (VIII B) oder (VIII C) können jeweils aus Verbindungen der allgemeinen Formeln (XIA), (XIB) oder (XIC) hergestellt werden:



(XIA)



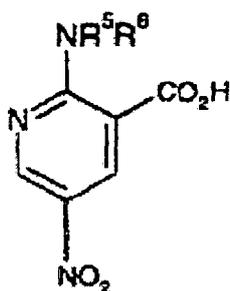
(XIB)



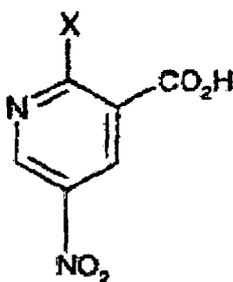
(XIC)

worin  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $X$  wie für die Verbindungen der allgemeinen Formeln (I), (IA) und (IB) definiert sind durch Anwendung bekannter Methoden für die Umwandlung einer Amino- in eine  $SO_2Y$  Gruppe, wobei  $Y$  ein Halogenatom, bevorzugt Chlor ist. Wenn z. B.  $Y$  Chlor ist, wird ein zweifacher Überschuss von Natriummethylat in einer Mischung von konzentrierter Salzsäure und Eisessig bei ungefähr  $-25^\circ\text{C}$  bis ungefähr  $0^\circ\text{C}$  umgesetzt, gefolgt von einer Behandlung mit einem Überschuss von flüssigem Schwefeldioxid und einer Lösung mit ungefähr dreifachem Überschuss Kupferchlorid in wässriger Essigsäure bei einer Temperatur von etwa  $-15^\circ\text{C}$  bis etwa Raumtemperatur.

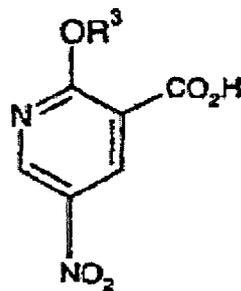
[0069] Wenn  $R^{13}$  eine primäre oder sekundäre Aminogruppe enthält, ist es grundsätzlich vorteilhaft, diese Aminogruppe mit einer säurestabilen Gruppe wie z. B. einer Acetylgruppe oder Benzylgruppe zu schützen. Verbindungen der allgemeinen (XIA), (XIB) und (XIC) können jeweils durch Reduktion von Verbindungen der allgemeinen Formeln (XIA), (XIB) und (XIC) hergestellt werden:



(XIIA)



(XIIB)



(XIIC)

wobei  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $X$  wie oben definiert sind. Eine solche Überführung von Verbindungen der allgemeinen Formeln (XIIA), (XIIB) und (XIIC) in Verbindungen der allgemeinen Formeln (XIA), (XIB) und (XIC) können durch übliche katalytische oder katalytische Transferhydrierungsverfahren hergestellt werden. In typischer Weise wird die Hydrierung mittels Raneynickel (RTM) oder Palladiumkatalysatoren wie 10% Pd auf Aktivkohle, in einem brauchbaren Lösungsmittel wie z. B. Ethanol bei einem Wasserstoffdruck von ungefähr 345 kPa (50 psi) bis ungefähr 414 kPa (60 psi) bei Temperaturen von etwa Raumtemperatur bis ungefähr  $60^\circ\text{C}$ , bevorzugt von  $40^\circ\text{C}$  bis etwa  $50^\circ\text{C}$  durchgeführt.

[0070] Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (IXC) wie oben in 1.2 und 1.3 beschrieben, können mittels einer Kopplungsreaktion zwischen einer Verbindung der allgemeinen Formel (XB) und einer Verbindung der allgemeinen Formel (VII) erhalten werden, wobei die Kopplung wie oben beschrieben durchgeführt werden kann. Verbindungen der allgemeinen Formel (XB) können nach einem Verfahren wie in Schema 2 dargestellt, hergestellt werden.

[0071] Unter Hinweis auf Schema 2, wird das Zwischenprodukt der Formel (XB) aus einer Verbindung der Formel (XIV) hergestellt, wobei der genaue Prozess von der abspaltbaren Gruppe  $X$  abhängt.

[0072] Für Verbindungen der Formel (XB) bei der  $X =$  Arylsulfonyloxy,  $C_1$ - $C_4$  Alkylsulfonyloxy,  $C_1$ - $C_4$  Perfluoroalkylsulfonyloxy, Aryloxy,  $C_1$ - $C_4$  Perfluoroalkanoyloxy,  $C_1$ - $C_4$  Alkanoyloxy, quaternäres Ammonium  $C_1$ - $C_4$ , Al-

kylsulfonyloxy oder Halosulfonyloxy, kann die Verbindung (XB) aus Verbindungen (XIV) (worin Q=ON und W=OH) und einem geeigneten Derivatisierungsmittel, insbesondere einem geeigneten Sulfonierungsmittel wie einem Arylsulfonylhalid, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkylsulfonylhalide, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Perfluoroalkylsulfonylhalid, Arylhalid, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Perfluoroalkanoylhalid, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkanoylhalid, einem quarternären Ammonium C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylsulfonylhalid oder Halosulfonylhalid, oder einem geeigneten Arylierungsmittels wie einem Arylhalogenid, oder einem geeigneten Acylierungsmittels wie C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Perfluoroalkanoylhalid, oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkanoylhalid), bzw. (ein bevorzugter Substituent ist nach dem oben gesagten: Chlorid), in einem geeigneten Lösungsmittel.

**[0073]** Verbindungen der Formel (XIV) (worin Q = OH und W = OH) können aus Verbindungen (XV) hergestellt werden (worin P eine hydrolysierbare Gruppe darstellt) mittels eines hydrolysierenden Agens, vorzugsweise einer Hydroxid-Base (idealerweise in zwei molarer Menge), bevorzugter ist ein Metallhydroxid wie Natriumhydroxid, in einem brauchbaren Lösungsmittel wie Wasser Das Metall der Hydroxid-Base kann, wie oben, unter Z (in ZOR) ausgeführt, gewählt werden. Das gilt auch für andere Reaktionen der Schemata 2 und 3 und gilt ebenfalls für andere Reaktionen danach, insoweit als die Hydroxidbase und das Hydrolysierungsmittel angewandt werden.

**[0074]** Falls die P Gruppe sich mittels Hydroxiden nicht hydrolysieren läßt, muss ein brauchbares Verfahren zur Abspaltung der Schutzgruppe nach Praxis der Standardliteratur angewandt werden.

**[0075]** Verbindungen der Formel (XB) bei denen X=Chlor können aus Verbindungen (XIV) bei denen Q = Cl und W = P (z.B. OEt) ist (entsprechend Formel XV) und einer Hydroxid-Base (idealer Weise ein Moläquivalent), wie Natriumhydroxid vorzugsweise in einem brauchbaren Lösungsmittel, bestehend aus Wasser und einem Mittel zur Entfernung der Schutzgruppen hergestellt werden.

**[0076]** Vorzugsweise ist das Mittel zur Entfernung der Schutzgruppen entsprechend der Erfindung ein hydrolysierendes Mittel, bevorzugter ein nucleophiles Hydroxid, und vorteilhafter Weise eine Hydroxid Base (idealer Weise ein Moläquivalent) wie Natriumhydroxid, vorzugsweise in einem brauchbaren Lösungsmittel wie Wasser.

**[0077]** Verbindungen der Formel (XB) bei denen X = Diazonium, können aus (XIV) (worin Q = NH<sub>2</sub>, W = OH) und salpetriger Säure hergestellt werden. Verbindungen der Formel (XIV) (bei denen Q = NH<sub>2</sub>, W = OH) können aus Verbindungen der Formel (XIV) (bei denen Q = NH<sub>2</sub>, W = P, z.B. OEt) und einem die Schutzgruppen entfernenden Mittel wie Hydroxid Basen wie z. B. Natriumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Wasser das Zwischenprodukt (XIV) (Q = NH<sub>2</sub>, W = P, z.B. OEt) aus (XV) und einem ammonisierenden Mittel, wie Ammoniak, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Wasser, hergestellt werden.

**[0078]** Verbindungen der Formel (XB) worin X = Diarylsulfonylamino, können aus (XIV) (worin Q = NH<sub>2</sub>, W = OH) und einem geeigneten Derivatisierungsmittel, vorzugsweise ein geeignetes Sulfonierungsmittel wie Arylsulfonylhalid, vorzugsweise Arysulfonylchlorid (idealerweise mindestens in zweimolarer Menge) und vorzugsweise in Gegenwart einer Base (ideal in zweifach molarer Menge), wie Triethylamin in einem geeigneten Lösungsmittel hergestellt werden.

**[0079]** Verbindungen der Formel (XB) bei denen X = C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (vorzugsweise C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ist, vorzugsweise primäres oder sekundäre Alkoxy, können aus (XIV) (wobei Q = C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (vorzugsweise C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) primäres oder sekundäre Alkoxy und W = P, wie OEt) und ein Schutzgruppen entfernendes Mittel (für P = OEt), vorzugsweise eine Hydroxid Base, wie Natriumhydroxid, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Wasser hergestellt werden.

**[0080]** Verbindungen der (XIV) (bei denen Q = C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (bevorzugt C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) primäres oder sekundäres Alkoxy, W = P, z.B. OEt ist, können aus (XV) und einem geeigneten Alkoxid OR' hergestellt werden, bei dem R C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl ist, bevorzugter ein C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> primäres oder sekundäres Alkyl, wie Natriumethoxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Toluol verwendet wird. Am meisten bevorzugt ist P = X (wobei X eine Alkoxygruppe bedeutet), weil dies Probleme mit einer Transesterifikation vermeidet.

**[0081]** Die Verbindungen der Formel (XV) können aus Verbindungen der Formel (XVI) durch Reaktion mit einer mono-N-substituierten Piperazingruppe hergestellt werden, in welcher der Monosubstituent R<sup>10</sup> wie oben definiert, optional in Gegenwart einer Hilfsbase (die mit dem Sulfonylchloridrest nicht irreversibel reagiert) wie Triethylamin vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Toluol reagiert, hergestellt werden. "D" in den Verbindungen (XV) und (XVI) is Cl oder Br. Die monosubstituierte Piperazingruppe kann auch die Base bilden, falls mehr als ein Äquivalent des monosubstituierten Piperazins anwesend ist. Vorzugsweise werden etwa zwei Äquivalente eingesetzt.

**[0082]** Sofern eine Hilfsbase eingesetzt wird, reagiert diese entweder nicht mit dem Sulfonylchloridrest (wie ein Metalloxid, Carbonat oder Bicarbonate) oder es reagiert mit dem Sulfonylchloridrest in einer solchen Weise, dass es für einen nucleophile Angriff aktiviert bleibt (z. B. ein tertiäres Amin wie Triethylamin). Das Amin  $\text{NH}(\text{R}^3)(\text{R}^4)$  kann ebenfalls als Base reagieren, wobei vorzugsweise mehr als ein Äquivalent vorliegt, in bevorzugter Weise ungefähr zwei Äquivalente (oder mehr).

**[0083]** Die Verbindungen der Formel (XVI) können aus Verbindungen der Formel (XX) in Gegenwart eines Chlorierungs- oder Bromierungsmittels, wie z. B. Thionylchlorid oder Thionylbromid, gebildet werden, in bevorzugter Weise in Gegenwart eines Halogenierungskatalysators, noch bevorzugter Thionylchlorid oder Thionylbromid in Gegenwart von Dimethylformamid. Das Thionylchlorid/Thionylbromid kann auch als das Lösungsmittel wirken, aber in bevorzugter Weise findet die Reaktion auch in einem geeigneten anderen Lösungsmittel wie Toluol statt. In einem solchen Fall werden nur stöchiometrische Mengen von Thionylchlorid/Thionylbromid erforderlich, vorzugsweise mindestens zwei Moläquivalente, in bevorzugter Weise mindestens fünf Moläquivalente.

**[0084]** Es ist möglich, die vierstufige Umsetzung von (XX) auf (XB) in einem einzigen zusammengefassten Schritt ohne Isolierung der Zwischenprodukte vorzunehmen, indem man das gleiche Lösungsmittel durchgehend (hier als "Gesamtlösungsmittel" ("telescope solvent") verwendet. Wenn also X eine Alkoxygruppe ( $-\text{OR}^3$  Gruppe) darstellt, kann bei den Schritten Schritte (XX) bis (XB) zusammengefasst das gleiche Lösungsmittel, wie z. B. ein inertes organisches Lösungsmittel, das mit Wasser nicht mischbar ist, verwendet werden. In bevorzugter Weise wird ein Kohlenwasserstofflösungsmittel (wie Toluol, Xylol, Anisol, Chlorbenzol, Hexan, Heptan, Octan, Nonan, Dekan, Cyclohexan, Methylpiperazin) oder Ether (wie Dibutylether, die Diphenylether) oder Ketone (wie Methylisobutylketon, Methylcyclohexanon) oder Ester (wie Ethylacetat, Butylacetat) oder Dimethylformamid verwendet. Noch bevorzugter ist jedoch ein Kohlenwasserstofflösungsmittel (wie Toluol, Xylol, Anisol, Chlorbenzol, Octan, Nonan, Dekan, Methylcyclohexan) oder Ether (wie z. B. Dibutylether, Diphenylether) oder Ester (wie Ethylacetat, Butylacetat). Noch bevorzugter als Gesamtlösungsmittel ist Toluol.

**[0085]** Das Zwischenprodukt der Formel (XX) wird aus einer Verbindung der Formel (XVII) in Gegenwart eines Mittels gebildet, welches in der Lage ist eine Schutzgruppe (P) für die Carbonsäure zu bilden (das heißt eine  $-\text{COP}$ -Gruppe) zu bilden. Vorzugsweise ist dieses Mittel ein Veresterungsmittel, um einen Carbonsäureester zu bilden (in welchem z. B. P Alkoxy und das die Schutzgruppe bildende Mittel ein Alkohol ist) wie z. B. ein  $\text{C}_1$  bis  $\text{C}_6$  Carbonsäureester, der durch das Reaktionschema führt und unter basischen Bedingungen zur Carbonsäurefunktion der Verbindung (XB) hydrolysiert wird. Am meisten bevorzugtes Veresterungsmittel ist Ethanol. Ein zusätzliches Lösungsmittel wie Toluol kann sinnvoll sein.

**[0086]** Das Zwischenprodukt der Formel (XVII) wird aus 2-Hydroxy-nicotinsäureamid oder einem seiner Salze in Gegenwart eines Sulfonylierungsmittels, bevorzugter Weise eines Mittels, welches  $\text{OR}^3$  (im Idealfall mit mindestens einem Moläquivalent  $\text{SO}_3$ ), z. B. unter Verwendung von  $\text{SO}_3$  in einem organischen Lösungsmittel (z. B. Tetrahydrofuran, Dioxan und Heptan) oder einem aprotischen Lösungsmittel (z. B. Nitrobenzol, Nitromethan, 1,4-Dioxan, Dichlormethan) oder einer Mineralsäure als Lösungsmittel (z. B. Schwefelsäure) oder in einer flüssigen Carbonsäure als Lösungsmittel (wie z. B. in Essigsäure) oder Tetrahydrofuran oder Heptan gebildet.

**[0087]** Bevorzugter als Sulfonierungsmittel ist jedoch Oleum ( $\text{SO}_3$  in Schwefelsäure) wie etwa 20 bis 30 – prozentiges Oleum enthält.

**[0088]** Verbindungen der allgemeinen Formel (IXB) werden durch Reaktion eines Zwischenprodukts der allgemeinen Formel (XB) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VII), wie im Detail oben beschrieben, in Gegenwart eines Kopplungsmittels gebildet, wie z. B. N,N'-Carbonyldiimidazol und eines brauchbaren Lösungsmittels wie Ethylacetat.

**[0089]** Verfahren für die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) werden nachfolgend beschrieben.

**[0090]** In einer bevorzugten Ausführungsform des Schema 2, ist X eine  $-\text{OR}^3$  Alkoxygruppe und entsprechend Q in Verbindung (XIV) der Rest  $-\text{OR}^3$  Vorzugsweise ist  $-\text{OR}^3$  eine  $\text{C}_1$  bis  $\text{C}_6$  Alkoxygruppe, bevorzugter eine  $\text{C}_1$  bis  $\text{C}_4$  primäre oder sekundäre Alkoxygruppe, speziell Ethoxy. Jedoch ist für andere austauschbare Gruppen (leaving groups) die grundsätzliche Methode des Schema 2 maßgeblich.

**[0091]** Diese bevorzugte Ausführungsform des Schema 2 ist in Schema 3 wiedergegeben. In Schema 3 wird

das Zwischenprodukt der Formel (XB) aus einer Verbindung der Formel (XIV) durch Abspaltung der Schutzgruppe P durch ein Abspaltungsmittel (deprotecting agent), vorteilhafter Weise durch Verseifung in Gegenwart einer Hydroxybase wie z. B. Natriumhydroxid, vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser und Toluol, gebildet.

**[0092]** Das Zwischenprodukt der Formel (XIV) wird aus einer Verbindung der Formel (XV) in Gegenwart eines geeigneten  $C_1$  bis  $C_6$  Alkoxid-nucleophils ( $-OR^3$ ) gebildet, (wie ein primäres oder sekundäres Alkoxid), vorzugsweise ein Metallalkoxid der Formel  $ZOR^3$ , worin das Metall (Z) oben im Rahmen von ZOR bereits definiert ist, wie z. B. Natriumethoxid, vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Toluol oder  $R^3OH$ , wobei  $R^3OH$  oben definiert und vorzugsweise Ethoxy ist. D in Verbindungen der Formel (XV) und (XVI) ist Cl oder Br, bevorzugter für D ist jedoch Cl.

**[0093]** Das Zwischenprodukt der Formel (XV) wird gebildet aus einer Verbindung der Formel (XVI) durch Reaktion mit  $N-R^{10}$ Piperazin, vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder einem Überschuss von  $N-R^{10}$ Piperazin, vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Toluol.

**[0094]** Das Zwischenprodukt der Formel (XVI) wird aus einer Verbindung der Formel (XX) in Gegenwart eines Chlorierungs- oder Bromierungsmittels gebildet, wie es für den gleichen Schritt in Schema 2 definiert ist, wie Thionylchlorid oder Thionylbromid, vorzugsweise Thionylchlorid oder Thionylbromid/Dimethylformamid. Letzteres kann auch als Lösungsmittel dienen, aber die Reaktion findet vorzugsweise in einem geeigneten anderen Lösungsmittel wie Toluol statt. In einem solchen Fall würden nur stöchiometrische Mengen Thionylchlorid/Thionylbromid, vorzugsweise jedoch wenigstens zwei Moläquivalente und, eher bevorzugt, wenigstens fünf Moläquivalente benötigt.

**[0095]** Das Zwischenprodukt der Formel (XX) wird aus Verbindungen der Formel (XVII) in Gegenwart eines eine Schutzgruppe der Carbonsäure bildenden Mittels (P) hergestellt (um, wie oben beschrieben wurde, eine -COP-Gruppe zu bilden). Vorzugsweise ist dieses Mittel ein Veresterungsmittel, das einen Carbonsäureester, wie z. B. den Ester einer  $C_1$  bis  $C_6$  Carbonsäure, bildet, der durch das Reaktionsschema beibehalten und unter basischen Bedingungen zur Carbonsäurefunktion der Verbindung (XB) hydrolysiert wird. Das am meisten bevorzugte Veresterungsmittel ist Ethanol. Ein weiteres Lösungsmittel wie Toluol kann sich als geeignet erweisen.

**[0096]** Das Zwischenprodukt der Formel (XVII) wird aus 2-Hydroxynicotinsäure mit einem Sulfonylierungsmittel wie 30-prozentigem Oleum hergestellt.

**[0097]** Wiederum ist es möglich die in vier Verfahrensschritten ablaufende Überführung von (XX) zu (XB) in einem einzigen Reaktionsgefäß als zusammengefasstes Eintopfverfahren (wie oben beschrieben) ohne Isolierung von Zwischenprodukten durchzuführen, wobei das gleiche Lösungsmittel als „Gesamtlösungsmittel“, (telescoping solvent), bezeichnet wird. Die Liste der Lösungsmittel, die in diesem Zusammenhang in Schema 2 beschrieben sind, können auch hier unmittelbar angewandt werden. Am bevorzugtesten ist das Lösungsmittel Toluol.

**[0098]** Nach der Bildung der Verbindung (XVI), kann beispielsweise überschüssiges Chlorierungs- oder Bromierungsmittel azeotrop bei der Azeotropemperatur besagten Mittels und des Gesamtlösungsmittels abdestilliert werden. Nach der Bildung der Verbindung (XV), werden Bromwasserstoff-/Chlorwasserstoff- (das heißt HD) Salze, die sich gebildet haben, aus der restlichen Phase ausgewaschen oder aus dem Reaktionsgefäß durch Filtration und der Rückstands des wässrigen Lösungsmittels (wo sinnvoll) durch azeotrope Destillation, zusammen mit einem Teil des Gesamtlösungsmittels entfernt. Bei der Bildung der Verbindung (XIV) kann das Lösungsmittel ebenfalls mit einem Teil des Gesamtlösungsmittels wiederum azeotrop abdestilliert werden, wenn das für die Einführung von  $-OR^3$  verwendete Alkoxid in dem Lösungsmittel (wie Ethanol) gelöst ist.

**[0099]** Für den Fall dass eine feste Alkoxyverbindung verwendet wird, ist der zuletzt genannte azeotrope Schritt nicht erforderlich. Das am meisten bevorzugte Gesamtlösungsmittel für ein solches Eintopfverfahren des Schema 3 ist Toluol.

**[0100]** Ist bekannt, dass Salze von Verbindungen der Schemata 1 bis 3 gemäß der Erfindung dadurch hergestellt werden können, dass man die relevanten Verbindungen zu einem ihrer Salze umwandelt (entweder in situ oder in einem separaten Schritt). Gemäß der Erfindung kann auch ein Säureadditionssalz einer Verbindung der Formel (I) gebildet werden.

**[0101]** 1.4 Selbstverständlich kann es für einige Verbindungen der Formeln (I), (IA) oder (IB) bei denen  $R^{13}$   $OR^3$  bedeuten besonders vorteilhaft sein, durch Anwendung der Cyclisierungs- und Alkoxysubstitutionsmethoden, die hier in den Abschnitten 1.2 und 2.1 beschrieben sind, eine Verbindung der Formel (I), (IA) oder (IB) aus einer Verbindung der allgemeinen Formel (IXCa) direkt in einem Eintopfverfahren herzustellen, wenn die 2-Alkoxygruppe ( $-OR^3$ ) des 5-Pyridin-3-yl)-substituenten der letzteren sich von der vorhergehenden unterscheidet.

**[0102]** Um dies zu erreichen, sollte ein alternativer Alkohol ( $R^3OH$ ) verwendet werden, bei dem die Alkylkette der  $-OR^3$  Gruppe des Alkohols sich von der von  $-R^{3a}$ -Gruppe des Ausgangsproduktes der allgemeinen Formel (IXCa) unterscheidet.

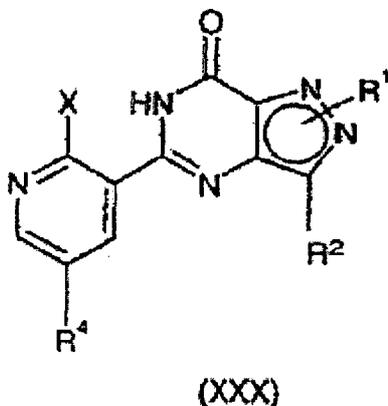
**[0103]** Wenn der Alkohol mit der alternativen 2-Alkoxygruppe ( $-OR^3$ ) für die Anwendung als Lösungsmittel zu selten oder teuer ist, dann ist es angeraten, eine entsprechend brauchbare Alternative wie 1,4-Dioxan als Reaktionslösungsmittel anzuwenden, wobei allerdings der benötigte Alkohol ( $R^3OH$ ) in einer Menge (typisch sind etwa 1 bis 2 Moläquivalente) anwesend sein muss, welche die gewünschte Umsetzung gewährleistet. (IXCa) und  $R^{3a}$  sind oben definiert.

**[0104]** 2. In einem weiteren allgemein anwendbaren Verfahren können Verbindungen der allgemeinen Formel (I), (IA) oder (IB) aus „alternativen“ Verbindungen der allgemeinen Formeln (I), (IA) oder (IB) hergestellt werden, wobei besagte Verfahren entweder Umlagerungen (interconversion) differierender  $-OR^3$  Gruppen, Umlagerungen von X und  $-OR^3$  Gruppen, oder Umlagerungen von  $-OR^3$  Gruppen und  $NR^5R^6$ , wie oben beschrieben, umfassen.

**[0105]** 2.1 Wie bereits oben erwähnt, können bestimmte Verbindungen der Formeln (I), (IA) und (IB) dadurch zur Reaktion gebracht (interconverted) werden, dass man einen Alkoxidaustausch oder eine Umlagerung in der 2-Position des 5-(Pyridin-3-yl)-Substituenten induziert.

**[0106]** Dies kann dadurch erreicht werden, dass man den geeigneten Alkohol (der Formel  $R^{3a}OH$ , worin die  $R^{3a}$  Alkylgruppe wie oben beschrieben definiert ist und sich von der  $OR^3$  Gruppe des Ausgangsmaterials (I), (IA) oder (IB) mit einem Alkalimetallsalz eines sterisch gehinderten Alkohols oder Amins behandelt, um das erwünschte Alkoxidanion zu erzeugen, welches dann mit dem Substrat reagiert. Typisch für einen zweistufigen Prozess ist ein Gemisch von ungefähr 1 bis 8, bevorzugter 5 bis 8, und speziell 4 bis 8 Moläquivalenten Kalium-bis-(trimethylsilyl)amid, wobei anschließend der benötigte Alkohol (der Formel  $R^{3a}OH$ ) als Lösungsmittel von ungefähr  $80\text{ }^{\circ}C$  bis  $100\text{ }^{\circ}C$  etwa 25 Minuten bis zu einer Stunde erhitzt wird, gefolgt von der Zugabe einer Verbindung der Formel (IA) oder (IB) und Erhitzen des Reaktionsgemisches bei ungefähr  $100\text{ }^{\circ}C$  bis ungefähr  $130\text{ }^{\circ}C$  über sechs bis 24 Stunden. Alternativ, kann das Substrat in einem Eintopfverfahren in dem gewünschten Alkohol als Lösungsmittel mit beispielsweise ungefähr 1,2 bis ungefähr 6, vorzugsweise 4 bis ungefähr 6 Moläquivalenten Kalium-bis-trimethylsilyl-amid, Kalium-t-Butoxid oder Carbonat bei einer Temperatur von etwa  $80\text{ }^{\circ}C$  bis etwa  $130\text{ }^{\circ}C$  direkt behandelt werden. Ein Hydroxid als Trap-Substanz kann gewünschtenfalls bei solchen Alkoxid-Austauschreaktionen mit eingeschlossen werden.

**[0107]** 2.2 Alternativ können bestimmte Verbindungen der allgemeinen Formel (I), (IA) oder (IB), bei denen  $R^{13}$   $-OR^3$  ist, aus Verbindungen der allgemeinen Formel (XXX) erhalten werden:

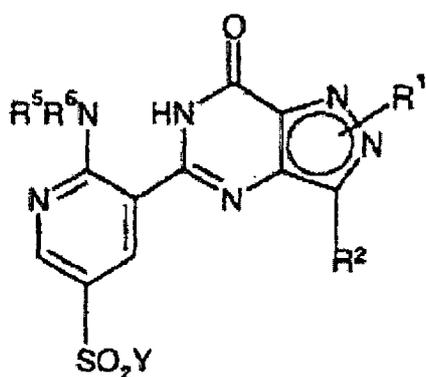


worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  wie oben definiert sind und worin X außer  $-OR^3$  jede beliebige Bedeutung haben kann durch Reaktion in Gegenwart von  $-OR^3$ , gewünschtenfalls in Gegenwart einer Hydroxid-Trap-Substanz, wie oben definiert.

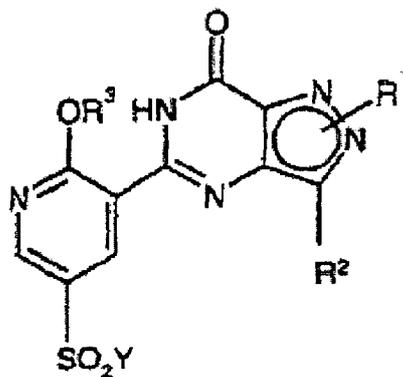
[0108] 2.3 In einer weiteren Verfahrensalternative können die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), (IA) oder (IB), worin  $R^{13}$ - $NR^{5}R^6$  bedeutet, aus einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) in der  $R^{13}$   $OR^3$  bedeutet, direkt hergestellt werden. Wenn  $R^{13}$   $OR^3$  bedeutet, kann das Substrat mit einem Überschuss von  $HNR^{5}R^6$  oder eines brauchbaren Säureadditionssalzes desselben in Gegenwart eines Überschusses einer nicht-nucleophilen Base wie einem sterisch gehinderten Amin oder einer brauchbaren anorganischen Base in einem verwendbaren Lösungsmittel umgesetzt werden.

[0109] Typisch wird  $HNR^{5}R^6$  als eine freie Base in ungefähr dreifachem Überschuss (gegenüber dem Substrat) des Kalium bis(trimethylsilyl)amids (KHMDS) in Dimethylformamid (DMF) als Lösungsmittel bei ungefähr 100 °C verwendet. Alternativ kann ein Überschuss von  $HNR^{5}R^6$  als das Lösungsmittel eingesetzt und die Reaktion in Gegenwart eines ungefähr 50%igen Überschusses an Kupfer(II)sulfat bis zur Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt werden. Wenn der gewünschte Aminosubstituent der Verbindungen der Formel (I), (IA) oder (IB)  $NR^{5}R^6$  ist, und einer der Reste  $R^5$  oder  $R^6$  Wasserstoff bedeutet, kann die Austauschreaktion am Rückfluss mit einem geeigneten Amin und Kupfer(II)sulfat Penta- oder Heptahydrat oder wasserfreiem Kupfer(II)sulfat oder KHMDS in DMF ausgeführt werden. Um die  $OR^3$ -Gruppe gegen alternative Amine der Formel  $HNR^{5}R^6$  auszutauschen, wie etwa Verbindungen bei denen  $R^5$  oder  $R^6$  ausgewählt sind aus aliphatischen oder zyklischen Aminen, welche gewünschtenfalls Sauerstoff (z. B. Morpholinyl) einschließen, dann wird die Reaktion bevorzugt dadurch ausgeführt, dass man etwa 18 Stunden bei 100 °C mit einem geeigneten Amin und ungefähr 3 Äquivalenten Kalium-bis(trimethylsilyl)amin in Dimethylformamid (DMF) behandelt.

[0110] 3. In einem weiteren alternativen Verfahren kann eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) je nach dem aus einer Verbindung der allgemeinen Formeln (IIA) oder (IIC) hergestellt werden:



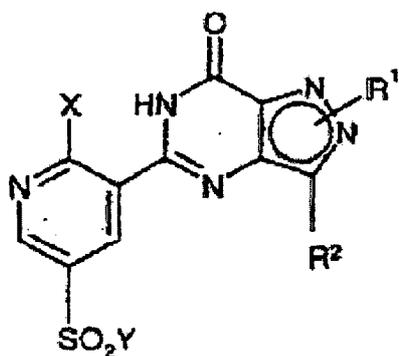
(IIA)



(IIC)

in welchen Y Halogen, vorzugsweise Chlor und  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  und  $R^6$  wie oben für die Formeln (IXA) und (IXC) definiert sind, durch Reaktion mit einer 4- $R^{10}$ -Piperazinyilverbindung, wie jeweils oben für die Herstellung von Verbindungen der Formeln (XA) und (XB) aus Verbindungen der Formeln (VIIA) und VIIIB beschrieben.

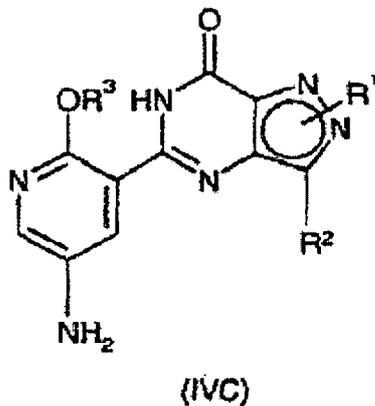
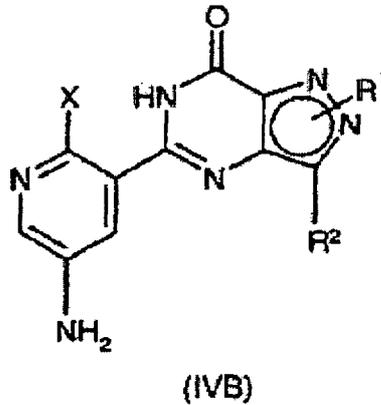
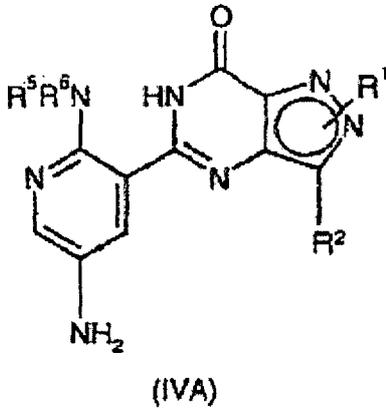
[0111] Alternativ kann eine Verbindung der allgemeinen Formel (I), (IA) oder (IB) aus einer Verbindung der allgemeinen Formel (IIB) hergestellt werden:



(IIB)

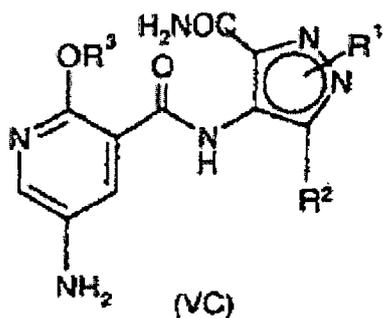
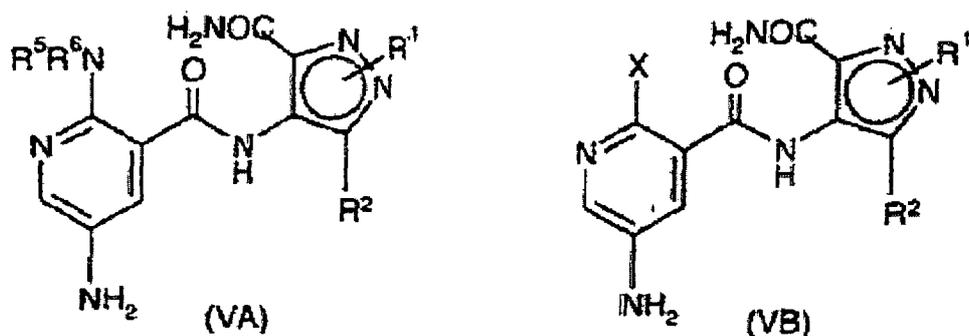
[0112] In welcher  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  und  $X$  die obengenannte Bedeutung haben, durch Reaktion mit einer 4- $R^{10}$ -Piperazinylverbindung, gefolgt von einer optionalen Umlagerungsreaktion in Gegenwart einer Hydroxid-Trapverbindung und  $-OR^3$  wie oben detailliert dargestellt, für die Herstellung der Verbindungen (I) aus Verbindungen (IXB) oder (XXX).

[0113] 3.1 eine Verbindung der allgemeinen Formeln (IIA) oder (IIB) oder (IIC) können je nach dem aus Verbindungen der allgemeinen Formel (IVA) oder (IVB) oder (IVC) hergestellt werden:



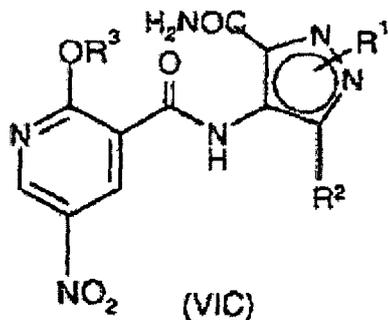
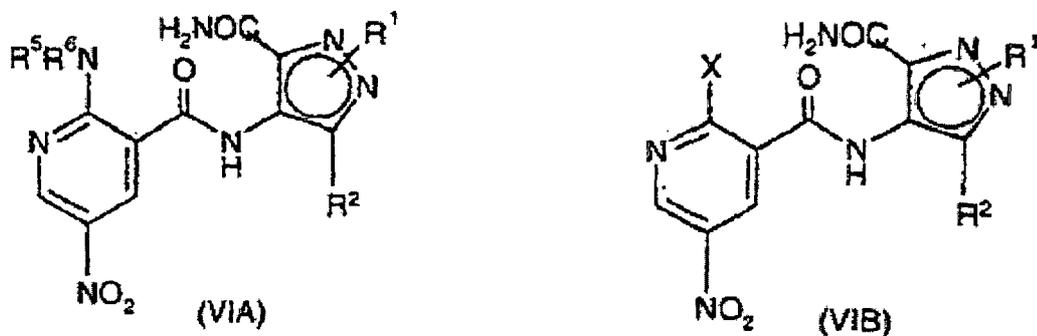
[0114] In welcher welcher  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $X$  die obengenannte Bedeutung haben, durch Anwendung bekannter Methoden, welche die Umwandlung einer Aminogruppe zu einer Gruppe der Formel  $SO_2Y$  betreffen, in welcher auch  $Y$  wie in den oben angegebenen Formeln (IIA), (IIB) und (IIC) definiert ist. Solche Reaktionen sind je nachdem bereits oben für die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formeln (VIII A) und (VI- IIB) aus Verbindungen der allgemeinen Formeln (XIA) und (XIB) beschrieben.

[0115] Eine Verbindung der allgemeinen Formel (IVA) oder (IVB) oder (IVC) kann je nachdem durch Cyclisierung einer Verbindung der allgemeinen Formel (VA) oder (VB) oder (VC) hergestellt werden.



[0116] in welchen  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $X$  die obengenannte Bedeutung haben, und worin die Bedingungen für die Cyclisierung zu denen analog sind, die oben für die Cyclisierung der Verbindungen der allgemeinen Formeln (XIA), (XIB) oder (XIC) beschrieben worden sind.

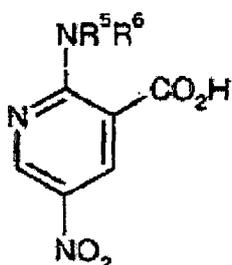
[0117] Eine Verbindung der Formel (VA) oder (VB) oder (VC) kann durch Reduktion einer Verbindung der Formel (VIA) oder (VIB) oder (VIC) hergestellt werden.



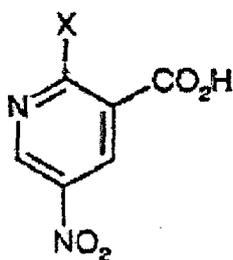
[0118] In welchen  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $X$  die obengenannte Bedeutung für die allgemeinen Formeln (VA), (VB) und (VC) haben, durch konventionelle katalytische Verfahren oder katalytische Transferhydrierungsverfahren, die oben im Detail für die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formeln der Verbindungen

der allgemeinen Formeln (XIA), (XIB) oder (XIC) aus Verbindungen der allgemeinen Formeln (XIIA) oder (XIIB) beschrieben sind.

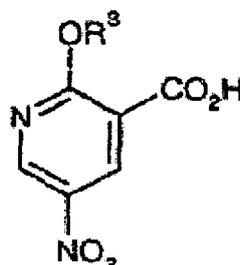
[0119] Eine Verbindung der Formel (VIA), (VIB) oder (VIC) kann je nachdem durch Reaktion einer Verbindung der Formel (VII), wie oben beschrieben, hergestellt werden mittels einer Verbindung der Formel (XIIA oder (XIIB) oder (XIC):



(XIIA)



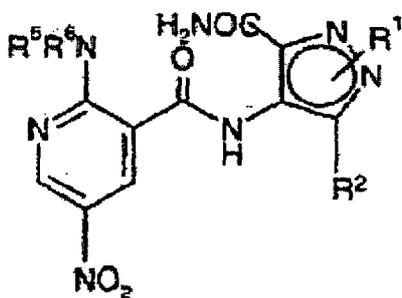
(XIIB)



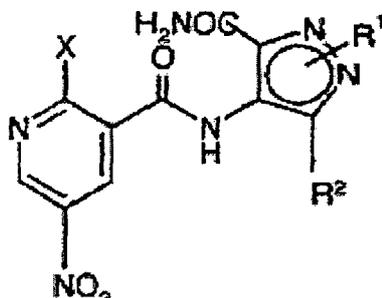
(XIIIC)

worin  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  und  $X$  wie oben für Verbindungen der allgemeinen Formeln (VIA) oder (VIB) oder (VIC) definiert sind. Wiederum, wie oben im Detail aufgeführt, ist eine übliche Aminschutzgruppen-Strategie für (XIIA) bevorzugt, wenn  $NR_5R_6$  eine primäre oder sekundäre Aminogruppe darstellt. Die Kupplungsreaktion mit den Verbindungen der allgemeinen Formel (XA) oder (XB) oder (XC) ist analog zu den Reaktionen von (VII) hier bereits beschrieben.

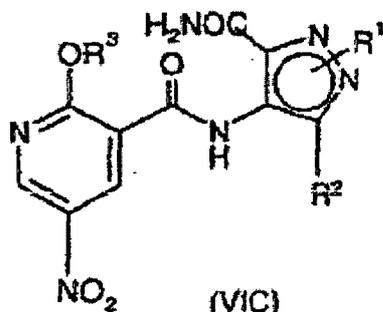
[0120] 3.2 Eine Verbindung der allgemeinen Formel (IIA) oder (IIB) oder (IIC) kann aus den Verbindungen der Formeln (IVA) oder (IVB) oder (IVC), jeweils wie oben beschriebenen, hergestellt werden, wobei besagte Verbindungen der allgemeinen Formeln (IVA) oder (IVB) oder (IVC) durch direkte Cyclisierung einer Verbindung der allgemeinen Formel (VIA) und oder (VIB) oder (VIC) gestellt werden:



(VIA)



(VIB)



(VIC)

In welchen  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $X$  die obengenannte Bedeutung haben und die Bedingungen für besagte Cyclisierung analog zu der oben beschriebenen Cyclisierung von Verbindungen der allgemeinen Formeln (IXA), (IXB) oder (IXC) beschrieben sind, und wobei auf besagte Cyclisierung die Reduktion des erhaltenen Zwischenproduktes nach den oben detailliert beschriebenen Methoden folgt, um Verbindungen der allgemeinen Formeln (IVA) oder (IVB) oder (IVC) aus Verbindungen der allgemeinen Formeln (VA) oder (VB) oder (VC) bereitzustellen.

**[0121]** Verbindungen der allgemeinen Formeln (XIIC) worin X Cl ist, können aus 2-Hydroxynicotinsäure durch Nitrierung hergestellt werden, der eine Veresterung, dann eine Chlorierung der ausreichend geschützten Nicotinsäure und schließlich die Hydrolyse des Esters folgt.

**[0122]** Verbindungen der allgemeinen Formel (XIIC) (das heißt eine Verbindung der allgemeinen Formel (XIIB, worin X -OR<sup>3</sup> ist) können in Analogie zu den Methoden, die oben beschrieben sind, hergestellt werden.

**[0123]** 4. Eine weitere, grundsätzlich anwendbare synthetische Herstellungsmethode für Verbindungen der allgemeinen Formel (I), (IA) oder (IB) schließt die Einfügung des R<sup>1</sup> Substituenten im letzten Schritt der Synthese ein. So kann eine Verbindung der allgemeinen Formel (I), (IA) oder (IB) durch Alkylierung einer Verbindung der Formel (I<sup>a</sup>), (IA<sup>a</sup>) oder (IB<sup>a</sup>), worin R<sup>1</sup> Wasserstoff und R<sup>2</sup>, R<sup>13</sup> und R<sup>4</sup> die wie oben für die Formeln (I), (IA) und (IB) definiert sind, indem man einen oder mehrerer der großen Zahl gut bekannter Herstellungsverfahren anwendet wie z. B.:

(i) Reaktion einer Verbindung der Formel R<sup>1</sup>J, wobei R<sup>1</sup> die oben beschriebene Definition der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), (IA) und (IB) hat, und J eine brauchbare abspaltbare Gruppe (leaving group), z. B. Halo (vorzugsweise Chlor, Brom oder Jod), C<sub>1</sub> bis Ca Alkylansulfonyloxy, Trifluormethansulfonyloxy oder Arylsulfonyloxy (wie Benzolsulfonyloxy oder p-Toluolsulfonyloxy), in Gegenwart einer geeigneten Base, gewünschtenfalls in Gegenwart von Natriumjodid oder Kaliumjodid bei einer Temperatur von ungefähr -70 °C bis ungefähr 100 °C. Vorzugsweise wird die Alkylierung bei ungefähr Raumtemperatur bis ungefähr 120 °C durchgeführt. Brauchbare Basen/Lösungsmittelkombinationen können ausgewählt werden aus:

(a) Natrium-, Kalium- oder Cesiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumbicarbonat, oder einem tertiären Amin wie Triethylamin oder Pyridin, zusammen mit einem C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkanol, 1,2-Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Acetonitril, Pyridin, N,N-Dimethylformamid oder N,N-Dimethylacetamid;

(b) Natrium oder Kaliumhydroxid, oder Natrium- oder Kalium- C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkoxid, zusammen mit einem C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkanol, Wasser oder deren Mischungen;

(c) Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydrid, Lithium-, Natrium- oder Kalium-bis(trimethylsilyl)amid, Lithiumdiisopropylamid oder Butyllithium, zusammen mit Toluol, Ether, 1,2-Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran oder 1,4 - Dioxan; oder

(d) unter den Bedingungen einer Basentransferkatalyse, ein Tetraalkylammoniumhalid oder -hydroxid, zusammen mit einem Gemisch einer wässrigen Lösung von Natrium- oder Kaliumhydroxid und Dichlormethan, 1,2-Dichlormethan oder Chloroform;

(ii) Reaktion mit einer Verbindung der Formel R<sup>1</sup>OH, worin er R<sup>1</sup> wie oben für die Verbindungen der allgemeinen Formeln (I), (IA) und (IB) definiert ist, unter Verwendung des klassischen Mitsunobu-Verfahrens. Die typischen Reaktionsbedingungen beinhalten die Behandlung des Substrats mit dem Alkanol in Gegenwart eines Triarylphosphins und einem Di(C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub>)alkyl-azodicarboxylat in einem geeigneten Lösungsmittel wie z. B. Tetrahydrofuran oder 1,4-Dioxan bei einer Temperatur von etwa -5 °C bis ungefähr Raumtemperatur.

(iii) die Reaktion mit einer Verbindung der Formel R<sub>1</sub>M, worin er R<sub>1</sub> gewünschtenfalls substituiertes Phenyl, Het<sup>2</sup>, Het<sup>3</sup>, oder Het<sup>4</sup> bedeutet und worin besagte Het-Gruppen entweder aromatisch oder partiell ungesättigt an das C-Atom, das an M hängt, gebunden sind, und worin M eine gewünschtenfalls substituierte Metall- oder Borgruppe, enthält, worin besagte Metall- oder Borgruppe für Kreuzkupplungsreaktionen (Metall- oder Borverbindungen) geeignet ist, z. B. ein Dihydroxyboran, in Gegenwart eines geeigneten katalytischen Systems (z. B. Kupfer (II)acetat) oder unter sogenannten "Goldberg" Bedingungen. Solche Kreuzkupplungsverfahren werden vorzugsweise in Gegenwart einer brauchbaren Base (z. B. Pyridin), und einem Trocknungsmittel, typischerweise 4Å Molecularsiebe, in einem brauchbaren Lösungsmittel wie Dichlormethan oder N-Methylpyrrolidin, und gewünschtenfalls unter Mikrowellenbestrahlung durchgeführt.

(iv) Die Reaktion mit einer Verbindung der Formeln R<sup>1</sup> E, worin E Halogen, vorzugsweise Brom, unter Bedingungen, die für Kreuzkupplungsreaktionen mit halogenierten Verbindungen geeignet sind, worin R<sup>1</sup> wie in (iii) definiert ist. Eine solche Reaktion wird typischerweise in Gegenwart geeigneter katalytischer Systeme (z. B. mit einem Palladiumkatalysator) in Gegenwart einer brauchbaren Base, wie z. B. Natrium-t-butoxid und in einem brauchbaren Lösungsmittel wie Toluol unter Erwärmung auf ungefähr 70°C ausgeführt.

#### **[0124]** 4.1

So wird eine Verbindung der allgemeinen Formel (I<sup>a</sup>), (IA<sup>a</sup>) oder (IB<sup>a</sup>), worin R<sup>1</sup> Wasserstoff ist und die Reste R<sup>2</sup>, R<sup>13</sup> und R<sup>4</sup> wie oben für die Verbindungen (I), (IA) oder (IB) formuliert sind, je nachdem aus einer Verbindung der allgemeinen Formel (IXA<sup>a</sup>) oder (IXB<sup>a</sup>) oder (IXC<sup>a</sup>) erhalten bzw., wo R<sup>1</sup> Wasserstoff bedeutet, und R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> R<sup>4</sup> und X wie oben für die Verbindungen (IXA), (IXB) oder (IXC) definiert sind, unter denselben Bedingungen wie sie für die Umwandlung von Verbindungen der allgemeinen Formel (IXA), (IXB) oder (IXC) in eine Verbindung der allgemeinen Formel (I), (IA) oder (IB), sofern R<sup>1</sup> nicht Wasserstoff bedeutet, beschrieben sind, gefolgt von einer Ansäuerung des Reaktionsgemischs auf einen pH-Wert von etwa 6.

**[0125]** 4.2

In einem weiteren alternativen und allgemein anwendbaren Verfahren werden Verbindungen der vorliegenden Erfindung durch Cyclisierung von Verbindungen der allgemeinen Formeln (IXA), (IXB) oder (IXC) hergestellt, worin besagte Verbindungen der allgemeinen Formeln (IXA), (IXB) oder (IXC) aus Verbindungen der allgemeinen Formeln (IXA<sup>a</sup>), (IXB<sup>a</sup>) oder (IXC<sup>a</sup>) erhalten werden, worin R<sup>1</sup> Wasserstoff bedeutet und die Reste R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>4</sup> wie oben beschrieben, unter Verwendung einer Vielzahl gut bekannter Verfahren umgesetzt werden, wie sie für die Umwandlung der Verbindungen der allgemeinen Formeln (I<sup>a</sup>), (IA<sup>a</sup>) und (IB<sup>a</sup>) oben für die Verbindungen der allgemeinen Formeln (I), (IA) und (IB) im Detail beschrieben sind.

**[0126]** Jedes der obengenannten Verfahren kann für solche allgemeinen Umsetzungen eingesetzt werden. Bevorzugte Bedingungen solcher Umsetzungen verwenden entweder ungefähr 1.0 bis 1.3 Äquivalente Natriumhydrid in Tetrahydrofuran als Lösungsmittel bei einer Temperatur von ungefähr -78°C bis ungefähr Raumtemperatur und setzen etwa 1.1 bis etwa 2.3 Äquivalente eines Alkylierungsmittels bei Temperaturen von ungefähr 60°C bis ungefähr 70°C, oder ungefähr 2,2 Äquivalente Cesiumcarbonat als Base in Dimethylformamid als Lösungsmittel und ungefähr 1.1 Äquivalente eines Alkylierungsmittels bei etwa 60°C ein.

**[0127]** 5. In einem weiteren alternativen Verfahren können Verbindungen der allgemeinen Formel (I), (IA) oder (IB) aus Verbindungen der allgemeinen Formel (I) worin R<sup>10</sup> Wasserstoff bedeutet, über eine brauchbare Alkylierungsreaktion hergestellt werden, wie beispielsweise mittels eines Alkylhalids und einer brauchbaren Base wie z. B. Cesiumcarbonat und Methylchlorid.

**[0128]** In einem bevorzugten Verfahren nach der vorliegenden Erfindung werden Verbindungen der allgemeinen (VIIB) Formel aus Verbindungen der allgemeinen Formel (XIIIB) nach dem Verfahren, das in den (Präparaten) 96(a) bis (h) im Detail beschrieben ist, hergestellt. Diese Verbindungen der allgemeinen Formel (VIIB) werden mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XC) nach den in den Verfahrensbeispielen (Präparate 29 und 96(i)) detailliert dargestellten Verfahrensschritten gekuppelt, um Verbindungen der allgemeinen Formel (IXC) zu erzielen, wobei besagte Verbindungen der Formel (IXC) nach dem in Verfahrensbeispiel (Präparat) 95 dargestellten Verfahren hergestellt worden ist. Die Verbindung der allgemeinen Formel (IXC) wird dann vorzugsweise unter basischen Bedingungen entsprechend den Beispielen 8 bis 102 cyclisiert um Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (IB) zu ergeben, worin R<sup>13</sup> OR<sup>3</sup> bedeutet.

**[0129]** Die 4-Aminopyrazol-5-carboxamide der allgemeinen Formeln (VII), (VIIA) und (VIIB), die Pyrazole der allgemeinen Formel (XIII), die Carbonsäuren der Formeln (XA), (XB), (XIIA), (XIIB), (XHC), (VIIA), (VIIB), (VIIC) und (X), oder die Verbindungen der allgemeinen Formel R<sup>1</sup>J und R<sup>1</sup>E können, wenn weder kommerziell erhältlich noch im folgenden beschrieben, in Analogie zu den in den Herstellungsbeispielen der Präparate beschriebenen Verfahren oder durch konventionelle synthetische Verfahren, gemäß den Standardwerken der organischen Chemie oder veröffentlichter Literatur hergestellt werden, indem man leicht zugängliche Ausgangsstoffe mit brauchbaren Reagenzien und entsprechenden Reaktionsbedingungen miteinander umgesetzt.

**[0130]** Im übrigen kennt der Fachmann die Variationsmöglichkeiten und Alternativen zu diesen Verfahren, wie sie in den nachfolgenden Beispielen und Herstellungsbeispielen der Präparate beschrieben sind, die ihm Zugang zu den Verbindungen wie sie durch Formel (I), (IA) oder (IB) definiert sind, bieten.

**[0131]** Die pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze der Verbindungen der Formeln, welche ein basisches Zentrum enthalten, können ebenfalls auf konventionelle Art hergestellt werden. Zur Erläuterung können Säureadditionssalze von Verbindungen der Formel (I) (insbesondere (IA) und (IB) dadurch hergestellt werden, dass man Verbindungen der Formel (I) mit einer äquimolaren Menge oder einen Überschuss der entsprechenden Säure entweder unmittelbar oder in einem entsprechenden Lösungsmittel behandelt. Das Salz kann dann aus der Lösung ausgeschieden und durch Filtration isoliert werden, oder das Lösungsmittel der Reaktion kann durch übliche Mittel, wie z. B. durch Abdampfen im Vakuum abgezogen werden. Typische Salze die in den Schemata 1 bis 3 verwendet werden sind in PTC/IB 99/00519 beschrieben. Beispiele von Salzen der Verbindungen 1A und IB sind p-Toluolsulfonat, Benzolsulfonat, Kampfersulfonat und Ethansulfonat.

**[0132]** Pharmazeutisch annehmbare Baseadditionssalze können auf analoge Art erhalten werden, indem man eine Lösung einer Verbindung der Formel (I), (IA) oder (IB) mit einer geeigneten Base behandelt. Beide Arten von Salzen können gebildet oder umgewandelt werden, indem man technische Verfahren mit Ionenaustauscherharzen verwendet.

**[0133]** Die vorliegende Erfindung schließt auch alle sinnvollen isotopischen Variationen der Verbindungen der Formel (I) oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze ein. Eine isotopische Variation der Verbindungen der

Formel (I) oder von deren pharmazeutisch anwendbaren Salzen ist definiert als eine Form, in der wenigstens ein Atom durch ein Atom ersetzt wird, das dieselbe Atomnummer aber eine andere Atommasse aufweist, die sich von der in der Natur gefundenen unterscheidet. Beispiele von Isotopen, welche in die Verbindungen der Formel (I) eingearbeitet werden können und deren pharmazeutisch annehmbare Salze schließen Isotopen von Wasserstoff, Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff, Phosphor, Schwefel, Fluor und Chlor ein; Beispiele hierfür sind jeweils  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  und  $^{36}\text{Cl}$ . Bestehende Arten von Isotopen von Verbindungen der Formel (I) und deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen, sind z. B. jene, in denen ein radioaktives Isotop wie z. B.  $^3\text{H}$  oder  $^{14}\text{C}$  eingearbeitet ist; diese sind nützlich für Verteilungsstudien von Wirkstoffen und oder von Substraten im Gewebe. Tritiierte, d.h. mit  $^3\text{H}$  markierte Verbindungen und mit Kohlenstoff-14, d.h. mit  $^{14}\text{C}$  Isotopen versehene Stoffe, sind wegen ihrer relativ leichten Zugänglichkeit und Analysierbarkeit besonders bevorzugt. Weiterhin ermöglicht die Markierung mit Isotopen wie Deuterium ( $^2\text{H}$ ) bestimmte therapeutische Vorteile, die sich aus ihrer größeren metabolischen Stabilität ergeben, wodurch sie z. B. wegen der erhöhten in-vivo Halbwertszeit oder wegen reduzierten Dosierungserfordernissen in einigen Fällen bevorzugt sind. Diese isotopischen Variationen der Formel (I) und deren pharmazeutisch annehmbare Salze dieser Erfindung können grundsätzlich durch konventionelle Verfahren, wie sie durch die Methoden und Herstellungsverfahren der Beispiele unter Verwendung geeigneter Abwandlungen dieser Isotope und brauchbarer Reagenzien beschrieben sind.

**[0134]** Es ist dem Fachmann bekannt, dass bestimmte geschützte Derivate der Verbindungen der Formel (I), (IA) und (IB), hergestellt vor einer abschließenden Entfernung von Schutzgruppen, möglicherweise als solche keine eigene pharmakologische Aktivität besitzen, aber in bestimmten Fällen, oral oder parenteral in den Körper gebracht und danach im Körper metabolisiert werden und Verbindungen bilden, welche gemäß der Erfindung pharmakologisch aktiv sind. Solche Derivate können daher als "Prodrugs" bezeichnet werden. Weiterhin können bestehende Verbindungen der Formeln (I), (IA) und (IB), als „Prodrugs“ für andere Verbindungen der Formeln (I), (IA) und (IB) wirken können.

**[0135]** Alle geschützten Derivate der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind vom Umfang der Erfindung umfasst. Brauchbare Schutzgruppen für die Verwendung gemäß der Erfindung finden sich in "Protecting Groups" herausgegeben von P.J. Kocienski, Thieme, New York, 1994 – vgl. besonders Kapitel 4, Seiten 118 – 154 bez. Carboxylschutzgruppen; und "Protective Groups in Organic Synthesis" 2. Ausgabe, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley Interscience (1991) – vgl. speziell Kapitel 5 hinsichtlich der Carboxylschutzgruppen. Beispiele brauchbarer „Prodrugs“ für die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind in Drugs of Today, Band 19, Nr.9, 1983, S. 499 – 538 und in Topics in Chemistry, Kapitel 31, S. 306 – 316 beschrieben.

**[0136]** In biologischen Aktivitäten der Verbindungen der vorliegenden Erfindungen wurden durch folgende Testmethoden bestimmt.

#### Phosphodiesterase (PDE) inhibitoraktivität

**[0137]** die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind potente und selektive cGMP PDES – Inhibitoren. Die in-vitro PDE Inhibitoraktivitäten gegenüber zyklischem Guanosin 3',5'-monophosphat (cGMP) und zyklischen Adenosin 3',5'-monophosphat (cAMP) phosphodiesterasen wurden bestimmt durch Messung von deren  $\text{IC}_{50}$  Werten (das ist die Konzentrationen der Verbindung, die notwendig ist, um eine 50-prozentige Inhibierung der Enzymaktivität erreichen).

**[0138]** Die gewünschten PDE-Enzyme wurden aus einer Vielzahl von Quellen gewonnen, einschließlich des menschlichen Corpus cavernosum, von Menschen und Kaninchen stammenden Blutplättchen, aus menschlichem Herzventrikel, menschlichem Skelettmuskel und Rinder-Retina, hauptsächlich nach der Methode von W.J. Thompson und M.M. Appleman (Biochem., 1971, 10. 311). Insbesondere wurden die, tcGMP-spezifischen PDE (PDE5) und die cGMP-inhibierten cAMP PDE (PDE3) aus menschlichem Corpus cavernosum -Gewebe, menschlichen Blutplättchen oder Kaninchen-Blutplättchen gewonnen; das cGMP-stimulierte PDE (PDE2) wurde aus menschlichem Corpus cavernosum, das Calcium/Caimodulin (Ca/CAM)-abhängige PDE (PDE1) aus menschlichem Herzventrikel, das cAMP-spezifische PDE (PDE4) aus menschlichem Skelettmuskel; und der Photoreceptor PDE (PDE6) aus Rinder-Retina erhalten. Phosphodiesterasen 7-11 wurden aber aus menschlichen rekombinanten Clones voller Länge in SF9 Zellen überführt (transfected).

**[0139]** Assays wurden nach einer Modifikation der Batch-methode von W.J. Thompson et al.. (Biochem., 1979, 18, 5228) durchgeführt oder es wurde ein Scintillation Proximity Assay zur direkten Bestimmung von AMP/GMP unter Verwendung des Protokolls, welches von Amersham plc unter dem Produkt Code TRKQ7090/71100 beschrieben worden ist. Insgesamt wurde der Effekt der PDE Inhibitoren dadurch untersucht,

dass eine bestimmte festgelegte Menge Enzym in Gegenwart variierender Inhibitorkonzentrationen und wenig Substrat, (nicht markiertem cGMP oder cAMP in einem Verhältnis von 3:1 zu [<sup>3</sup>H]-markiertem bei einer Konzentration von  $\sim 1/3 K_m$ ) wie etwa  $IC_{50} \equiv K_i$  untersucht wurde. Das Volumen des Assays wurde endlich mit Assaypuffer [20 mM Tris-HCl pH 7.4, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mg/ml Rinderserumalbumin]. auf 100  $\mu$ l aufgefüllt. Die Reaktionen wurden mit Enzym initiiert, 30–60 Minuten bei 30°C bis zu einem <30% Substrate-turnover inkubiert und dann mit 50  $\mu$ l Yttrium silikat SPA Beads (mit einem Gehalt an 3 mM des nichtmarkierten zyklischen Nucleotids zu PDEs 9 und 11) abgebrochen. Die Platten wurden wieder verschlossen und 20 Minuten geschüttelt, Danach wurden die Beads 30 Minuten in der Dunkelheit sich selbst überlassen und dann auf einem TopCount plate reader (Packard, Meriden, CT) durch Zählung ausgewertet. Radioaktivitätseinheiten wurden in Aktivität nicht inhibierter Kontrollen (100%) konvertiert, und gegen die Inhibitor Konzentration und die Inhibitor  $IC_{50}$  Wertes geplottet unter Verwendung der 'Fit Curve' Microsoft Excel Erweiterung. Die Ergebnisse dieser Test zeigen dass die Verbindungen der vorliegenden Erfindung wirksam und selektive Inhibitoren der cGMP-spezifischen PDE5 sind.

**[0140]** Bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung wie die Beispiele 3 – 12, 14 – 17, 19, 21 – 30, 32, 33, 35 – 46, 48 – 59, 61, 62, 65 – 75, 77, 79 – 102 weisen  $IC_{50}$  Werte von weniger als 10nM für das PDE5 Enzym auf. Bevorzugtere Verbindungen, wie z. B. diejenigen der Beispiele 3 – 12, 14, 15, 17, 23 – 30, 32, 33, 35 – 46, 48, 50 – 59, 61, 62, 65, 69 – 74, 79 – 102 haben  $IC_{50}$  Werte von weniger als ungefähr 5nM für das PDE5 Enzym. Spezielle bevorzugte Verbindungen, wie die der Beispiele 4 – 10, 15, 17, 23 – 28, 30, 32, 33, 35 – 42, 44, 45, 46, 50, 52 – 56, 58, 59, 61, 62, 65, 69 – 74, 79 – 93, 96, 98 – 102 haben  $IC_{50}$  Werte von weniger als ungefähr 2nM für das PDES Enzym.

**[0141]** Speziell bevorzugt werden hier Verbindungen die einen  $IC_{50}$  Wert von weniger als ungefähr 10, bevorzugter weniger als ungefähr 5, und, am meisten bevorzugt, weniger als ungefähr 2nM für das PDES Enzym in Kombination mit einer mehr als zehnfachen, bevorzugt 50 fachen, bevorzugter 100 fachen und spezielle bevorzugt einer mehr als als 200 fachen Selektivität für das PDES Enzym gegenüber dem PDE6 aufweisen.

#### Funktionale Aktivität

**[0142]** Diese wurde in-vitro durch Bestimmung der Kapazität von Verbindungen der Erfindung durchgeführt, um die durch Nitroprussid induzierte Relaxation von kontrahierten Gewebestreifen des Corpus-cavernosum des Kaninchens zu bestimmen wie dies von S.A, Ballard et al. in (Brit. J. Pharmacol., 1996, 118 (suppl.), abstract 153P) beschrieben ist.

#### In-vivo Aktivität

**[0143]** Die Verbindungen wurden an anästhetisierten Hunden einem Screeningverfahren unterworfen, um ihre Fähigkeit nach i.v. Applikation zu bestimmen, die Beschleunigung der Drucksteigerung in den Corpora cavernosa des Penis zu erleichtern, welche durch intracavernosale Application von Natriumnitroprussid induziert worden ist, wobei eine Methode angewandt wurde die durch Trigo-Rocha et al. (Neurourol. And Urodyn., 1994, 13, 71). beschrieben worden ist.

**[0144]** Die Verbindungen der Formeln (I), (IA) oder (IB), sowie pharmazeutisch annehmbare Salze und solche Solvate jeder Einheit können isoliert verabreicht werden, werden aber in der Humantherapie grundsätzlich unter Zugabe brauchbarer pharmazeutischer Hilfsstoffe, Verdünnungsstoffe oder Trägerstoffe verabreicht, die im Hinblick auf die angestrebte Applikation nach dem Standard pharmazeutischer Praxis ausgewählt werden. Z. B. können die Verbindungen der Formeln (I), (IA) oder (IB), oder ihre Salze oder Solvate oral, bukkal, oder sublingual in der Form von Tabletten, Kapseln (einschließlich Softgelkapseln), Ovula, Elixieren, Lösungen oder Suspensionen verabreicht werden, welche Geschmacks- oder Farbstoffe enthalten können, für eine sofortige, verzögerte, modifizierte, oder kontrollierte Freigabe, wie Arzneimittelformen für eine retardierte, gleichzeitige (dual) oder schubweise (pulsatile) Freisetzung. Die Verbindungen der Erfindung können auch über eine intracavernosale Injektion verabreicht werden. Die Verbindungen der Erfindung können auch mittels schnell dispergierender oder sich schnell auflösender Dosierungsformen oder in der Form von hochenergetischer Dispersionen (high energy dispersion) oder mit einem Coating versehener Partikel verabreicht werden. Brauchbare pharmazeutische Formulierungen der Verbindungen der Erfindung können je nach Wunsch in beschichteter oder unbeschichteter Form verabreicht werden.

**[0145]** Solche Tabletten können Hilfsstoffe wie mikrokristalline Cellulose, Lactose, Natriumcitrat, Calciumcarbonat, dibasisches Calciumphosphat, Glycin und Stärke (vorzugsweise Getreide-, Kartoffel- oder Tapiokastärke), Sprengmittel wie z. B. Natrium-stärkeglycolat, Croscarmellose-Natrium und gewisse komplexe Silikate,

und Granulations-Bindemittel wie z. B. Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Hydroxypropylcellulose (HPC), Saccharose, Gelatine und Akaziengummi. Zusätzlich können Schmiermittel wie z. B. Magnesiumstearat, Stearinsäure, Glycerinbehenat und Talk eingeschlossen seien.

**[0146]** Feste Verbindungen ähnlicher Art können auch als Füllmittel in Gelatinekapseln angewandt werden. Bevorzugte Hilfsmittel in dieser Hinsicht schließen Lactose, Stärke, eine Cellulose, Milchzucker oder hochmolekulare Polyethylenglykole ein. Für wässrige Suspensionen und/oder Elixiere können die Verbindungen der Formeln (I), (IA) oder (IB mit verschiedenen Süßungs- oder Aromastoffen kombiniert werden, mit farbigen Teilchen (colouring matter) oder Farbstoffen, mit Emulgatoren und oder Suspensionshilfsmitteln und mit Lösungsmitteln wie Wasser, Ethanol, Propylenglykol und Glycerin und deren Kombinationen.

**[0147]** Für den Fall der modifizierten oder schubweisen (pulsatile) Freigabe können die Formen auch Hilfsmittel wie sie für unmittelbar freigesetzte Formen im Detail beschrieben sind, zusammen mit zusätzlichen Hilfsmitteln eingesetzt werden, die als Mittel dienen die Freigabe zu steuern, wobei diese mit einer Umhüllung auf der Arzneimittel Form und/oder innerhalb des Arzneimittelkörpers versehen sein können. Steuerungsmittel für die Freigabe schließen ein, sind aber nicht ausschließlich limitiert auf Hydroxypropylmethylcellulose, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Ethylcellulose, Celluloseacetat, Polyethylenoxid, Xanthangummi, Carbomer, Ammoniomethacrylat-copolymer, hydriertes Rizinusöl, Carnaubawachs, Paraffinwachs, Celluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Methacrylsäure-Copolymer und deren Mischungen. Formen für eine modifizierte und für eine schubweise Freigabe können ein Hilfsmitteln oder eine Kombination von Hilfsmitteln für die Steuerung der Freigabe enthalten. Jedes dieser Hilfsmittel für die Steuerung der Freigabe kann innerhalb der Dosierungsformen, d. h. innerhalb der Matrix und/oder der Dosierungsform aber auch auf der Oberfläche oder der Beschichtung angebracht sein.

**[0148]** Schnell dispergierende oder sich schnell auflösende Dosierungsformen (FDDFs) können die folgenden Inhaltsstoffe enthalten:

Aspartam, Kalium-Acesulfam, Citronensäure, Croscarmellose Natrium, Crospovidon, Dioscorbinsäure, Ethylacrylat, Ethylcellulose, Gelatine, Hydroxypropylmethylcellulose, Magnesiumstearat, Mannit, Methylsalicylat, Minzaroma, Polyethylenglykol, amorphes (fumed) Siliciumdioxid, Siliciumdioxid, Natrium-Stärkeglycolat in, Natrium-Stearylfumarat, Sorbit, Xylit. Die Begriffe Dispersion und Auflösung, wie sie hier verwendet werden, hängen von der Löslichkeit der Wirkstoffsubstanz ab, die eingesetzt wird, d. h. wo die Wirkstoffsubstanz unlöslich ist, kann eine schnell dispergierende Dosierungsform hergestellt werden und wo die Wirkstoffsubstanz löslich ist, kann eine sich schnell auflösende Dosierungsform hergestellt werden.

**[0149]** Die Verbindungen der Erfindung können auch parenteral z. B. intracavernosal, intravenös, intraarteriell, intraperitoneal, intrathecal, intraventriculär, intraurethral, intrasternal, intracranial, intramuskulär oder subcutan gegeben werden oder sie werden durch Infusionen oder nadellose Injektionstechniken verabreicht. Für solche parenterale Verabreichungen werden sie am besten in der Form von sterilen wässrigen Lösungen, die auch andere Substanzen enthalten können, eingesetzt, z.B. genügend Salze oder Glukose, um die Lösung für das Blut isotonisch zu machen. Die wässrigen Lösungen sollten entsprechend gepuffert (vorzugsweise auf einen pH Wert von ungefähr 3 bis 9) werden, falls dies notwendig ist. Die Herstellung brauchbarer parenteraler Formulierungen unter sterilen Bedingungen ist aus den Standards der pharmazeutischen Techniken dem Fachmann gut bekannt.

**[0150]** Für die orale und parenterale Gabe an menschliche Patienten liegt der tägliche Dosisbereich der Verbindungen Formeln (I), (IA) oder (IB), oder von deren Salzen oder Solvaten gewöhnlich zwischen 10 bis 500 mg (in einzelnen oder aufgeteilten Dosierungen).

**[0151]** So können zum Beispiel Tabletten oder Kapseln der Verbindungen der Formeln (1), (IA) oder (IB), oder deren Salze und Solvate je nach Bedarf 5 mg bis 250 mg aktive Substanz für eine einmalige oder zwei- oder mehrfache gleichzeitige Gabe enthalten. Der Arzt wird in jedem Fall die aktuelle Dosis, die für einen individuellen Patienten am geeignetsten ist, bestimmen und diese wird mit dem Alter, dem Gewicht und der Reaktion auf die Substanz bei den einzelnen Patienten variieren. Die obengenannten Dosierungen sind Beispiele für den Durchschnittsfall. Es kann natürlich in einzelnen Fällen notwendig sein einen höheren oder niedrigeren Dosisbereich anzusetzen und solche die innerhalb des Bereichs dieser Erfindung sind. Dem Fachmann ist es auch bekannt, dass bei der Behandlung bestimmter Zustände (einschließlich MED und FSD) Verbindungen der Erfindung in Einzeldosis auf der Basis " wie benötigt " (d. h. wie erforderlich oder erwünscht) eingenommen werden.

Beispiel: 10 mg Tablettenformulierung

Inhaltsstoff	% w/w (gew./gew.)
Besylatsalz von Beispiel 103	13,038*
Laktose	62,222
Stärke	20,740
Natrium-Croscarmellose	3,000
Magnesiumstearat	1,000

\*Menge an Wirksamkeit des Wirkstoffs angeglichen.

**[0152]** Solche Tabletten können mit Standard Verfahren hergestellt werden, z. B. durch direkte Kompression oder feuchte oder trockene Granulations Prozesse. Die Tablettenkerne können mit üblichen Überzügen versehen werden.

**[0153]** Die Verbindungen der Erfindung können auch intranasal oder durch Inhalation verabreicht werden, und werden dann in bequemer Weise in Form eines Inhalators für trockene Pulver oder eines Aerosol-Spraygeräts mit einem unter Druck stehenden Container, einer Pumpe, einem Sprayer oder Vernebler unter Verwendung eines brauchbaren Treibmittels z. B. von Dichlordifluormethan, Trichlorfluormethan, Dichlortetrafluoräthan, einem Hydrofluoralkan wie 1,1,1,2-Tetrafluorethan (HFA134<sup>®</sup>) oder 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan (HFA 227EA<sup>®</sup>), Kohlendioxid oder einem anderen brauchbaren Gas, ausgeliefert.

**[0154]** Im Fall eines unter Druck stehenden Aerosols kann die Dosierungseinheit dadurch dosiert werden, dass man ein Ventil vorsieht, das eine abgemessene Menge freigibt. Der unter Druck stehende Container, die Pumpe, das Spray oder der Vernebler können Lösungen oder Suspensionen der aktiven Verbindungen enthalten, indem sie z. B. eine Mischung von Ethanol und dem Treibgas als Lösungsmittel verwenden, welche zusätzlich einen Gleitmittel, z. B. Sorbitantrioleat enthält. Kapseln und Patronen (die beispielsweise als Gelatine hergestellt sind) für den Gebrauch in einem Inhalator oder Insufflator können formuliert werden, indem sie eine Pulvermischung einer Verbindung der Formeln (I), (IA) oder (IB) und eine brauchbare Pulvergrundlage wie Laktose oder Stärke enthalten.

**[0155]** Aerosole oder Formulierungen mit trockene Pulver werden vorzugsweise so eingestellt, dass jede abgemessene Dosis oder Verabreichungsstoß (puff) von 1 bis 50 mg einer Verbindung der Formel (I), (IA) oder (IB), enthält, die an den Patienten abgegeben wird. Die allgemeine tägliche mit einem Aerosol verabreichte Dosis wird im Bereich von 1 bis 50 mg liegen, wobei diese in einer einzigen Dosis oder gebräuchlicher in aufgeteilten Dosen über der Tag aufgeteilt wird.

**[0156]** Die Verbindungen der Erfindung können so formuliert werden, dass sie über einen "Atomizer" verabreicht werden. Formulierungen für „Atomizer“-Geräte können folgende Inhaltsstoffe als Lösungsvermittler, Emulgatoren oder Suspensionshilfsmittel enthalten:  
Wasser, Ethanol, Glycerin, Propylenglykol, niedermolekulare Polyethylenglykole, Natriumchlorid, Fluorkohlenwasserstoffe, Polyethylenglykolether, Sorbitantrioleat und Ölsäure.

**[0157]** Alternativ können die Verbindungen der Formeln (I), (IA) oder (IB) oder deren Salze oder Solvate in der Form eines Suppositoriums oder Pessars verabreicht werden, oder sie können topisch in Form eines Gels, Hydrogels, einer Lotion, Lösung, Creme, Salbe oder eines Puders verabreicht werden. Die Verbindungen der Formeln (IA) und (IB) oder deren Salze oder Solvate können auch über die Haut verabreicht werden, z. B. durch Verwendung eines Skin Patch. Sie können ebenfalls über das Auge, die Lunge der oder auf rektalem Weg verabreicht werden. Für die Verwendung am Auge können die Verbindungen als mikrovisierte Suspensionen in isotonischer, pH eingestellter, steriler Salzlösung oder vorzugsweise als Lösungen in isotonisch oder pH eingestellter steriler Lösung gewünschtenfalls in Kombination mit einem Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid verwendet werden. Alternativ können Sie in einer Salbe wie Petrolatum eingesetzt werden.

**[0158]** Für die topische Applikation der Verbindungen Formeln (I), (IA) oder (IB) oder deren Salze oder Solvate auf die Haut oder deren Salze oder Solvats kann eine entsprechende Salbe formuliert werden, welche die aktiven Verbindungen in suspendierter oder gelöster Formen in z. B. einer Mischung mit einem oder mehreren der folgenden Substanzen enthält:  
Mineralöl, flüssiges Petrolatum, weißes Petrolatum, Propylenglykol, Polyoxyethylen-polyoxypropylen Verbindungen, Emulsionswachs und Wasser. Alternativ können Sie als brauchbare Lotion oder Creme formuliert werden indem man sie z. B. in einer Mischung von einer oder mehreren der folgenden Substanzen suspendiert oder auch löst:

Mineralöl, Sorbitanmonostearat, einem Polyethylenglykol, flüssigem Paraffin, Polysorbat 60, Cetylster-Wachs, Cetearylalkohol, 2-Octyldodecanol, Benzylalkohol und Wasser.

**[0159]** Die Verbindungen Formeln (I), (IA) oder (IB) können auch in Kombination mit einem Cyclodextrin verwendet werden. Cyclodextrine sind bekannt dafür, dass sie Einschluss- und Nichteinschlusskomplexe mit Wirkstoffmolekülen bilden. Die Bildung eines Komplexes aus Wirkstoff und Cyclodextrinen kann die Löslichkeit, die Lösungsgeschwindigkeit, die Bioverfügbarkeit und oder Stabilitätseigenschaften eines Wirkstoffmoleküls verändern. Komplexe aus Wirkstoffen und Cyclodextrinen sind grundsätzlich nützlich für die meisten Dosierungsformen und Verabreichungsarten. Als Alternative der direkten Komplexbildung mit dem Wirkstoff kann das Cyclodextrin als ein Zusatzhilfsmittel, zum Beispiel als Trägersubstanz, Lösungsmittel oder Lösungsvermittler benutzt werden. Alpha-, Beta- und Gamma- Cyclodextrine werden sehr verbreitet verwendet und brauchbare Beispiele sind beschrieben in WO-A-91/11172, WO-A-94/02518, WO-A-98/55148.

**[0160]** Allgemein ist beim Menschen die orale Verabreichung der Verbindungen der Erfindung die bevorzugte Methode weil sie die bequemste ist und z. B. bei MED, die gut bekannten Nachteile, die mit der intracavernosalen (i.c) Verabreichung gegeben sind, vermeidet. Ein bevorzugter oraler Dosierungsbereich bei MED liegt je nach Erfordernis für einen typischen Mann bei 50 bis 250 mg einer Verbindung. unter Umständen, wo der Empfänger unter Schluckbeschwerden leidet oder eine unzulängliche Absorption des Wirkstoffs nach oraler Gabe aufweist, kann der Wirkstoff parenteral, sublingual oder bukkal verabreicht werden.

**[0161]** Beim veterinären Einsatz wird eine Verbindung der Formeln (I), (IA) oder (IB) oder einem veterinär annehmbare Salz derselben oder einem veterinär annehmbaren Solvats derselben als eine entsprechende akzeptable Formulierungen im Einklang mit der normalen veterinäre Praxis verwendet und der Tierarzt kann die Dosisbereiche und die Verabreichungsmethode für jedes besondere Tier in der geeignetsten Weise feststellen.

**[0162]** Es ist zu beachten das alle Behandlungshinweise hier, kurative, palliative und prophylaktische Behandlungsmethoden einschließen.

**[0163]** Die Erfindung betrifft somit eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung der Formel (I), (IA) oder (IB) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben oder ein pharmazeutisch akzeptables Solvat derselben, zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Trägermaterial.

**[0164]** Weiterhin betrifft die Erfindung eine Zusammensetzung für den veterinären Gebrauch, umfassend eine Verbindung der Formel (I), (IA) oder (IB) oder ein veterinär annehmbares Salz derselben oder ein veterinär annehmbares Solvat derselben, zusammen mit einem veterinär annehmbaren Verdünnungsmittel oder Trägermaterial.

**[0165]** Die Erfindung betrifft auch eine Verbindung der Formel (I), (IA) oder (IB) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben oder ein pharmazeutisch akzeptables Solvat derselben, oder eine pharmazeutische Zusammensetzung derselben mit irgendeinem obengenannten Inhalt zur Verwendung als Humanmedikament.

**[0166]** Die Erfindung betrifft auch eine Verbindung der Formel (I), (IA) oder (IB) oder ein veterinär annehmbares Salz derselben oder ein veterinär akzeptables Solvat derselben, oder eine veterinäre Zusammensetzung derselben mit irgendeinem obengenannten Inhalt zur Verwendung als Arzneimittel für Tiere.

**[0167]** In einem noch weiteren Aspekt betrifft die Erfindung auch die Verwendung einer Verbindung der Formel (I), (IA) oder (IB) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes derselben oder eines pharmazeutisch akzeptablen Solvats derselben, für die Herstellung eines Humanarzneimittels für die kurative, palliative oder prophylaktische Behandlung einer medizinischen Ausgangslage, für welche ein cGMP PDE5 Inhibitor angezeigt ist. Weiterhin sieht die Erfindung auch die Verwendung einer Verbindung der Formel (I), (IA) oder (IB) oder eines brauchbaren Salzes derselben oder Solvats derselben, bei der Herstellung eines Humanarzneimittels für die Behandlung einer medizinischen Ausgangslage vor, für welche die Inhibierung von cGMP PDE5 angezeigt ist.

**[0168]** In einem noch weiteren Aspekt betrifft die Erfindung auch die Verwendung einer Verbindung der Formel (I), (IA) oder (IB) oder eines veterinär annehmbaren Salzes derselben oder eines veterinär akzeptablen Solvats derselben, für die Herstellung eines Tierarzneimittels für die kurative, palliative oder prophylaktische Behandlung einer medizinischen Ausgangslage, für welche ein cGMP PDES Inhibitor angezeigt ist.

**[0169]** Weiterhin sieht die Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel (I), (IA) oder (IB) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes derselben oder eines pharmazeutisch akzeptablen Solvats derselben, für die Herstellung eines Humanarzneimittels für die kurative, palliative oder prophylaktische Behandlung der männlichen erektilen Dysfunction (MED), der Impotenz, der weiblichen sexuellen Dysfunction (FSD), der klitoralen Dysfunction, der weiblichen Störung durch mangelnde sexuelle Appetenz, der Störung der weiblichen sexuellen Erregung, weiblicher sexueller Schmerzzustände, weiblicher sexueller Orgasmudysfunktion (FSOD), sexueller Dysfunction auf Grund von Verletzungen des Rückenmarks, sexueller Dysfunction induziert durch die selektive Inhibition des Serotonin-reuptakes (SSRI), zu frühzeitige Arbeit, Dysmenorrhoe, gutartige Prostatahyperplasie (BPH), Störung durch Obstruktion des Blasenausgangs, Inkontinenz, stabile, instabile und variierende (Prinzmetal) Angina, Bluthochdruck, Lungenhochdruck, chronische obstruktive Lungenkrankheit, Krankheit der Koronargefäße, Herzinfarkt, Atherosklerose, Bedingungen mangelnder Gefäßflexibilität, periphere Gefäßkrankheit, Schlaganfall, nitratinduzierte Toleranz, Bronchitis, allergisches Asthma, chronisches Asthma, allergische Rhinitis, Krankheiten und Zustände des Auges, Krankheiten, die auf mangelnder Intestinalbeweglichkeit (gut motility) beruhen, Praeeklampsie, Kawasaki Syndrom, Nitrattoleranz, multiple Sklerose, diabetische Nephropathie, Neuropathie unter Einschluss von autonomer und peripherer Neuropathie und insbesondere Diabetesneuropathie und deren Symptome, wie z. B. Gastroparese, Alzheimer'sche Krankheit, akuter Atemstillstand, Psoriasis, Hautnekrosen, Krebs, Metastasen, Haarverlust, Nussknacker-Ösophagus, Analfissuren, Haemorrhoiden, hypoxische Vasokonstriktion oder Stabilisierung des Blutdrucks während der Hämodialyse, Besonders bevorzugte Bedingungen schließen MED und FSD ein.

**[0170]** Es ist auch die Verwendung einer Verbindung der Formel (I), (IA) oder (IB) oder eines veterinär annehmbaren Salzes derselben oder eines veterinär akzeptablen Solvats derselben, für die Herstellung eines Tierarzneimittels für die kurative, palliative oder prophylaktische Behandlung der männlichen erektilen Dysfunction (MED), der Impotenz, der weiblichen sexuellen Dysfunction (FSD), der klitoralen Dysfunction, der weiblichen Störung durch mangelnde sexuelle Appetenz, der Störung der weiblichen sexuellen Erregung, weiblicher sexueller Schmerzzustände, weiblicher sexueller Orgasmudysfunktion (FSOD), sexueller Dysfunction auf Grund von Verletzungen des Rückenmarks, sexueller Dysfunction, induziert durch die selektive Inhibition des Serotonin-re-uptakes (SSRI), zu frühzeitige Arbeit, Dysmenorrhoe, gutartige Prostatahyperplasie (BPH), Störung durch Obstruktion des Blasenausgangs, Inkontinenz, stabile, instabile und variierende (Prinzmetal) Angina, Bluthochdruck, Lungenhochdruck, chronische obstruktive Lungenkrankheit, Krankheit der Koronargefäße, Herzinfarkt, Atherosklerose, Bedingungen mangelnder Gefäßflexibilität, periphere Gefäßkrankheit, Schlaganfall, nitratinduzierte Toleranz, Bronchitis, allergisches Asthma, chronisches Asthma, allergische Rhinitis, Krankheiten und Zustände des Auges, Krankheiten, die auf mangelnder Intestinalbeweglichkeit (gut motility) beruhen, Praeeklampsie, Kawasaki Syndrom, Nitrattoleranz, multiple Sklerose, diabetische Nephropathie, Neuropathie unter Einschluss von autonomer und peripherer Neuropathie und insbesondere Diabetesneuropathie und deren Symptome, wie z. B. Gastroparese, Alzheimer'sche Krankheit, akuter Atemstillstand, Psoriasis, Hautnekrosen, Krebs, Metastasen, Haarverlust, Nussknacker-Ösophagus, Analfissuren, Haemorrhoiden, hypoxische Vasokonstriktion oder Stabilisierung des Blutdrucks während der Hämodialyse, Besonders bevorzugte Bedingungen schließen MED und FSD ein.

**[0171]** Zusätzlich sieht die Erfindung ein Verfahren zur Heilung oder Verhütung medizinischer Zustände vor, in welchen ein cGMP PDE5 Inhibitor bei einem Säugetier (einschließlich dem Menschen) angezeigt ist, welches die Verabreichung einer therapeutisch effektiven Menge einer Verbindung der Formel (I), (IA) oder (IB) oder eines pharmazeutisch oder veterinär annehmbaren Salzes derselben oder eines pharmazeutisch oder veterinär akzeptablen Solvats derselben oder eine pharmazeutische veterinäre Formulierungen mit dem oben genannten Inhalt umfasst.

**[0172]** Weiterhin sieht die Erfindung auch ein Verfahren zur Heilung oder Verhütung der männlichen erektilen Dysfunction (MED), der Impotenz, der weiblichen sexuellen Dysfunction (FSD), der klitoralen Dysfunction, der weiblichen Störung durch mangelnde sexuelle Appetenz, der Störung der weiblichen sexuellen Erregung, weiblicher sexueller Schmerzzustände, weiblicher sexueller Orgasmudysfunktion (FSOD), sexueller Dysfunction auf Grund von Verletzungen des Rückenmarks, sexueller Dysfunction, induziert durch die selektive Inhibition des Serotonin-reuptakes (SSRI), zu frühzeitige Arbeit, Dysmenorrhoe, gutartige Prostatahyperplasie (BPH), Störung durch Obstruktion des Blasenausgangs, Inkontinenz, stabile, instabile und variierende (Prinzmetal) Angina, Bluthochdruck, Lungenhochdruck, chronische obstruktive Lungenkrankheit, Krankheit der Koronargefäße, Herzinfarkt, Atherosklerose, Bedingungen mangelnder Gefäßflexibilität, periphere Gefäßkrankheit, Schlaganfall, nitratinduzierte Toleranz, Bronchitis, allergisches Asthma, chronisches Asthma, allergische Rhinitis, Krankheiten und Zustände des Auges, Krankheiten, die auf mangelnder Intestinalbeweglichkeit (gut motility) beruhen, Praeeklampsie, Kawasaki Syndrom, Nitrattoleranz, multiple Sklerose, diabetische Nephropathie, Neuropathie unter Einschluss von autonomer und peripherer Neuropathie und insbesondere Diabetes-

neuropathie und deren Symptome, wie z. B. Gastroparese, Alzheimer'sche Krankheit, akuter Atemstillstand, Psoriasis, Hautnekrosen, Krebs, Metastasen, Haarverlust, Nussknacker-Ösophagus, Analfissuren, Haemorrhoiden, hypoxische Vasokonstriktion oder Stabilisierung des Blutdrucks während der Hämodialyse bei einem Säugetiere (einschließlich dem Menschen) vor, welches die Verabreichung einer therapeutisch effektiven Menge einer Verbindung der Formel (I), (IA) oder (IB) oder eines pharmazeutischen oder veterinär annehmbaren Salzes derselben, oder oder eines pharmazeutisch oder veterinär akzeptablen Solvats derselben vor, oder eine pharmazeutische Zusammensetzung oder eine Veterinäre Formulierungen die irgend einen der obengenannten Inhalte besitzt.

**[0173]** In einem noch weiteren Aspekt sieht die vorliegende Erfindung eine Kombination von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), (IA) oder (IB) mit weiteren Verbindungen vor, welche bei der Inhibierung von PDES nützlich sind, wobei besagte Kombination sich für die Behandlung oder Vorbeugung der männlichen erektilen Dysfunction (MED), der Impotenz, der weiblichen sexuellen Dysfunction (FSD), der klitoralen Dysfunction, der weiblichen Störung durch mangelnde sexuelle Appetenz, der Störung der weiblichen sexuellen Erregung, weiblicher sexueller Schmerzzustände, weiblicher sexueller Orgasmudysfunktion (FSOD), sexueller Dysfunction auf Grund von Verletzungen des Rückenmarks, sexueller Dysfunction, induziert durch die selektive Inhibition des Serotonin-re-uptakes (SSRI), zu frühzeitige Arbeit, Dysmenorrhoe, gutartige Prostatahyperplasie (BPH), Störung durch Obstruktion des Blasenausgangs, Inkontinenz, stabile, instabile und variierende (Prinzmetal) Angina, Bluthochdruck, Lungenhochdruck, chronische obstruktive Lungenkrankheit, Krankheit der Koronargefäße, Herzinfarkt, Atherosklerose, Bedingungen mangelnder Gefäßflexibilität, periphere Gefäßkrankheit, Schlaganfall, nitratinduzierte Toleranz, Bronchitis, allergisches Asthma, chronisches Asthma, allergische Rhinitis, Krankheiten und Zustände des Auges, Krankheiten, die auf mangelnder Intestinalbeweglichkeit (gut motility) beruhen, Praeeklampsie, Kawasaki Syndrom, Nitrattoleranz, multiple Sklerose, diabetische Nephropathie, Neuropathie unter Einschluss von autonomer und peripherer Neuropathie und insbesondere Diabetesneuropathie und deren Symptome, wie z. B. Gastroparese, Alzheimer'sche Krankheit, akuter Atemstillstand, Psoriasis, Hautnekrosen, Krebs, Metastasen, Haarverlust, Nussknacker-Ösophagus, Analfissuren, Haemorrhoiden, hypoxische Vasokonstriktion oder Stabilisierung des Blutdrucks während der Hämodialyse bei einem Säugetiere (einschließlich dem Menschen) eignet.

**[0174]** Die Erfindung schließt auch alle neuen Zwischenprodukte die hier beschrieben sind ein, z. B. jene der Formeln (IXA), (IXB), (VIIA), (VIIB), (VIII), (VIIIA) und (X).

**[0175]** Die vorliegende Erfindung umfasst zusätzlich die kombinierte Verabreichung eines cGMP PDES Inhibitors der allgemeinen Formel (I), wobei besagte kombinierte Verabreichung in der Form einer gleichzeitigen, sequenziellen oder gemeinsamen Verabreichung mit folgenden Wirkstoffen erfolgen kann:

(a) einem oder mehreren natürlich vorkommenden oder synthetischen Prostaglandinen oder deren Ester. Brauchbare Prostaglandine schließen Verbindungen ein, wie z. B.

Alprostadil, Prostaglandin E<sub>1</sub>, Prostaglandin E<sub>0</sub>, 13,14-Dihydroprostaglandin E<sub>1</sub>, Prostaglandin E<sub>2</sub>, Eprostinol, natürliche, synthetische und halbsynthetische Prostaglandine und deren Derivate unter Einschluss derer in US 6,037,346 beschriebenen, welches am 14. März 2000 erteilt wurde und hier durch Verweis hierauf eingeführt wird, PGE<sub>0</sub>, PGE<sub>1</sub>, PGA<sub>1</sub>, PGB<sub>1</sub>, PGF<sub>1</sub>, α,19-Hydroxy-PGA<sub>1</sub>, 19-Hydroxy-PGB<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGB<sub>2</sub>, 19-hydroxy-PGA<sub>2</sub>, 19-hydroxy-PGB<sub>2</sub>, PGE<sub>3α</sub>, Carboprost, Tromethamin, Dinoprost, Dinoprostin, Lipoprost, Gemeprost, Metenoprost, Sulprostin, Tiaprost und Moxisylylate; und/oder

(b) einem oder mehreren Antagonisten α-adrenerger Rezeptoren, die auch als α-Adrenozeptoren oder α-Rezeptoren oder α-Blocker bekannt sind. Brauchbare Verbindungen für den hier beschriebenen Verwendungszweck sind umfassen α-adrenerge Rezeptoren, welche in der PCT Anmeldung WO 99/30697, die am 14. Juni 1998 veröffentlicht wurde, beschrieben sind, und bei der sich die Beschreibung auf α-adrenerge Rezeptoren bezieht, die hier durch Referenz mit aufgenommen werden sowie selektive α<sub>1</sub>-Adrenozeptoren oder α<sub>2</sub>-Adrenozeptoren und nichtselektive Adrenozeptoren; brauchbare α<sub>1</sub>-Adrenozeptoren umfassen: Phentolamin, Phentolaminmesylat, Trazodon, Alfuzosin, Indoramin, Naftopidil, Tamsulosin, Dapiprazol, Phenoxymethamin, Idazoxan, Efaraxan, Yohimbin, Rauwolfia-alkaloide, Recordati 15/2739, SNAP 1069, SNAP 5089, RS17053, SL 89.0591, Doxazosin, Terazosin, Abanoquil und Prazosin; α<sub>2</sub>-Blocker gemäß US 6,037,346 (14. März 2000), Dibenarnine, Tolazoline, Trimazosin und Dibenarnin; α-adrenerge Rezeptoren, wie sie in den US-Patenten: 4,188,390; 4,026,894; 3,511,836; 4,315,007; 3,527,761; 3,997,666; 2,503,059; 4,703,063; 3,381,009; 4,252,721 und 2,599,000 beschrieben sind, wobei jedes einzelne durch Referenz hier mit aufgenommen wird;

α<sub>2</sub>-Adrenozeptoren schließen Clonidin, Papaverin, Papaverinhydrochlorid, gewünschtenfalls in Gegenwart eines cardiotonen Wirkstoffs wie Pirxamin, mit ein; und/oder

(c) einem oder mehreren NO-Donatorenverbindungen (NO-Agonisten). Brauchbare NO-Donatorenverbindungen für die hier angegebene Verwendung schließen organische Nitrate wie Mono- di- oder tri-nitrate

oder organische Nitratester einschließlich Glycerintrinitrat, welches auch als Nitroglycerin bekannt ist), Isosorbid-5-mononitrat, Isosorbid-dinitrate, Pentaerythritol-tetranitrate, Erythrityl-tetranitrate, Natriumnitroprussid (SNP), 3-Morpholin-sydnonimin, Molsidomin, S-Nitroso-N-acetyl penicilliamin (SNAP), S-nitroso-N-glutathion (SNO-GLU), N-hydroxy-L-arginin, Amylnitrate, Linsidomine, Linsidomine chlorhydrate, (SIN-1) S-nitroso-N-cystein, Diazeniumdiolate, (NONOate), 1,5-Pentandinitrat, L-arginine, Ginseng, Zizphi fructus, Molsidomin, R-2047, nitrosylierte Maxisylytderivate wie NMI-678-11 und NMI-937 wie in der PCT Anmeldung WO 0012075 beschrieben ; und/oder

(d) einem oder mehreren Kaliumkanal-Öffner. Brauchbare Kaliumkanal-Öffner für die hier beschriebene Verwendung umfassen Nicorandil, Cromokalim, Levromakalim, Lemakalim, Pinacidil, Cliazoxid, Minoxidil, Charybdotoxin, Glyburid, 4-Amin-pyridine, BaCl<sub>2</sub>; und/oder

(e) einem oder mehreren dopaminerge Verbindungen. Brauchbare dopaminerge Verbindungen für die hier beschriebene Verwendung umfassen D<sub>2</sub>-Agonisten wie Pramipexol; Apomorphin 100 und/oder

(f) einem oder mehreren Vasodilatoren. Brauchbare vasodilatatorisch aktive Wirkstoffe, die hier verwendbar sind, umfassen Nimodipin, Pinacidil, Cycandelat, Isoxsuprin, Chlorpromazin, Haloperidol, Rec15/2739, Trazodon, Pentoxifyllin; und/oder

(g) einem oder mehreren Thromboxan A<sub>2</sub>-agonisten; und/oder

(h) einem oder mehreren CNS aktive Wirkstoffe; und/oder

(i) einem oder mehreren Ergot-alkaloiden; Brauchbare Ergot-alkaloide sind im US Patent 6,037,346 , das am 14. März 2000 erteilt wurde, beschrieben und umfassen Acetergamin, Brazergolin, Bromergurid, Cianergolin, Delorgotril, Disulergin, Ergonovinmaleat, Ergotaminetartrat, Etisulergin, Lergotril, Lysergid, Mesulergin, Metergolin, Metergotamin, Nicergolin, Pergolid, Propisergid, Protergurid, Tergurid; und/oder

k) einem oder mehreren Verbindungen, welche die Aktivität des atrialen naturretischen Faktors beeinflussen (die auch als atrial naturretische Peptide bekannt sind), wie Inhibitoren oder neutrale Endopeptidase; und/oder

(l) einem oder mehreren Verbindungen, welche das angiotensin-konvertierende Enzym inhibieren wie Enalapril, und kombinierte Inhibitoren des angiotensinkonvertierenden Enzyms und neutrale Endopeptidase wie Omapatrilat; und/oder

(m) einem oder mehreren Angiotensinrezeptor-antagonisten wie Losartan; und/oder

(n) einem oder mehreren Substraten für die NO-synthase, wie L-arginin; und/oder

(o) einem oder mehreren Calciumkanalblockern wie Amlodipin; und/oder

(p) einem oder mehreren Antagonisten der Endothelinrezeptoren und Inhibitoren des Endothelin-konvertierenden Enzyms; und/oder

(q) einem oder mehreren Cholesterinsenkern, wie die Statine und Fibrate; und/oder

(r) einem oder mehreren Wirkstoffen zur Verhinderung der Blutplättchenaggregation und antithrombotische Mittel, z. B.. tPA, uPA, Warfarin, Hirudin und andere Thrombininhibitoren, Heparin, Inhibitoren des das Thromboplastin aktivierenden Faktors; und/oder

(s) einem oder mehreren Insulin stimulierenden (insulin sensitizing) Wirkstoffen wie Rezulin und hypoglykämisch wirkenden Substanzen wie Glipizide; und/oder

(t) L-DOPA oder Carbidopa; und/oder

(u) einem oder mehreren Acetylcholinesterasehemmer wie Donezipil; und/oder

(v) einem oder mehreren steroidal oder nicht-steroidal Entzündungshemmern.

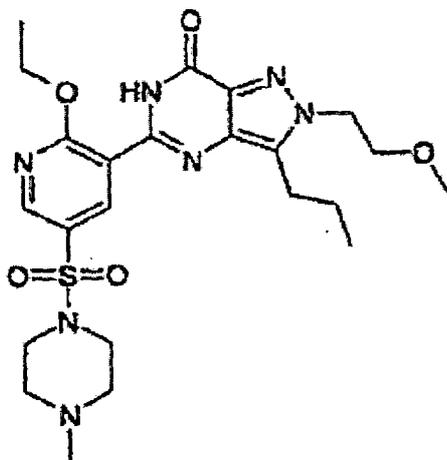
**[0176]** Die Herstellung der Verbindungen und der Zwischenprodukte die hier verwendet werden sind durch folgende Beispiele und Präparatbeispiele illustriert. Eine Anzahl von Verbindungen in dem Teil mit den Herstellungsbeispielen sind Verbindungen der Formeln (I), (IA) oder (IB) und daher Beispiele von Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung.

**[0177]** <sup>1</sup>H Kernresonanzspektren (NMR) wurden entweder mit einem Varian Unity 300 oder Varian Inova 400 Spektrometer aufgenommen und waren in allen Fällen im Einklang mit dem vorgeschlagenen Strukturen. Die charakteristischen chemischen Shifts (δ) sind in parts-per-million downfield von Tetramethylsilan unter Verwendung üblicher Abkürzungen für die Bezeichnung wesentlicher Peaks z.B . s, Singulett; d, Doublett; t, Triplett; q, Quartett; m, Multipllett; br, breit angegeben.

**[0178]** Massenspektren (m/z) wurden unter Verwendung eines Fisons Instruments Trio Massenspektrometers mittels der Thermospray-Ionisationsmethode ermittelt. Raumtemperatur bedeutet 20 bis 25°C.

## Beispiel 1

5-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-[2-methoxyethyl]-3-n-propyl-2.6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on



**[0179]** Eine Mischung der Titelverbindung des Präparats 28 (560mg, 1.04mmol) und Kalium tert-Butoxid (292mg, 2.4mmol) in Ethanol (20ml) wurde bei 100°C in einem Druckgefäß (sealed vessel) 18 Stunden erhitzt. Das abgekühlte Gemisch wurde unter vermindertem Druck aufkonzentriert und der Rückstand zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt (partitioned). Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel gereinigt, wobei ein Elutionsgradient von Dichlormethan: Methanol (100:0 bis 95:5) angewandt wurde, um die Titelverbindung in einer Ausbeute von 220 mg zu erhalten.

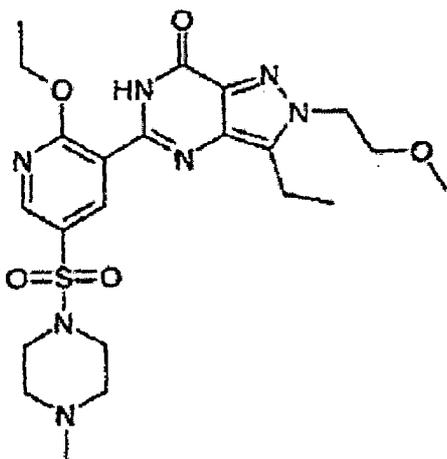
Gefunden : C, 52.65; H, 6.43; N, 18.39. C<sub>23</sub>N<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S; 0.3 H<sub>2</sub>O. Soll: C, 53.16; H, 6.40; N, 18.87%.

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 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.90 (2H, t), 4.45 (2H, t), 4.77 (2H, q), 8.62 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.61 (1H, s).

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

## Beispiel 2

5-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[2-methoxyethyl]-2.6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on



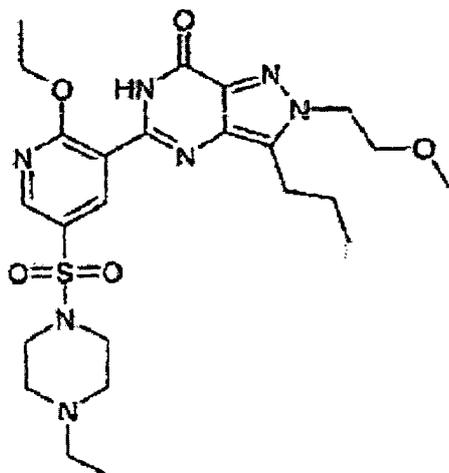
**[0180]** Ein Gemisch der Titelverbindung von Präparat 27 (420mg, 0,80 mmol) und Kalium-bis(trimethylsilyl)amid (240mg, 1.20 mmol) in Ethanol (40ml) wurde bei 100°C 18 Stunden in einem Druckgefäß (sealed vessel) erhitzt. Das Gemisch wurde unter reduziertem Druck aufkonzentriert und der Rückstand durch Säulenchromatografie über Silicagel gereinigt, wobei einen Elutionsgradient von Dichlormethan: Methanol (100:0 bis 90:10) zu einer Ausbeute der Titelverbindung von 130 mg führte.

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>

## Beispiel 3

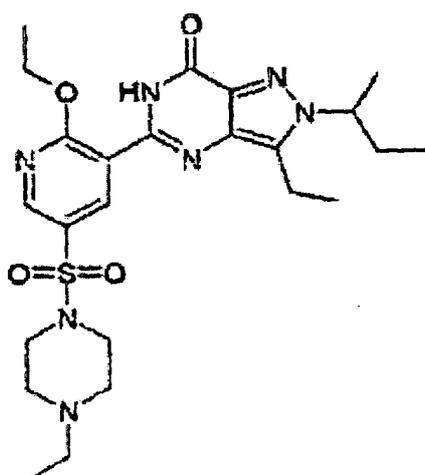
5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-[2-methoxyethyl]-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidin-7-on



**[0181]** Ein Gemisch der Titelverbindung des Präparats 30 g (740mg, 1.34mmol) und Kalium-bis(trimethylsilyl)amid (321.5mg, 1.61 mmol) in Ethanol (40ml) wurde 18 Stunden in einem Druckgefäß auf 100 °C erhitzt. Aus der Tic-Analyse ergab sich, dass Ausgangsmaterial zurückgeblieben war, so dass weiteres Kalium-bis(trimethylsilyl)amid (321.5mg, 1.61 mmol) zugegeben und die Reaktion noch weitere 18 Stunden fortgesetzt wurde. Das abgekühlte Gemisch wurde unter reduziertem Druck aufkonzentriert, der Rückstand zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt und die Schichten getrennt. Die organische Phase wurde unter reduziertem Druck abgedampft und das Rohprodukt mittels Säulenchromatografie über Silicagel gereinigt, wobei mit einem Elutionsgradienten von Dichlormethan: Methanol (100:0 bis 90:10) 150 mg der Titelverbindung gewonnen wurden.  
 $\delta$ (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 (1 H, s).  
 LRMS: m/z 534 (M+1)<sup>+</sup>

## Beispiel 4

2-(sec-Butyl)-5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidin-7-on

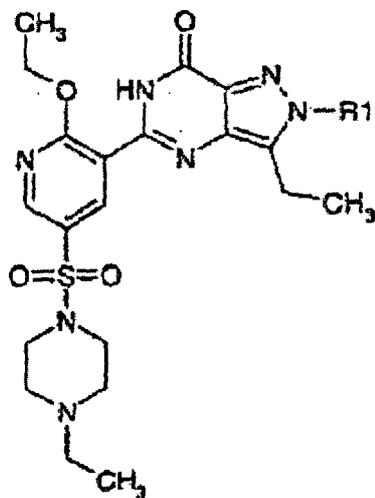


**[0182]** Ein Gemisch der Titelverbindung von Präparat 39 (400mg, 0,75 mmol) und Kalium-bis(trimethylsilyl)amid (298 mg, 1.50 mmol) und Ethylacetat (73µl, 0,75 mmol) in Ethanol (10 ml) wurde 12 Stunden in einem Druckgefäß (sealed vessel) auf 120°C erhitzt. Das abgekühlte Gemisch wurde zwischen Ethylacetat und einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung verteilt und die Schichten voneinander getrennt. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter reduziertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel gereinigt unter Verwendung von Dichlormethan: Methanol oder (98:2) als Eluens um 164 mg der Titelverbindung zu gewinnen.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 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).

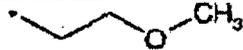
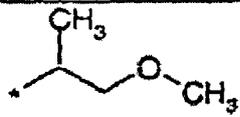
## Beispiele 5 bis 9

[0183] Die Verbindungen der folgenden in der Tabelle aufgeführten Beispiele der allgemeinen Struktur:



wurden aus den korrespondierenden Carboxamiden, unter Anwendung eines ähnlichen Verfahrens, wie in Beispiel 4 beschrieben, gewonnen:

Beispiel	R1	Aus- beute	Daten
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(1 H,s), 10.61 (1H.S).
6'		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,

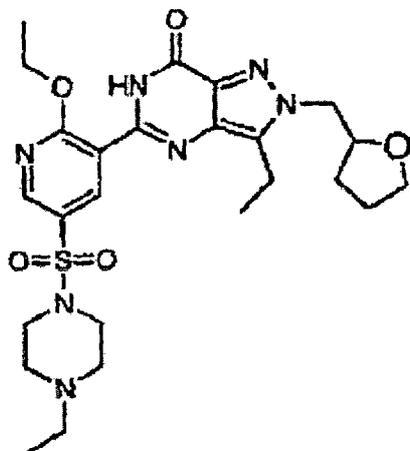
			<p>m), 2.45 (2H, q), 2.56 (4H, m), 3.04 (2H, q), 3.15 (4H, m), 3.47 (2H, q), 4.20 (2H, d), 4.76 (2H, q), 8.61 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.60 (1H, s).</p> <p>LRMS : m/z 516 (M+1)<sup>+</sup></p>
7 <sup>1</sup>		48	<p><math>\delta</math> (CDCl<sub>3</sub>) : 1.01 (3H, t), 1.20 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.56 (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).</p> <p>LRMS : m/z 530 (M+1)<sup>+</sup></p>
8 <sup>2</sup>		27	<p>gefunden: 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></p> <p>Soll: C, 53.21; H, 6.49; N, 18.25%.</p> <p><math>\delta</math> (CDCl<sub>3</sub>) : 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).</p> <p>LRMS : m/z 520 (M+1)<sup>+</sup></p> <p>mp 161-162°C</p>
9		47	<p><math>\delta</math> (CDCl<sub>3</sub>) : 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).</p> <p>LRMS : m/z 534 (M+1)<sup>+</sup></p>

1 = gereinigt durch die Behandlung in Ether

2 = zusätzlich umkristallisiert aus Ethylacetat

## Beispiel 10

5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidin-7-on



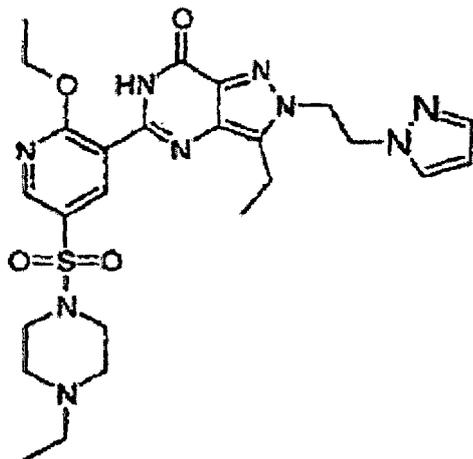
**[0184]** Ein Gemisch der Titelverbindung des Präparats 42 g (250mg, 0,44 mmol) und Kalium-bis(trimethylsilyl)amid (132 mg, 0,66 mmol) und Etylacetat in (40µl, 0,41 mmol) in 3-Methyl-3-pentanol (4 ml) wurde 18 Stunden in einem Druckgefäß auf 120 °C erhitzt. Aus der Tic-Analyse ergab sich, dass Ausgangsmaterial zurückgeblieben war, so dass weiteres Kalium- bis(trimethylsilyl)amid (132 mg, 0,66 mmol) zugegeben und die Reaktion noch weitere 24 Stunden fortgesetzt wurde; das abgekühlte Gemisch wurde unter reduziertem Druck aufkonzentriert, und das Rohprodukt mittels Säulenchromatografie über Silicagel gereinigt, wobei mit einem Elutionsgradienten von Dichlormethan: Methanol (100:0 bis 95:5) 60 mg der Titelverbindung gewonnen wurden.

$\delta$ (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>

## Beispiel 11

5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[2-(pyrazol-1-yl)ethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidin-7-on

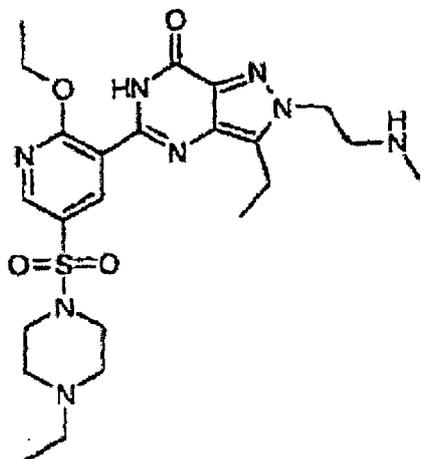


**[0185]** Ein Gemisch der Titelverbindung von Präparat 48 (300 mg, 0,52mmol), Kalium-bis(trimethylsilyl)amid (320mg, 1,57mmol) und Ethylacetat (50 µl, 0,52mmol) in Ethanol (40ml) wurde in einem Druckgefäß 18 Stunden auf 130 °C erhitzt, das abgekühlte Gemisch wurde unter reduziertem Druck aufkonzentriert und der Rückstand zwischen Wasser und Dichlormethan verteilt und die Schichten voneinander getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert und die kombinierten organischen Lösungen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und unter vermindertem Druck abgedampft. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatografie unter Verwendung eines Elutionsgradienten Dichlormethan: Methanol (100:0 bis 90:10) über Silicagel gereinigt und mit Essigester verrieben wodurch 80mg der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten wurden.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 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>

## Beispiel 12

5-(2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl)-3-ethyl-2-(2-(methylamino)ethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo(4,3-d)pyrimidin-7-on

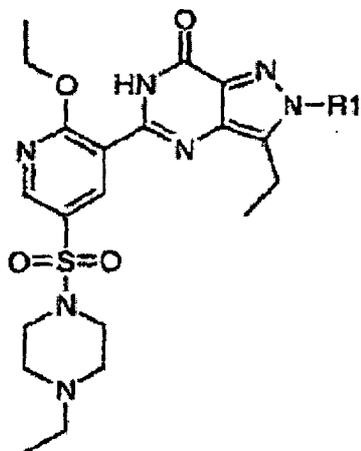


**[0186]** Eine Mischung der Titelverbindung von Präparat 54 (130mg, 0.24mmol) und Kalium-bis(trimethylsilyl)amid (58mg, 0.29mmol) in Ethanol (6ml) wurde in einem Druckgefäß 16 Stunden auf 130°C erhitzt. Das abgekühlte Gemisch wurde unter reduziertem Druck konzentriert, der Rückstand in Natriumbicarbonatlösung (15ml) suspendiert und mit Ethylacetat (3×15ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und unter reduziertem Druck eingedampft. Der zurückbleibende Gummiartige Stoff wurde über Silicagel zweimal durch Säulenchromatografie gereinigt unter Verwendung von Dichlormethan : Methanol: 0.88 Ammoniak (89:10:1) als Elutionsionsmittel, wobei dies wiederholt wurde unter Verwendung von Ethylacetat: Methanol: Diethylamine (78:20:2) als Elutionsmittel und so die Titelverbindung beiger Schaum, 32mg, erhalten wurde.

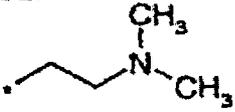
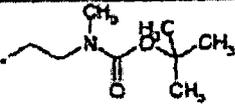
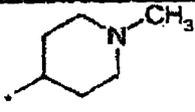
$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.02 (3H, t), 1.41 (3H, t), 1.58 (3H, t), 2.41 (2H, q), 2.56 (7H, m), 3.10 (6H, m), 3.27 (2H, t), 4.47 (2H, i), 4.77 (2H, q), 8.61 (1H, s), 9.00 (1H, s), 10.50–10.80 (1H, brs).  
LRMS : m/z 519(M+1)<sup>+</sup>

## Beispiele 13 bis 15

**[0187]** Die folgenden als Tabelle festgehaltenen Substanzen der allgemeinen Struktur:



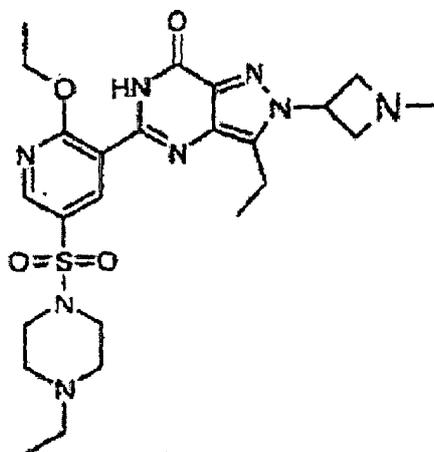
wurden aus den korrespondierenden Carboxamiden nach einem dem Beispiel 12 ähnlichen und dort beschriebenen beschriebenen Verfahren hergestellt.

BEISPIEL	R1	AUSB. (%)	<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).

1 = Säulenelutionsmittel: Dichlormethan: Methanol

Beispiel 16

5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(1-methylazetidin-3-yl)-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on



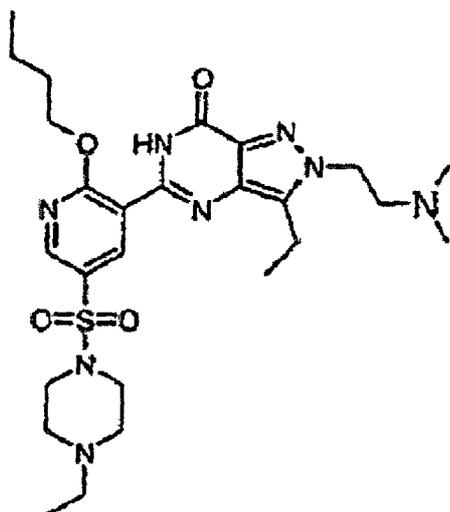
[0188] Ein Gemisch der Titelverbindung des Präparats 53 (470mg, 0,86 mmol) und Kalium bis(trimethylsilyl)amid (600mg, 3,0 mmol) in Ethanol (45ml) wurde 16 Stunden auf 130°C erhitzt. Die gekühlte Mischung wur-

de unter reduziertem Druck aufkonzentriert, die Lösung mit verdünnter Natriumbicarbonatlösung auf pH 8 eingestellt und mit Ethylacetat dreimal extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und unter reduziertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatografie gereinigt über Silicagel wobei Chlormethan:Methanol:0.88 Ammoniak(91.75:7.5:0.75) als Eluierungsmittel verwendet wurde, um 170 mg der Titelverbindung zu erhalten.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 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).

## Beispiel 17

5-[2-n-Butoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-dimethylaminoethyl-3-ethyl-2.6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

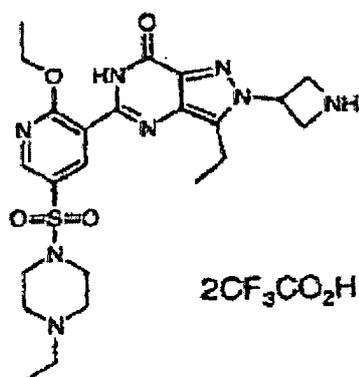


**[0189]** Ein Gemisch der Titelverbindung des Präparats 55 55 (150mg, 0.27mmol) und Kalium-bis(trimethylsilyl)amid (109mg, 0,55 mmol) in n-Butanol (5ml) wurde 16 Stunden in einem Druckgefäß auf 120°C erhitzt. Das gekühlte Reaktionsgemisch wurde in gesättigte wässrige Natriumcarbonat Lösungen gegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), und unter reduziertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel gereinigt unter Verwendung von Dichlormethan: Methanol (90:10) als Elutionsmittel um 27 mg der Titelverbindung als weissen Schaum zu erhalten.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 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).

## Beispiel 18

2-(Azetidin-3-yl)-5-(2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl)-3-ethyl-2.6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on-di-trifluoressigsäure



**[0190]** Trifluoressigsäure (3ml) wurde zu einer Lösung der Titelverbindung des Präparats 63 was (350mg, 0.57mmol) in Dichlormethan (3ml) gegeben, und die Reaktion bei Zimmertemperatur zweieinhalb Stunden

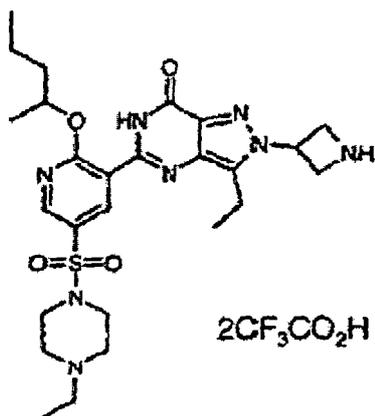
gerührt. Die Reaktion wurde unter reduziertem Druck konzentriert und die er zurückbleibende Gummi mehrere Male mit Ether zerrieben. Die resultierende Suspension wurde eine Minute mit Ultraschall behandelt (sanicated) dann wurde der Feststoff abfiltriert, mit Ether gewaschen und getrocknet um 280 mg der Titelverbindung in Form eines weissen Pulvers zu ergeben.

Gefunden : C, 42.82; H, 4.80; N, 14.92.  $C_{23}N_{32}N_8O_4S$ ;  $2CF_3CO_2H$ ;  $H_2O$  Soll: C, 42.52; H, 4.76; N, 14.69%.

$\delta(CDCl_3)$ : 1.14 (3H, m), 1.21 (3H, t), 1.34 (3H, t), 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).

## Beispiel 19

2-(Azetidin-3-yl)-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-(2-(1-methylbutoxy)pyridin-3-yl)]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidin-7-on ditrifluoracetat

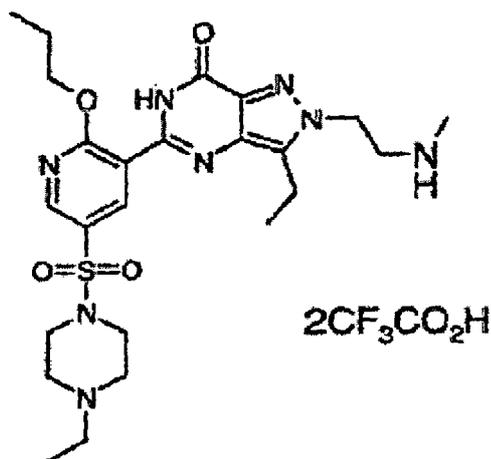


[0191] Die Titelverbindung wurde als beige-farbiges Pulver (51 %), aus der Titelverbindung des Präparats 66 erhalten, wobei ein ähnliches Herstellungsverfahren verwendet wurde wie es für Beispiel 18 beschrieben ist.

$\delta(CDCl_3)$ : 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).

## Beispiel 20

5-[5-(4-Ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxy-pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[2-(methylamino)ethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidin-7-on di-trifluoracetat

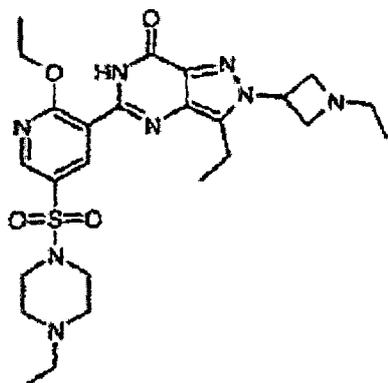


[0192] Die Titelverbindung wurde als weisses Festprodukt (79%), aus der Titelverbindung des Präparats 61 erhalten, wobei Trifluoressigsäure wie in Beispiel 18 beschrieben, verwendet wurde.

$\delta(CDCl_3)$ : 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).

## Beispiel 21

5-(2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridinyl-3-yl)-3-ethyl-2-(1-ethylazetidin-3-yl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

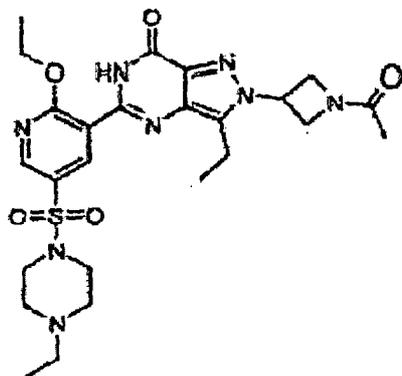


**[0193]** Natrium-triacetoxyborhydrid (81 mg, 0,38 mmol) wurde zu einer Lösung der Titelverbindung von Beispiel 18 (215mg, 0,28mmol), Acetaldehyd (17,3µl, 0,31 mmol), Essigsäure (16µl, 0,28mmol) und Triethylamin (7,9µl, 0,28mmol) in Tetrahydrofuran (6ml) zugegeben, und die Reaktion 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonat Lösung verdünnt (30ml), und dieses Gemisch mit Ethylacetat (2×30ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter vermindertem Druck eingedampft. Die zurückbleibende gummiartige Substanz wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Dichlormethan: Methanol (90:10) als Elutionsmittel gereinigt, um 120 mg der Titelverbindung zu ergeben.

$\delta$ (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).

## Beispiel 22

2-(1-Acetylazetidin-3-yl)-5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

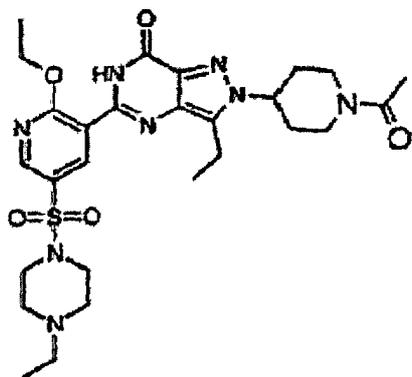


**[0194]** Acetylchlorid (6mg, 0,076mmol) wurde zu einem Gemisch der Titelverbindung von Beispiel 18 (43mg, 0,056mmol) und Triethylamin (8,5mg, 0,086mmol) in Dichlormethan (2ml) gegeben und die Reaktion 36 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonat Lösung behandelt und mit Ethylacetat (2×) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden gereinigt, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), und unter vermindertem Druck abgedampft. Der zurückbleibende gummiartige Stoff wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung eines Elutionsgradienten von Dichlormethan: Methanol. (97:3 bis 95:5) gereinigt und ergab 19 mg der Titelverbindung.

$\delta$ (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).

## Beispiel 23

2-(1-Acetylpiperidin-4-yl)-5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonylpyridin-3-yl)]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidin-7-on

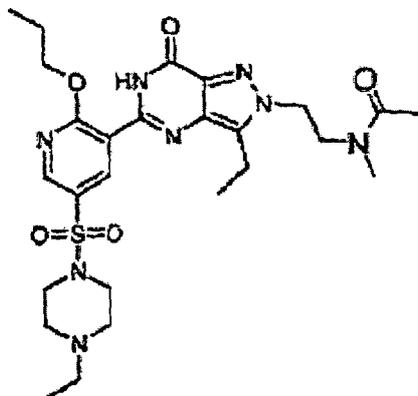


**[0195]** Die Titelverbindung wurde zu 30% aus der Verbindung des Präparats 68 mit Acetylchlorid nach dem in Beispiel 22 beschriebenen Verfahren hergestellt.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 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).

## Beispiel 24

2-{2-[Acetyl(methyl)amino]ethyl}-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxy-pyridin-3-yl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidin-7-on

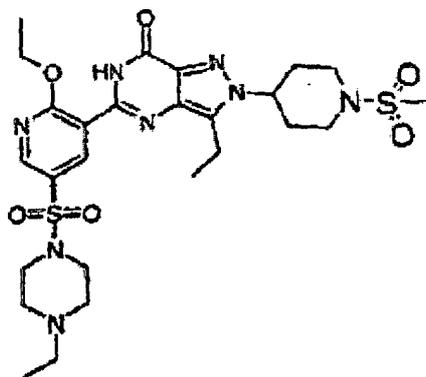


**[0196]** Die Titelverbindung wurde zu 74% aus der Verbindung des Beispiels 20 mit Acetylchlorid nach dem in Beispiel 22 beschriebenen Verfahren hergestellt.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 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).

## Beispiel 25

5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidin-7-on

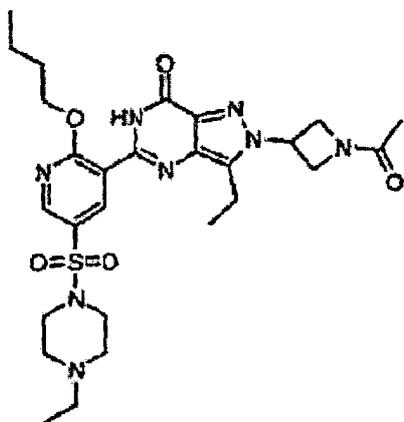


[0197] Die Titelverbindung wurde zu 33% aus der Titelverbindung des Präparats 68 und dem Anhydrid der Methansulfonsäure, nach einem ähnlichen Verfahren wie in Beispiel 22 beschrieben, hergestellt.

$\delta$ (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 (2H, q), 8.62 (1H, d), 9.01 (1H, s), 10.61 (1H, s).

## Beispiel 26

2-(1-Acetylazetidin-3-yl)-5-[2-n-butoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidin-7-on



[0198] 0,5 ml Trifluoressigsäure wurden zu einer Lösung der Titelverbindung von Präparat 65 (28 mg, 0,043 mmol) in Dichlormethan (0,5 ml) und gegeben und die Lösung zweieinhalb Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

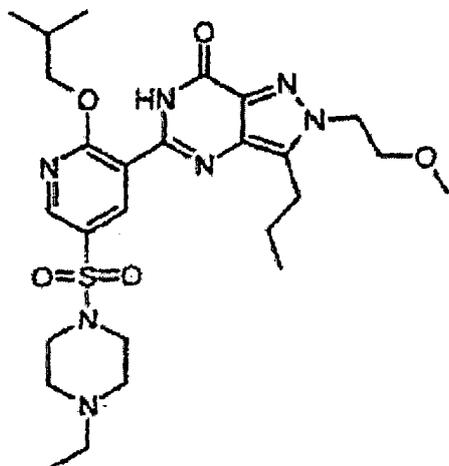
[0199] Das Gemisch wurde unter vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand mit Ether mehrere Male verrieben. Der erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Ether gewaschen und getrocknet, und so eine beigefarbene Festsubstanz erhalten.

[0200] Acetylchlorid (16  $\mu$ l, 0,22 mmol) wurde zu einer Lösung dieses Zwischenproduktes in Dichlormethan (3 ml) und Triethylamin (61  $\mu$ l, 0,44 mmol), und die Reaktion bei Raumtemperatur 16 Stunden gerührt. Wässrige, gesättigte Lösung von Natriumbicarbonat (10 ml) wurde zugegeben und das Gemisch mit Ethylacetat extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter reduziertem Druck eingedampft, um eine gummiartige Substanz zu ergeben. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatografie in Silicagel gereinigt, wobei Dichlormethan: Methanol (98:2 bis 95:5) als Elutiongradient eingesetzt wurde, um 7 mg der Titelverbindung zu ergeben.

$\delta$ (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).

## Beispiel 27

5-[2-iso-Butoxy-3-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-(2-methoxyethyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



**[0201]** Kalium-bis(trimethylsilyl)amid (149,7 mg, 0,75 mmol) wurde zu einer Lösung der Titelverbindung von Beispiel 3 (80 mg, 0,15 mmol) in 2-Methyl-n-propanol (5 ml) gegeben und die Reaktion bei 120 °C 18 Stunden gerührt. Das gekühlte Gemisch wurde unter reduziertem Druck konzentriert und der Rückstand in Wasser (10 ml) suspendiert und mit Ethylacetat (3×10ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel gereinigt, wobei als Elutionsgradient Dichlormethan : Methanol (100:0 bis 95:5) verwendet wurde, um 67 mg der Titelverbindung als Feststoff zu erhalten.

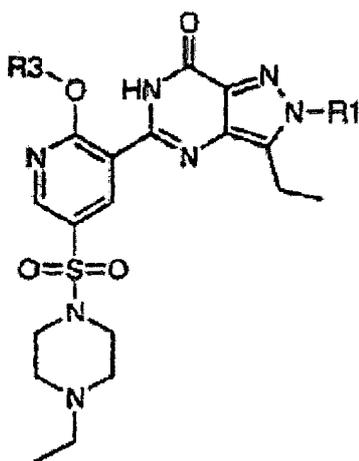
Gefunden : C, 54.92; H, 7.08; N, 16.92. C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S;0.7H<sub>2</sub>O Soll: (MgSO<sub>4</sub>) C, 54.38; H, 7.09; N, 17.07%

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).

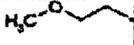
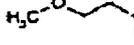
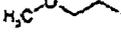
LRMS :m/z 562 (M+1)<sup>+</sup>

## Beispiele 28 bis 33

**[0202]** Die Verbindungen der in der folgenden Tabelle dargestellten Beispiele der folgenden Formeln



wurden hergestellt aus entsprechend geeigneten Ethoxy-pyridin-3-yl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidinonen und Alkoholen unter Einhaltung ähnlichen Verfahrensbedingungen, wie sie in Beispiel 27 beschrieben sind.

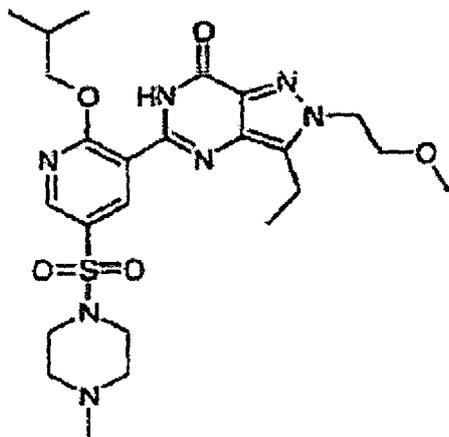
Ex	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	Daten
28			<p>gefunden : C, 54.88; H, 7.08; N, 17.13,  <math>C_{26}H_{39}N_7O_5S \cdot 0.6H_2O</math> Soll: C, 54.55; H, 7.08; N,  17.13%</p> <p><math>\delta</math> (CDCl<sub>3</sub>) : 1.02 (6H, 2xt), 1.40 (3H, t), 1.56 (2H, m),  1.83 (2H, m), 1.94 (2H, m), 2.41 (2H, 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).</p> <p>LRMS : m/z 562 (M+1)<sup>+</sup></p>
29			<p>gefunden: C, 52.90; H, 6.79; N, 16.86, <math>C_{25}H_{37}N_7O_5S</math>  Soll: C, 53.27; H, 6.62; N, 17.36%</p> <p><math>\delta</math> (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).</p> <p>LRMS : m/z 564 (M+1)<sup>+</sup></p>
30		n-Bu	<p><math>\delta</math> (CDCl<sub>3</sub>) : 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</p>

			(1H, s).
31			$\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ) : 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	$\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ) : 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			$\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ) : 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).

worin R<sub>2</sub> für die Beispiele 28 und 29 n-Propyl und für die Beispiele 30 bis 33 R<sub>2</sub> Ethyl bedeutet.

#### Beispiel 34

5-[2-iso-Butoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



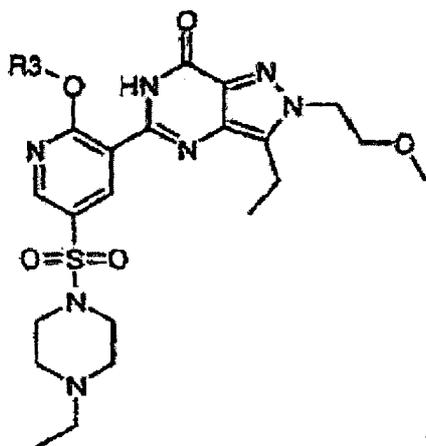
[0203] Kalium-bis(trimethylsilyl)amid (306 mg, 1,54 mmol) wurde zu einer Lösung der Titelverbindung von Beispiel 2 (155 mg, 0,31 mmol) in 2-Methyl-n-propanol gegeben und die Reaktion unter Rückfluss 24 Stunden gerührt. Das gekühlte Gemisch wurde unter reduziertem Druck eingedampft und der Rückstand durch Säulenchromatografie über Silicagel gereinigt, wobei ein Elutionsgradient von Dichlormethan: Methanol (100: 0 bis 95:5) verwendet wurde, um 88 mg der Titelverbindung als Feststoff zu gewinnen.

Gefunden: C, 52.45; H, 6.43; N, 17.33. C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S; 1.1 H<sub>2</sub>O Soli: C, 52.08; H, 6.77; N, 17.71 %

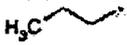
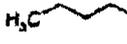
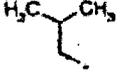
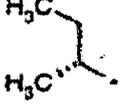
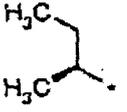
$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1.14 (6H, d), 1.41 (3H, t), 2.30 (4H, m), 2.52 (4H, m), 3.07 (2H, q), 3.15 (4H, m), 3.30 (3H, s), 3.92 (2H, t), 4.46 (4H, m), 8.62 (1H, s), 9.03 (1H, s).

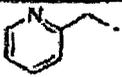
LRMS: m/z 534 (M+1)<sup>+</sup>

[0204] Die Verbindungen der in der folgenden Tabelle dargestellten Beispiele der allgemeinen Formel



wurden aus den Titelverbindungen des Beispiels 8 und den entsprechenden Alkohol hergestellt, wobei ähnliche Verfahrensmaßnahmen verfolgt wurden, wie sie im Beispiel 34 beschrieben sind.

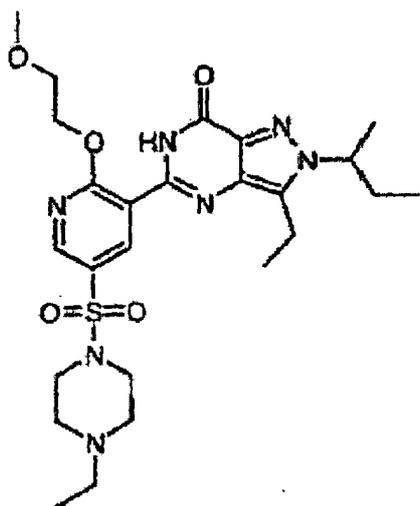
Ex	R3	Daten
35		<p><math>\delta</math> (CDCl<sub>3</sub>) : 1.02 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.52 (3H, t), 1.98 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.14 (6H, m), 3.32 (3H, s), 3.94 (2H, t), 4.46 (2H, t), 4.62 (2H, t), 8.61 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.62 (1H, s).</p> <p>LRMS : m/z 534 (M+1)<sup>+</sup></p>
36		<p><math>\delta</math> (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).</p> <p>LRMS : m/z 548 (M+1)<sup>+</sup></p>
37		<p>gefunden: 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  Solli: C, 54.83; H, 6.81; N, 17.90%</p> <p><math>\delta</math> (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).</p> <p>LRMS : m/z 548 (M+1)<sup>+</sup></p>
38 <sup>1</sup>		<p>gefunden: 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  Solli: C, 54.83; H, 6.81; N, 17.90%</p> <p><math>\delta</math> (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).</p> <p>LRMS : m/z 548 (M+1)<sup>+</sup></p>
39 <sup>1</sup>		<p>gefunden: C, 55.03; H, 6.97; N, 16.84. C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S  Solli: C, 54.83; H, 6.81; N, 17.90%</p> <p><math>\delta</math> (CDCl<sub>3</sub>) : 1.04 (6H, t), 1.40 (3H, t), 1.50 (3H, d), 1.83</p>

		(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		gefunden : C, 54.91; H, 5.91; N, 18.85. C <sub>27</sub> H <sub>34</sub> N <sub>8</sub> O <sub>5</sub> S;0.5H <sub>2</sub> O Soll : 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 = gereinigt unter Verwendung des Elutionsgradienten von Ethylacetat: Methanol (95:5 bis 90:10), gefolgt von einer Verreibung in Ether.

## Beispiel 41

2-(sec.-Butyl)-3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-7-on

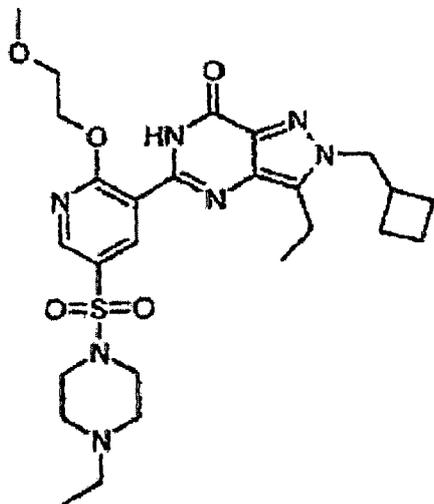


[0205] Eine Lösung der Titelverbindung von Beispiel 4 (129 mg, 0,25 mmol) in 2-Methoxyethanol (10 ml) wurde 15 Minuten auf 110 °C erhitzt und dann gekühlt. Kalium-bis(trimethylsilyl)amid (249 mg, 1,50 mmol) wurde zugegeben und die Reaktion dann bei 132°C 22 Stunden gerührt. Das gekühlte Gemisch wurde aufgeteilt zwischen Ethylacetat und einer wässrigen Lösung von Natriumbicarbonat und die Schichten voneinander getrennt. Die organische Phase wurde mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Silicagel unter Verwendung von Dichlormethan : Methanol (98:2) als Elutionsmittel gereinigt, um 59 mg der die Titelverbindung als gelben Schaum zu gewinnen.  
 $\delta$ (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>

## Beispiel 42

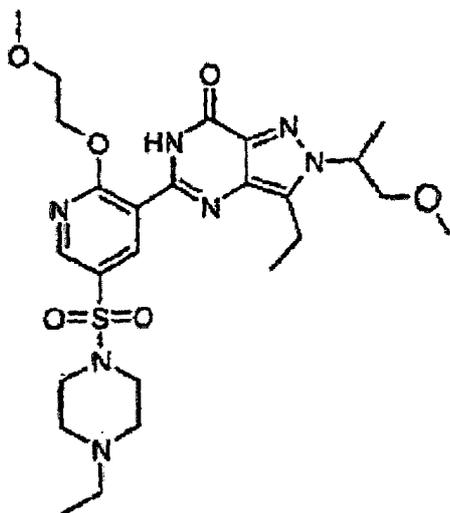
2-Cyclobutylmethyl-3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidin-7-on



**[0206]** Die Titelverbindung wurde als weißer Feststoff (64%) aus der Titelverbindung von Beispiel 7 und 2-Methoxyethanol in Analogie zum Verfahren des Beispiels 41 gewonnen  
 $\delta$ (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), 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).

## Beispiel 43

3-Ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-[2-methoxyethoxy]pyridin-3-yl]-2-(2-methoxy-1-methylethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidin-7-on



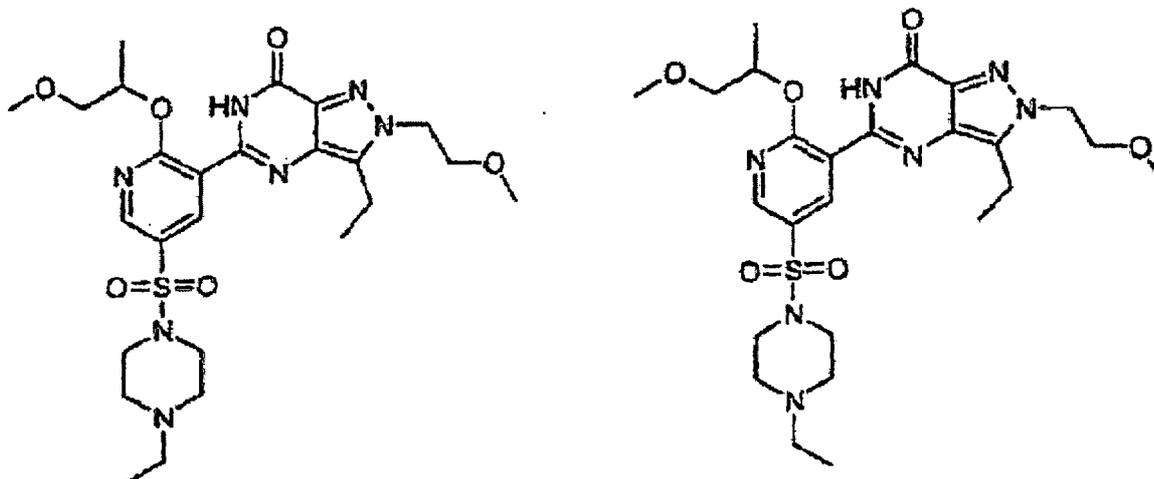
**[0207]** Die Titelverbindung wurde als gelber Schaum (57%) aus Beispiel 9 und 2-Methoxyethanol, gemäß dem Verfahren, das in Beispiel 41 beschrieben ist, gewonnen..  
 $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1.02 (3H, t), 1.38 (3H, t), 1.59 (3H, d), 2.41 (2H, q), 2.56 (4H, m), 3.05 (6H, m), 3.22 (3H, s), 3.56 (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 (1H, br s).

## Beispiel 44

3-Ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-methoxy-1-methylethoxy)sulfonylpyridin-3-yl]-2-(2-methoxyethyl-2.6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidin-7-on

## Beispiel 45

3-Ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-[2-methoxy-1-methylethoxy)sulphonylpyridin-3-yl]-2-(2-methoxyethyl-2.6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidin-7-on



**[0208]** Ein Gemisch der Titelverbindung von Beispiel 8 (250 mg, 0,48 mmol) und Kalium-bis(dimethylphenyl)amid (480 mg, 2,41 mmol) in 1-Methoxy-2-propanol (20 ml) und wurde 18 Stunden auf 120 °C erhitzt. Die abgekühlte Mischung wurde unter vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand durch Säulenchromatografie über Silicagel gereinigt, wobei als Elutionsgradient Dichlormethan:Methanol (100:0 bis 95:5) angewandt und eine weiße Festsubstanz erhalten wurde. Dieses Material wurde durch HPLC unter Verwendung einer Chiralpack AD 250 Säule mit Hexan: 1 % Triethylamin in Isopropanol (85:15) als Elutionsmittel, zum Erhalt von 49 mg der Titelverbindung des Beispiels 44 gereinigt.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 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>

und die Titelverbindung von Beispiel 45, 39 mg.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 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 (2H, t), 4.45 (2H, t), 5.60 (1H, m), 8.60 (1H, s), 8.90 (1H, s), 10.80

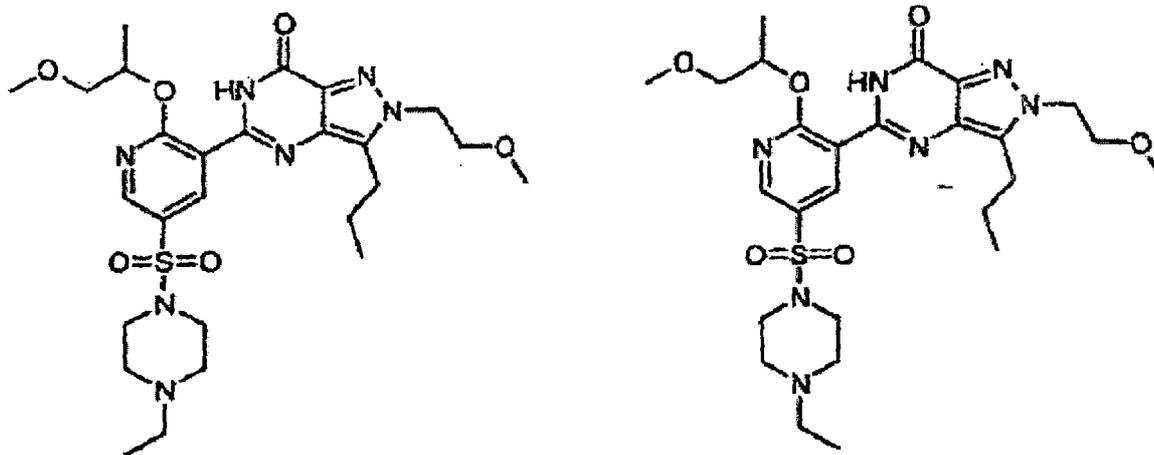
LRMS : m/z 564 (M+1)<sup>+</sup>

## Beispiel 46

5-[5-(4-Ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)sulfonylpyridin-3-yl]-2-(2-methoxyethyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidin-7-on und

## Beispiel 47

5-[5-(4-Ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-methoxy-1-methyl-ethoxy)sulfonylpyridin-3-yl]-2-(2-methoxyethyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidin-7-on



**[0209]** Ein Gemisch der Titelverbindung von Beispiel 3 (345mg, 0.65mmol) und Kalium-bis(trimethylsilyl)amid (645mg, 3.24mmol) in 1-Methoxy-2-propanol (2.5ml) wurde 16 Stunden auf 110 °C erhitzt. Das abgekühlte Gemisch wurde mit Ethylacetat verdünnt und dann zunächst mit wässriger Ammoniumchloridlösung und dann mit Wasser gewaschen und getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), und schließlich unter reduziertem Druck abgedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Dichlormethan: Methanol (97:3) als Elutionsmittel gereinigt und ergab eine gelbe gummiartige Substanz. Das Material wurde mittels HPLC gereinigt, unter Verwendung einer Chiralpak AD 250 Säule, mit Hexan:1 % Diethylamin in Isopropanol (85:15) als Elutionsmittel, um 17 mg der Titelverbindung von Beispiel 46 zu ergeben.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1.02 (6H, m), 1.50 (3H, d), 1.81 (2H, m), 2.41 (2H, g), 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).

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

und bei der Titelverbindung von Beispiel 47, 64mg.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1.01 (6H, m), 1.48 (3H, d), 1.81 (2H, m), 2.40 (2H, g), 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), 4.44 (2H, t), 5.59 (1H, m), 8.60 (1H, s), 8.86 (1H, s).

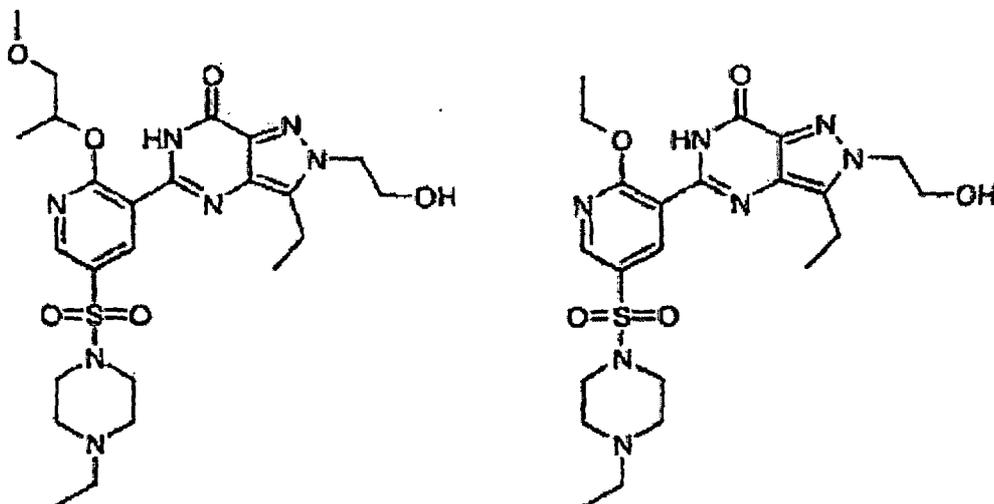
LRMS : m/z 578 (M+1)<sup>+</sup>

## Beispiel 48

3-Ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-methoxy-1-methylethoxy)pyridin-3-yl]-2-(2-hydroxyethyl)-2.6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidin-7-on und

## Beispiel 49

5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-hydroxyethyl)-2.6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidin-7-on



**[0210]** Kalium-bis(trimethylsilyl)amid (200mg, 1,0 mmol) wurde zu der Lösung der Titelverbindung des Präparats 60 (120mg, 0,2mmol) in 1-Methoxy-2-propanol (10ml) gegeben, und die Reaktion 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das abgekühlte Gemisch wurde unter reduziertem Druck abgedampft und der Rückstand durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung eines Elutionsgradienten von Dichlormethan :Methanol (100:0 to 90:10) gereinigt, um acht mg der Titelverbindung von Beispiel 48 zu ergeben  
 $\delta(\text{CDCl}_3)$ : 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).

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

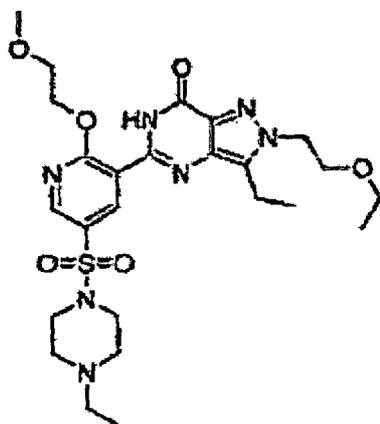
und die Titelverbindung von Beispiel 49 als weissen Feststoff:

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 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), 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>

## Beispiel 50

2-(2-Ethoxyethyl)-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2.6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidin-7-on



**[0211]** Kalium-bis(trimethylsilyl)amid (359mg, 1,8mmol) wurde zu einer Lösung der Titelverbindung von Prä-

parat 70 (250mg, 0.45mmol) in 2-Methoxyethanol (5ml), und die Reaktion sechs Stunden unter Rückfluss erhitzt.

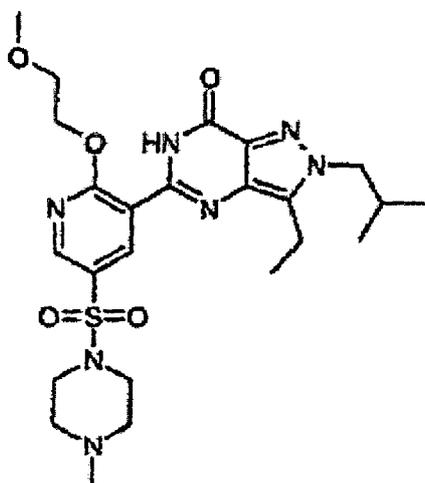
**[0212]** Die dünnschichtchromatographische (Tlc) Analyse wies noch zurückgebliebenes Ausgangsmaterial aus, deshalb wurde weiteres Kalium-bis(trimethylsilyl)amid (90mg, 0.45mmol) zu den gekühlten Gemisch gegeben, und das Reaktionsgemisch für weitere vier Stunden unter Rückfluss gerührt. Das gekühlte Gemisch wurde konzentriert unter reduziertem Druck und der Rückstand durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Dichlormethan: Methanol (95:5) als Elutionsmittel gereinigt. Das Produkt wurde mit Ether und Pentan zerrieben um 75 mg der Titelverbindung als kristallinen Feststoff zu ergeben.

Gefunden: C, 52.88; H, 6.59; N, 17.39.  $C_{25}H_{37}N_7O_6S$  Soll: 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, g), 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).

#### Beispiel 51

2-Isobutyl-3-ethyl-5-[2-(2-methoxyethoxy)-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidin-7-on



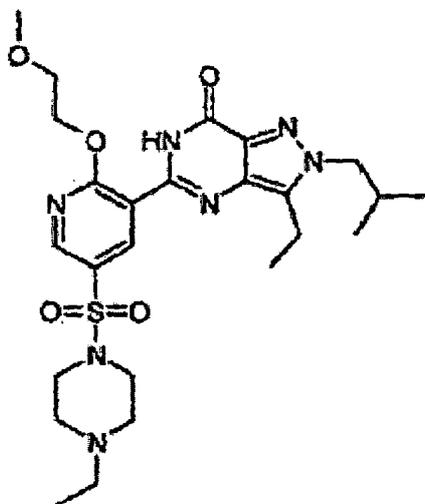
**[0213]** Kalium-bis(trimethylsilyl)amid (732mg, 3.68mmol) wurde als Lösung der Titelverbindung von Präparat 40 (958mg, 1.84mmol) in 2-Methoxyethanol (20ml) zugegeben und die Reaktion 16 Stunden bei einer Temperatur von 20°C gerührt. Das abgekühlte Gemisch wurde unter reduziertem Druck konzentriert und der Rückstand in Wasser (25ml) aufgelöst, wobei der pH-Wert mittels Salzsäure (2n) auf 2 eingestellt wurde. Die Lösung wurde mit Ethylacetat gewaschen, neutralisiert und der erhaltene Niederschlag abfiltriert. Der Feststoff wurde in Ethylacetat aufgelöst, dann wurde unter vermindertem Druck abgedampft und das Rohprodukt durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Dichlormethan: Methanol: Ammoniak (95:5:0.5) als Elutionsmittel gereinigt um 53 mg der Titelverbindung zu ergeben.

$\delta$ (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>

## Beispiel 52

2-Isobutyl-3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidin-7-on



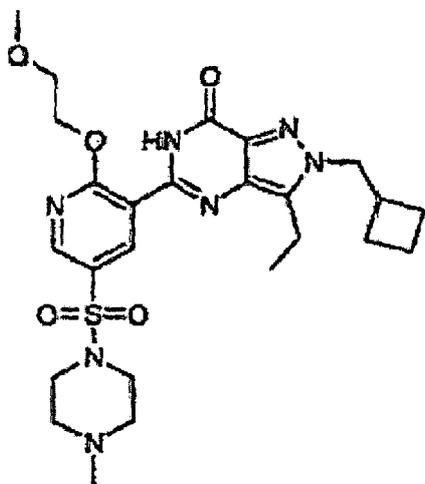
**[0214]** Kalium-bis(trimethylsilyl)amid (1.85g, 9.35mmol) wurde zu einer Lösung der Titelverbindung von Präparat 36 (1.0g, 1.89mmol) in 2-Methoxyethanol (8ml) gegeben und die Reaktion 18 Stunden bei 120 °C gerührt. Das gekühlte Gemisch wurde unter verminderten Druck aufkonzentriert und der Rückstand zwischen Wasser (200 ml) und Dichlormethan (200 ml) aufgeteilt. Der erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert und die Schichten getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (2×200 ml), extrahiert und die vereinigten organischen Lösungen unter verminderten Druck abgedampft, was einen creme-farbenen Feststoff ergab. Die isolierten Feststoffe wurden kombiniert und durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Dichlormethan: Methanol (90:10) als Elutionsmittel gereinigt, was 220mg der Titelverbindung als schwach gelben Feststoff ergab

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 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>

## Beispiel 53

2-Cyclobutylmethyl-3-ethyl-5-[2-(2-methoxyethoxy)-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidin-7-on

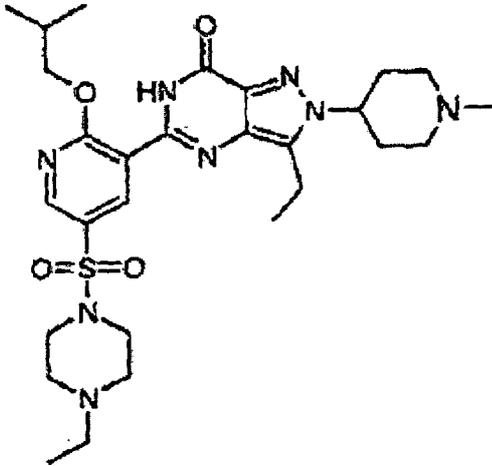


**[0215]** Die Titelverbindung wurde als beigefarbener Feststoff (31 %) aus der Titelverbindung von Präparat 41 und 2-Methoxyethanol gewonnen unter Anwendung eines Verfahrens wie in Beispiel 52 beschrieben.

$\delta$ (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).

## Beispiel 54

5-[2-Isobutoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonylpyridin-3-yl)-3-ethyl-2-(1-methylpiperidin-4-yl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidin-7-on

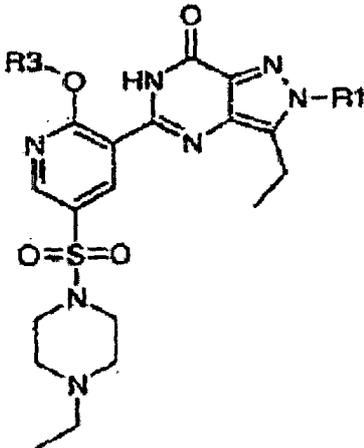


[0216] Ein Gemisch der Titelverbindung von Präparat 52 (90mg, 0.156mmol), Kalium-bis(trimethylsilyl)amid (156mg, 0.78mmol) und Ethylacetat (14mg, 0.156mmol) in Isopropanol (12ml) wurde in einem Druckgefäß sechs Stunden bei 130 °C gerührt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde in eine gesättigte Lösung von Natrium bicarbonat (60ml) gegossen. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet ( $MgSO_4$ ), und unter reduziertem Druck abgedampft, was gummiartige Substanz ergab. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Dichlormethan: Methanol: 0,88 Ammoniak (92,6 : 6,6 : 0,6) gereinigt um 36 mg der Titelverbindung als beigefarbigem Schaum zu erhalten.

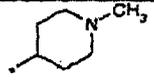
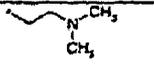
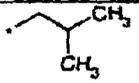
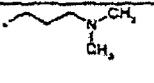
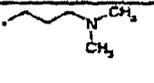
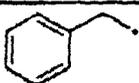
$\delta(CDCl_3)$ : 1.01 (3H, t), 1.12 (6H, d), 1.39 (3H, t), 1.94 (2H, m), 2.15 (2H, m), 2.22–2.44 (6H, m), 2.55 (6H, m), 3.02 (4H, m), 3.14 (4H, m), 4.22 (1H, m), 4.43 (2H, d), 8.60 (1H, d), 9.00 (1H, d), 10.54 (1H, s).

## Beispiele 55 bis 58

[0217] Die in folgender Tabelle aufgeführten Beispiel-Verbindungen der allgemeinen Formel:



wurden aus geeigneten Carboxamiden und Alkoholen, nach einem ähnlichen Verfahren wie in Beispiel 54 beschrieben, hergestellt.

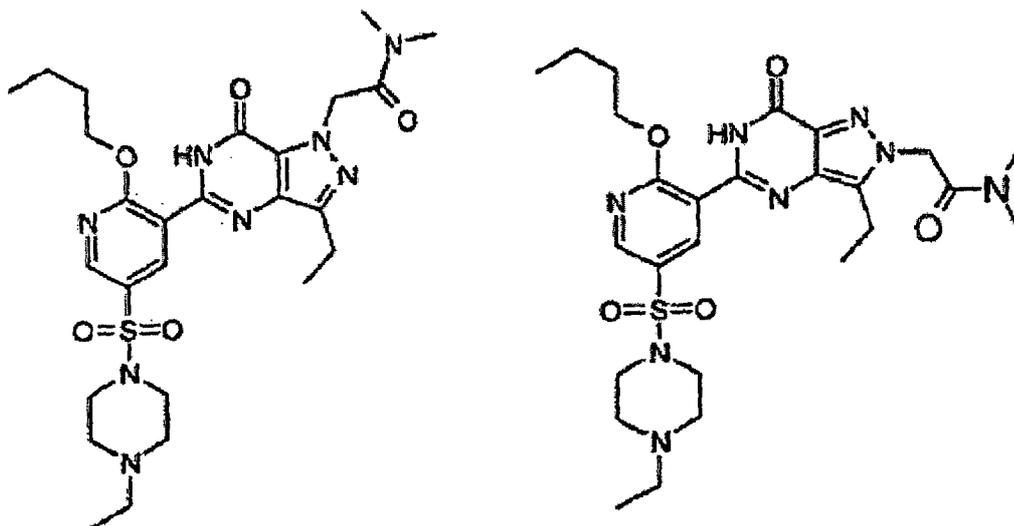
Ex	R1	R3	Daten
55		n-Bu	$\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ) : 1.02 (6H, m), 1.40 (3H, t), 1.57 (2H, m), 1.94 (4H, m), 2.16 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.41 (2H, q), 2.56 (6H, m), 3.03 (4H, m), 3.15 (4H, m), 4.22 (1H, m), 4.66 (2H, t), 8.62 (1H, d), 9.01 (1H, d), 10.55 (1H, s).
56			$\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ) : 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).

## Beispiel 59

5-[2-n-Butoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-1-[1-(dimethylamino)-2-oxoethyl]-3-ethyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d[pyrimidin]-7-on  
und

## Beispiel 60

5-[2-n-Butoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-1-[2-(dimethylamino)-2-oxoethyl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d[pyrimidin]-7-on



**[0218]** Natriumhydrid (13mg, 60%ige Dispersion in Mineralöl, 0.33mmol) wurde zu einer Lösung der Titelverbindung von Präparat 59 (145mg, 0,30mmol) in Tetrahydrofuran (2ml) gegeben und die Lösung 30 Minuten gerührt. 2-Chlor-N,N-dimethylacetamid (40mg, 0.034mmol) wurde zugegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur 16 Stunden gerührt gefolgt von weiteren 16 Stunden Rühren bei 60° C. Das abgekühlte Gemisch wurde mit einer wässrigen Natriumbicarbonat-Lösung (15 ml) behandelt und mit Ethylacetat (2 in this 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter reduziertem Druck abgedampft. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Dichlormethan : Methanol (96.5 : 3.5) als und in der Wiederholung unter Verwendung von Ethylacetat : Diethylamin (90:10) als Elutionsmittel gereinigt, um 20 mg der Titelverbindung von Beispiel 59 zu erhalten.

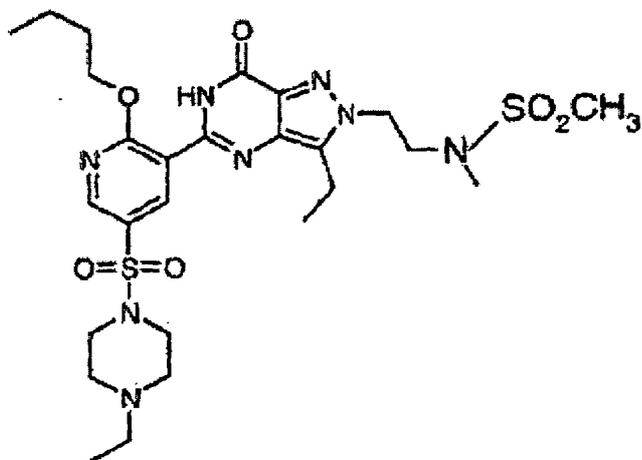
$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,03 (6H,t), 1,41 (3H, t), 1,59 (2H, m), 1,95 (2H, m), 2,41 (2H, q), 2,57 (4H, m), 3,00 (5H, m), 3,15 (7H, m), 4,66 (2H, t), 5,44 (2H, s), 8,63 (1H, d), 9,10 (1H, d), 10,85 (1H, s).

und die Titelverbindung von Beispiel 60, 45mg.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 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).

## Beispiel 61

5-[2-n-Butoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methyl(methylsulfonylaminoethyl)-2.6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidin-7-on



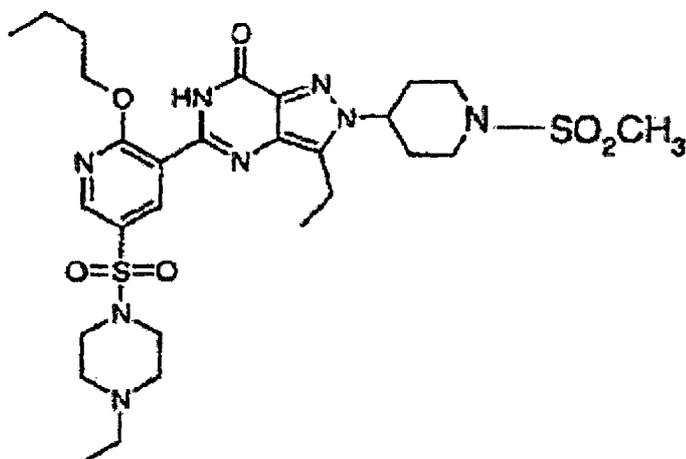
**[0219]** Trifluoressigsäure (1 ml) wurde zu einer Lösung der Titelverbindung von Präparat 62 (76mg, 0.117mmol) in Dichloromethan (1ml), gegeben und diese Lösung 2½ Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde abgedampft unter reduziertem Druck und der Rückstand gut mit Ether zerrieben und der entstandene Niederschlag abfiltriert und getrocknet, um ein weißes Pulver zu ergeben.

**[0220]** Methansulfonylchlorid (20 µl, 0,26 mmol) wurde zu einer Lösung dieses Zwischenproduktes in Dichloromethan (2 ml) und Triethylamin (65 µl, 0,47mmol) gegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur eineinhalb Stunden gerührt. Das Gemisch wurde unter vermindertem Druck abgedampft, das Gemisch wurde mit gesättigter wässriger Lösung von Natrium-bicarbonat (10 ml) behandelt und mit Ethylacetat (2 × 10 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck abgedampft, was eine gummiartige Substanz ergab. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Dichlormethan: Methanol (96: 4) als Elutionsmittel gereinigt und ergab 30mg der Titelverbindung als beigefarbenen Schaum.

$\delta$ (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).

## Beispiel 62

5-[2-n-Butoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]2.6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidin-7-on

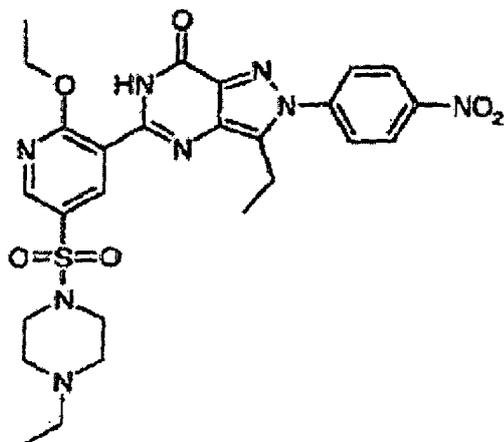


**[0221]** Die Titelverbindung wurde als weißer Feststoff (34%) aus der Titelverbindung von Präparat 67 und Methansulfonylchlorid erhalten, wobei dem Verfahren, das in Beispiel 61 beschrieben ist gefolgt wurde.

$\delta$ (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).

## Beispiel 63

5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(4-nitrophenyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



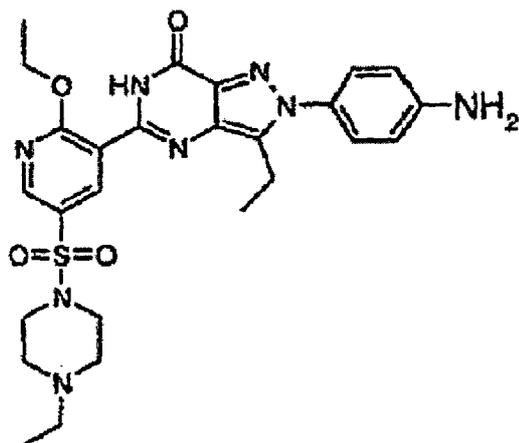
**[0222]** Kalium-bis(trimethylsilyl)amid (134mg, 0.67mmol) wurde zu einer Suspension der Titelverbindung von Präparat 49 (200 mg, 0,33 mmol) und Ethylacetat (50  $\mu$ l, 0,51 mmol) in Ethanol (5 ml) gegeben und das Reaktionsgemisch in einem Druckgefäß 12 Stunden auf 120° C erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde unter reduziertem Druck konzentriert und der Rückstand zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt, wonach die Schichten getrennt wurden. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert, die kombinierten organischen Lösungen mit Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck abgedampft. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Dichlormethan Methanol (98:2) als Elutionsmittel gereinigt und ergab 10 mg der Titelverbindung als gelbes Öl.

$\delta$ (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, brs).

LRMS : m/z 583 (M+1)<sup>+</sup>

## Beispiel 64

2-(4-Aminophenyl)-5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



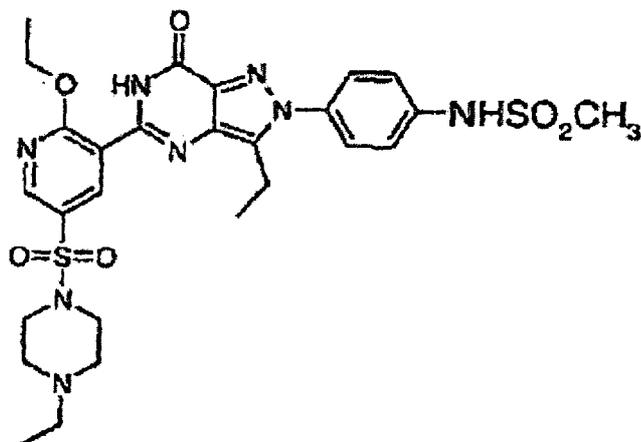
**[0223]** Eine Lösung der Titelverbindung von Beispiel 63 (100 mg, 0,17 mmol) in Methanol (2 ml) wurde zu einer Suspension von Eisenpulver (29 mg, 0,52 mmol) in Ammoniumchlorid (45 mg, 0,85 mmol) in Wasser (2 ml) gegeben und das Reaktionsgemisch eine Stunde auf 60 °C erhitzt. Das abgekühlte Gemisch wurde abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck abgedampft, wodurch 93 mg der Titelverbindung als hellbraune Substanz gewonnen wurden

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1-.2 (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>

## Beispiel 65

5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-{4-[(methansulfonyl)aminolphenyl]}-2.6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidin-7-on



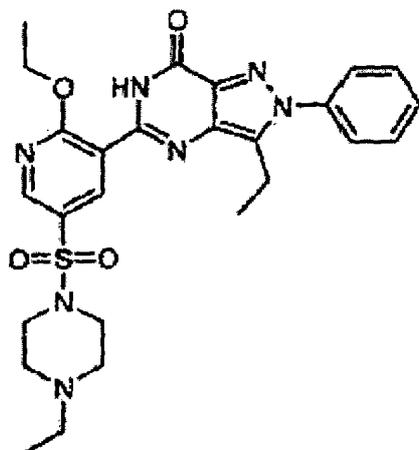
**[0224]** Methansulfonylchlorid (15µl, 0.19mmol) wurde zu einer eisgekühlten Lösung der Titelverbindung von Beispiel 64 (93 mg, 0,17 mmol) in Pyridin (2 ml) gegeben, das Reaktionsgemisch auf Zimmertemperatur aufwärmen gelassen und dieses 90 Minuten gerührt. In der Dünnschichtchromatographie (Tlc)-Analyse zeigte sich noch verbliebenes Ausgangsmaterial, so dass weiteres Methansulfonylchlorid (15µl, 0.19mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch eine weitere Stunde gerührt wurde. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer wässrigen Lösung von Ammoniumchlorid unterbrochen und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Der verbleibende Feststoff wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel unter der Verwendung von Dichlormethan: Methanol: 0,88 Ammoniak (90:10:1) als Elutionsmittel gereinigt, worauf der Vorgang unter Verwendung von Dichlormethan: Methanol: 0,88 Ammoniak (95:5:1) wiederholt wurde, um 36 mg der Titelverbindung zu gewinnen.

$\delta$ (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 (1H, d), 10.75 (1H, s).

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

## Beispiel 66

5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-phenyl-2.6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidin-7-on



**[0225]** Pyridin (0.1 ml, 1,08 mmol) wurde zu einem Gemisch der Titelverbindung von Präparat 58 (250mg, 0.54mmol), Kupfer (II) acetat.monohydrat (145mg, 0.72mmol), Benzoborsäure (132mg, 1.08mmol) und 4Å Molekularsieben (392mg) in Dichlormethan (5ml) gegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur vier Tage gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck abgedampft. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Dichlorme-

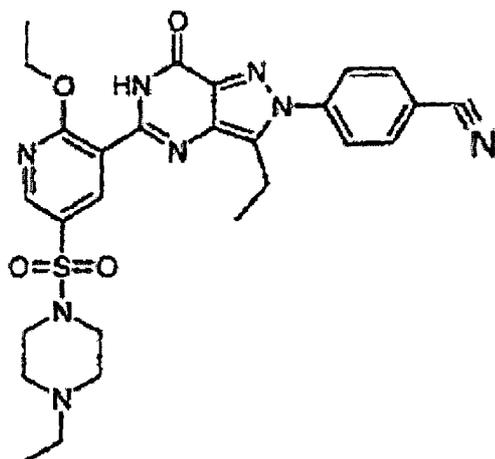
than: Methanol: 0,88 Ammoniak (97: 3 :0,5) als Elutionsmittel gereinigt und mit Ether: Hexan verrieben. Der erhaltene Feststoff wurde abfiltriert und aus Isopropanol:Dichlormethan umkristallisiert, um 200 mg der Titelverbindung als Feststoff zu ergeben.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1.02 (3H, t), 1.47 (3H, t), 1.60 (3H, t), 2.42 (2H, q), 2.58 (4H, m), 3.10 (2H, q), 3.17 (4H, m), 4.76 (2H, q), 7.40 (1H, 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>

#### Beispiel 67

2-(4-Cyanophenyl)-5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



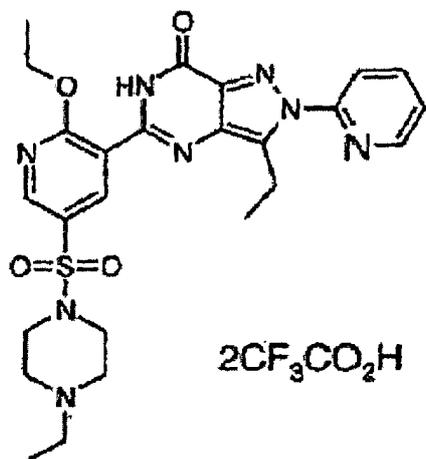
**[0226]** Ein Gemisch der Titelverbindung von Präparat 58 (100mg, 0.22mmol), Kupfer (II) acetat.monohydrat (58mg, 0.29mmol), 4-Cyanbenzol-Borsäure (63mg, 0.44mmol), 4Å-Molekularsieben. (156mg) in Pyridin (1 ml) und N-Methylpyrrolidin (1 ml) wurde zuerst 3×10 Sekunden und dann 2×20 Sekunden einer Mikrowellenbestrahlung mit maximaler Leistung unterworfen. Das Gemisch wurde unter vermindertem Druck abgedampft und der verbleibende Rest durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Dichlormethan: Methanol: 0,88 Ammoniak (95:10:0,5) als Elutionsmittel gereinigt. Das Produkt wurde aus Dichlormethan: Isopropanol umkristallisiert und ergab 45 mg der Titelverbindung.

$\delta$ (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>

#### Beispiel 68

5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(pyridin-2-yl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo-[4,3-d]pyrimidin-7-on. ditrifluoroacetat



**[0227]** Tris(dibenzyliden-aceton)dipalladium (0) (8mg, 0.009mmol), R-BINAP (8mg, 0.013mmol), Natrium tert.-butoxide (41 mg, 0.43mmol) und 2-Brompyridine (50 $\mu$ l, 0.52mmol) wurden zu einer Lösung der Titelver-

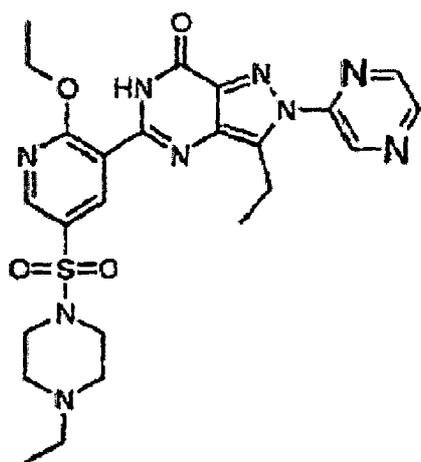
bindung von Präparat 58 (200 mg,  $\mu\text{l}$ , 43 mmol) in Toluol (3 ml) zugegeben und die Reaktion 16 Stunden auf 70 °C erhitzt. Das abgekühlte Gemisch wurde unter vermindertem Druck abgedampft und der erhaltene Rest unter Verwendung von Dichlormethan: Methanol (80:20) als Elutionsmittel durch Silicagel gefiltert. Das Produkt wurde durch Reverse Phase HPLC auf Silicagel unter Verwendung eines Elutionsgradienten von Acetonitril: 0,1 wässriger Trifluoressigsäure (5:95 bis 85:15) zum Erhalt von 13 mg der Titelverbindung als Feststoff gereinigt.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 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 (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>

#### Beispiel 69

5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(pyrazin-2-yl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidin-7-on. di-trifluoroacetat



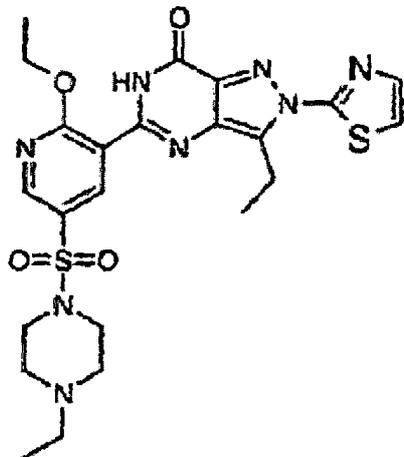
**[0228]** Cesiumcarbonat (353mg, 1.09mmol) gefolgt von 2-Chlor-pyrazin (100 $\mu\text{l}$ , 12mmol) wurden zu einer Lösung der Titelverbindung von Präparat 58 (500mg, 1.08mmol) in N,N-Dimethylformamid (10ml) gegeben, und das Reaktionsgemisch 18 Stunden auf 120 °C erhitzt. Das abgekühlte Gemisch wurde unter verringertem Druck abgedampft und der erhaltene Rest durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Dichlormethan: Methanol: 0,88 Ammoniak (98:2:1) als Elutionsmittel gereinigt. Das Produkt wurde weiterhin durch Reverse Phase HPLC auf Silicagel unter Verwendung eines Elutionsgradienten aus Acetonitril:0.1 % und wässriger Trifluoressigsäure (5:95 to 50:50) gereinigt, um 86 mg der Titelverbindung zu erhalten.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.38 (6H, 2 $\times$ t), 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>

## Beispiel 70

5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(thiazol-2-yl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidin-7-on. trifluoracetat



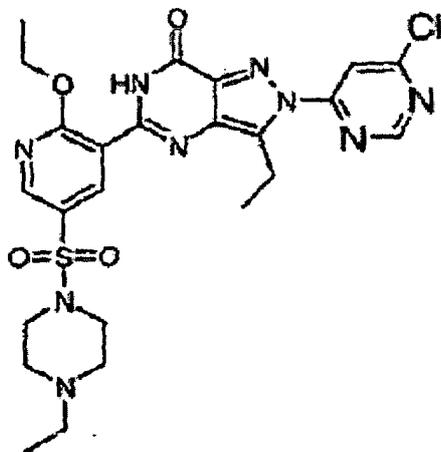
[0229] Die Titelverbindung (7%) wurde aus der Titelverbindung von Präparat 58 und 2-Bromthiazol unter Anwendung eines ähnlichen Verfahrens, wie in Beispiel 69 beschrieben, erhalten.

$\delta$ (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>

## Beispiel 71

2-(6-Chlorpyrimidin-4-yl)-5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidin-7-on



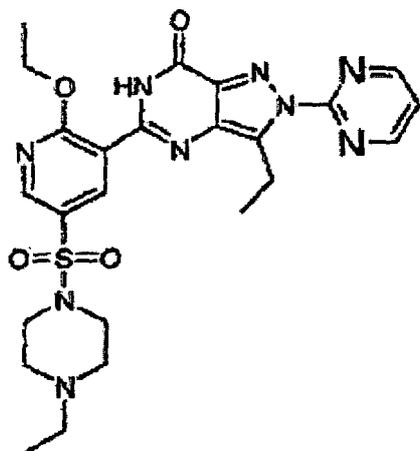
[0230] Natriumhydrid (22mg, 60%ige Dispersion in Mineralöl, 0.55mmol) wurde zu einer eisgekühlten Lösung der Titelverbindung von Präparat 58 (250mg, 0.54mmol) in Tetrahydrofuran (5ml) gegeben, und die Lösung dann auf Raumtemperatur aufwärmen gelassen. 4,6-Dichlorpyrimidin (80mg, 0.54mmol) wurde zugegeben und die Reaktion 18 Stunden bei 65 °C gerührt. Die gekühlte Mischung wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der erhaltene Rest über Säulenchromatografie auf Silicagel unter Verwendung von Dichlormethan: Methanol: 0,8. 80 Ammoniak (95:5:0,5) als Elutionsmittel gereinigt. Das Produkt wurde mit Dichlormethan verrieben, so dass 5 mg der Titelverbindung als schwach gelber Feststoff erhalten wurden.

$\delta$ (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>

## Beispiel 72

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



**[0231]** Die Titelverbindung wurde zu 8%, aus den Verbindungen des Präparats 58 und 2-Chlorpyrimidin erhalten, wobei ein ähnliches Verfahren gefolgt wurde, wie es in Beispiel 71 beschrieben ist.

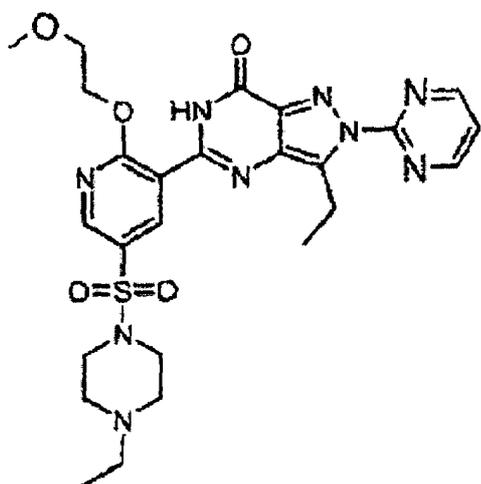
Gefunden: C, 53.33; H, 5.36; N, 23.12.  $C_{23}H_{29}N_9O_4S$  Soll: C, 53.42; H, 5.42; N, 23.36%.

$\delta$ (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 (2H, d), 9.11 (1H, d), 10.73 (1H, s).

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

## Beispiel 73

5-[5-(4-Ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(pyrimidin-2-yl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



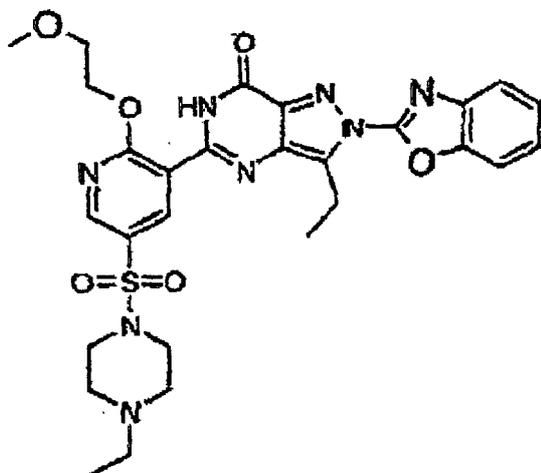
**[0232]** Natriumhydrid (19mg, 60% Dispersion in Mineralöl, 0.48mmol) wurde zu einer eisgekühlten Lösung der Titelverbindung von Präparat 69 (200mg, 0.41 mmol) in Tetrahydrofuran (4ml) gegeben, und die Lösung 30 Minuten gerührt. 2-Chlorpyrimidin (56mg, 0.48mmol) wurde zugegeben und die Reaktion 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde unter vermindertem Druck abgedampft, der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck abgedampft. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatografie auf Silicagel unter Verwendung eines Elutionsgradienten von Dichlormethan : Methanol (100 : 0 bis 95:5) gereinigt, um 31 mg der Titelverbindung zu ergeben.

$\delta$ (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>

## Beispiel 74

2-(1.3-Benzoxazol-2-yl)-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidin-7-on



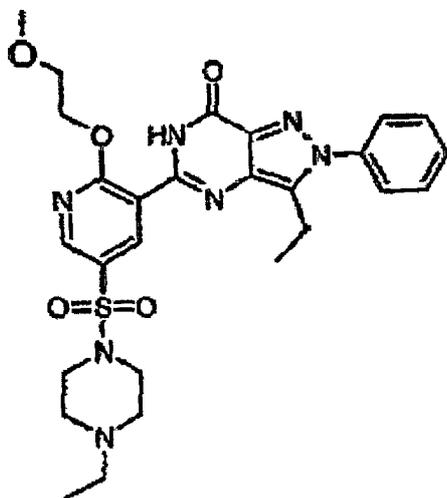
[0233] Die Titelverbindung wurde nach dem Verfahren das in Beispiel 73 beschrieben ist, erhalten (35%) aus der Titelverbindung von Präparat 69 und 2-Chlorbenzoxazol.

$\delta$ (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).

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

## Beispiel 75

3-Ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2-phenyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidin-7-on



[0234] Kalium-bis(trimethylsilyl)amid (294mg, 1.47mmol) wurde zu einer Lösung der Verbindung aus Beispiel 66 (200mg, 0.37mmol) in 2-Methoxyethanol (10ml) gegeben und die Reaktion unter Rückfluss 18 Stunden erhitzt. Die Mischung wurde unter reduziertem Druck abgedampft und der Rückstand durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Dichlormethan: Methanol:0,88 Ammoniak (97:3:0,5) als Elutionsmittel gereinigt. Das Produkt wurde aus Dichlormethan: Isopropanol umkristallisiert, um 82 mg der gewünschten Verbindung als weissen Feststoff zu ergeben.

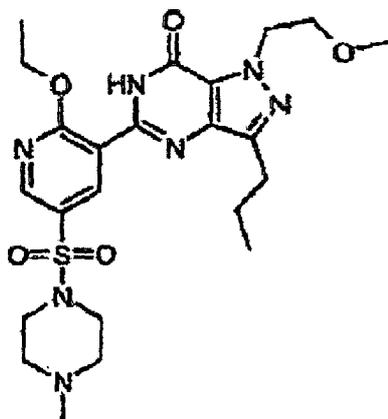
Gefunden: C, 57.06; H, 5.83; N, 17.27. C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S Soll: C, 57.13; H, 5.86; N, 17.27%.

$\delta$ (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 (2H, m), 8.34 (1H, m), 9.04 (1H, m), 11.10 (1H, br s).

LRMS : m/z 568 (M+1)<sup>+</sup>

## Beispiel 76

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



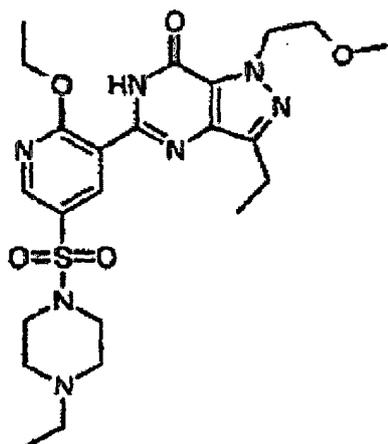
**[0235]** Ein Gemisch der Titelverbindung von Präparat 57 (440mg, 0.82mmol), und Kalium-bis(trimethylsilyl)amid (196mg, 0.98mmol) in Ethanol (15ml) wurde in einem Druckgefäß 18 Stunden auf 100°C erhitzt. Das abgekühlte Gemisch wurde unter reduziertem Druck aufkonzentriert, der Rückstand zwischen Ethylacetat (20 ml) und Salzlösung [brine] (10 ml) verteilt, dann wurden die Schichten voneinander getrennt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung eines Elutionsgradienten von Dichlormethan: Methanol (100 : 0 zu 95:5) gereinigt um 275 mg der Titelverbindung als schwach gelben Feststoff zu erhalten.

$\delta$ (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>

## Beispiel 77

5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-1-(2-methoxyethyl)-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



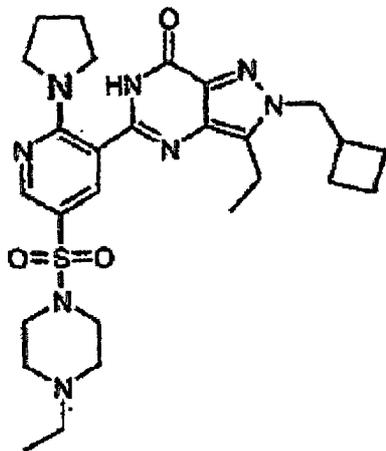
**[0236]** Ein Gemisch der Titelverbindung von Präparat 56 (1.02g, 1.9mmol) und Kalium-tertbutoxid (533mg, 4.75mmol) in Ethanol (40ml) wurde bei 100 °C in einem Druckgefäß 18 Stunden erhitzt. Das abgekühlte Gemisch wurde unter reduziertem Druck aufkonzentriert und der Rückstand zwischen Ethylacetat (50 ml) und Salzlösung (25 ml) verteilt, dann wurden die Schichten voneinander getrennt. Die organische Phase wurde mit Salzlösung (25 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung eines Elutionsgradienten von Ethylacetat : Methanol (100:0 bis 90:10) gereinigt um 698 mg der Titelverbindung als blassgelben Feststoff zu erhalten.

Gefunden : 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; Soll: C, 53.16; H, 6.40; N, 18.87%

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 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).  
LRMS : m/z 520 (M+1)<sup>+</sup>

## Beispiel 78

2-Cyclobutylmethyl-3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidin-7-on

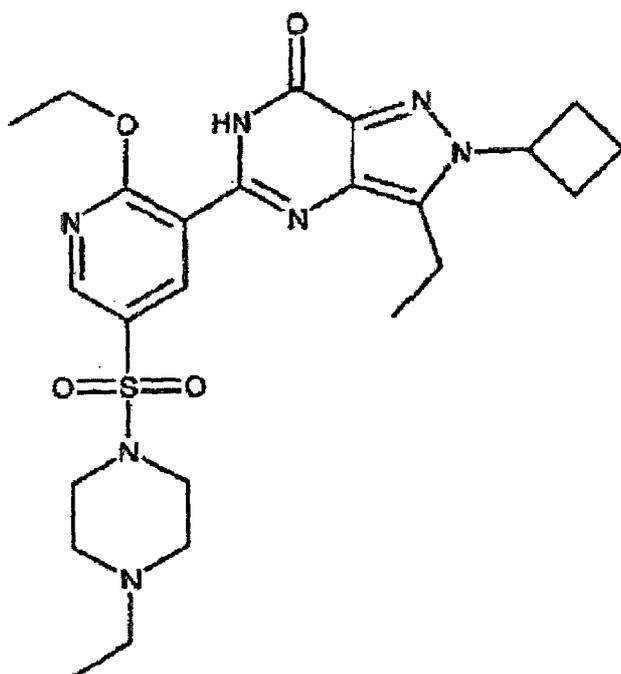


**[0237]** Ein Gemisch der Titelverbindung von Beispiel 7 (200 mg, 0,38 mmol) und Kupfersulfat-pentahydrat (74 mg, 0,30 mmol) in Pyrrolidin (4 ml) wurde unter Rückfluss 18 Stunden erhitzt. Das abgekühlte Gemisch wurde unter reduziertem Druck aufkonzentriert und der Rest durch Säulenchromatografie an Silicagel unter Verwendung eines Elutionsgradienten von Dichlormethan: Methanol (100:0 bis 95:5) zweimal gereinigt um 109 mg der Titelverbindung als schwach braunen Feststoff zu ergeben.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 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>

## Beispiel 79

2-Cyclobutyl-5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidin-7-on



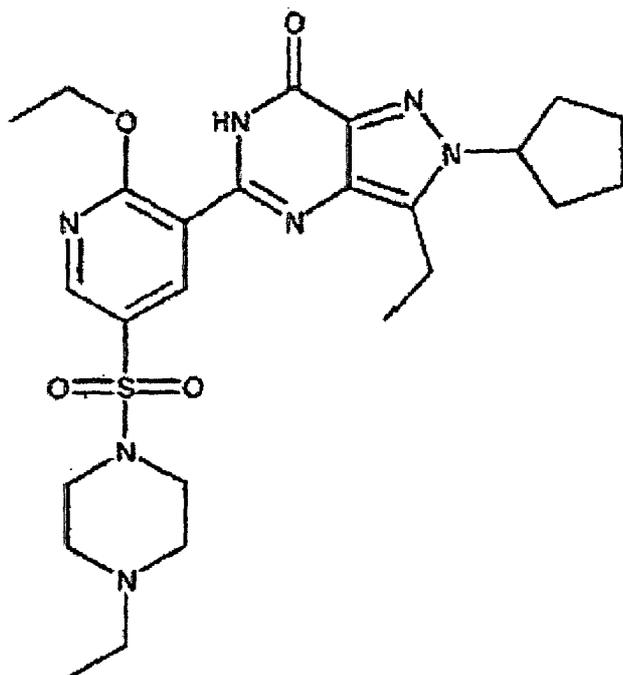
**[0238]** Ein Gemisch der Verbindung von Präparat 83 (440 mg, 0,83 mmol), Kalium-bis(trimethylsilyl)amid (500 mg, 2,51 mmol) und Ethylacetat (100µl, 1,0 mmol) in Ethanol (10ml) wurde bei 120 °C in einem Druckgefäß 18 Stunden erhitzt. Das gekühlte Gemisch wurde unter reduziertem Druck abgedampft und der Rest durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung eines Elutionsgradienten von Dichlormethan : Methanol (100:0 bis 95:5) gereinigt um 263 mg der Titelverbindung zu erhalten.

<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ: 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>)

#### Beispiel 80

2-Cyclopentyl-5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidin-7-on



**[0239]** Kalium-bis(trimethylsilyl)amid (450mg, 2,25mmol) wurde zu einer Suspension der Verbindung von Präparat 84 (243mg, 0,45mmol) in Ethanol (5ml) gegeben und die Mischung bei 100°C in einem Reactival® 24 Stunden erhitzt. Die Tlc-Analyse zeigte noch vorhandenes Startmaterial, sodass weiteres Kaliumbis(trimethylsilyl)amid (250mg, 1,25mmol) und Ethylacetat (3 Tropfen) zugegeben wurden und das Erhitzen des Reaktionsgemisches bei 111 °C 18 Stunden fortgesetzt wurde. Das abgekühlte Gemisch wurde zwischen Ethylacetat und Natriumbicarbonatlösung verteilt und die Phasen voneinander getrennt. Die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat (2x) extrahiert, und die vereinigten organischen Lösungen mit Salzlösung gewaschen, mit (MgSO<sub>4</sub>) getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Methanol Dichlormethan (2: 98) als Elutionsmittel gereinigt und mit Ether verrieben, um 55 mg der Titelverbindung als weißes Pulver zu erhalten

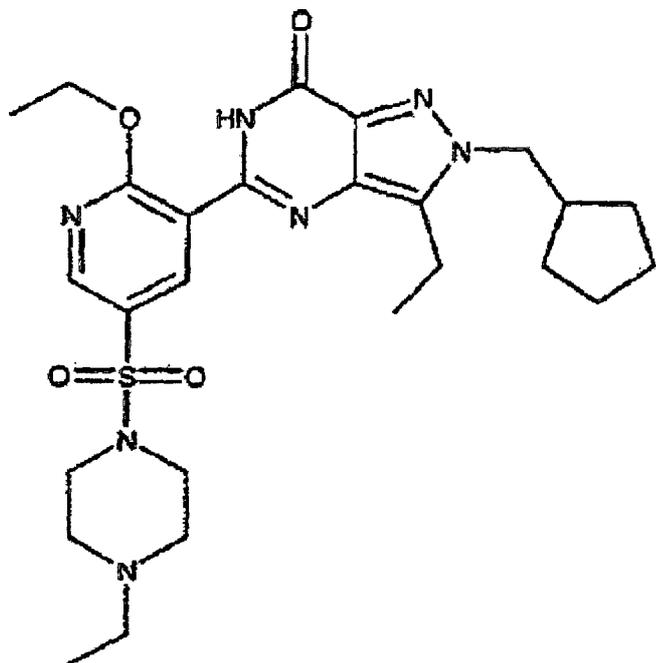
<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 1.02 (3H, t), 1.39 (3H, t), 1.55 (3H, t), 1.72 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.17 (2H, m), 2.30 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.56 (4H, m), 3.04 (2H, q), 3.16 (4H, m), 4.76 (2H, q), 4.82 (1H, m), 8.61 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.55 (1H, s).

LRMS : m/z 530.8 (MH<sup>+</sup>)

Anal. gefunden: 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; Soll: C, 56.69; N, 6.66; N, 18.51 %.

## Beispiel 81

2-Cyclopentylmethyl-5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



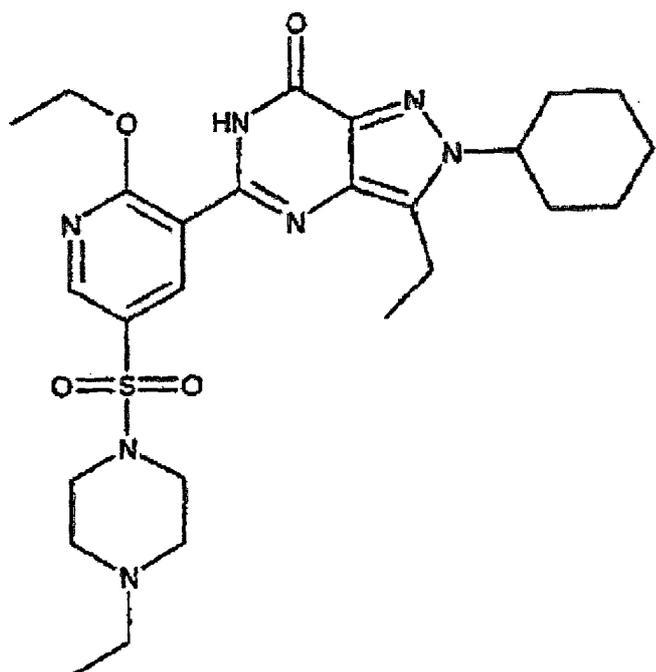
**[0240]** Die Titelverbindung wurde in 41-prozentiger Ausbeute aus der Verbindung des Präparats 85, gemäß dem in Beispiel 80 beschriebenen Verfahren erhalten.

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$ : 1.01 (3H, t), 1.30 (4H, m), 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 ( $\text{MH}^+$ )

## Beispiel 82

2-Cyclohexyl-5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



**[0241]** Die Titelverbindung wurde in 35-prozentiger Ausbeute aus einer Verbindung des Präparats 86 und unter Anwendung eines ähnlichen Verfahrens, wie es in Beispiel 80 beschrieben ist, als weiße Festsubstanz erhalten.

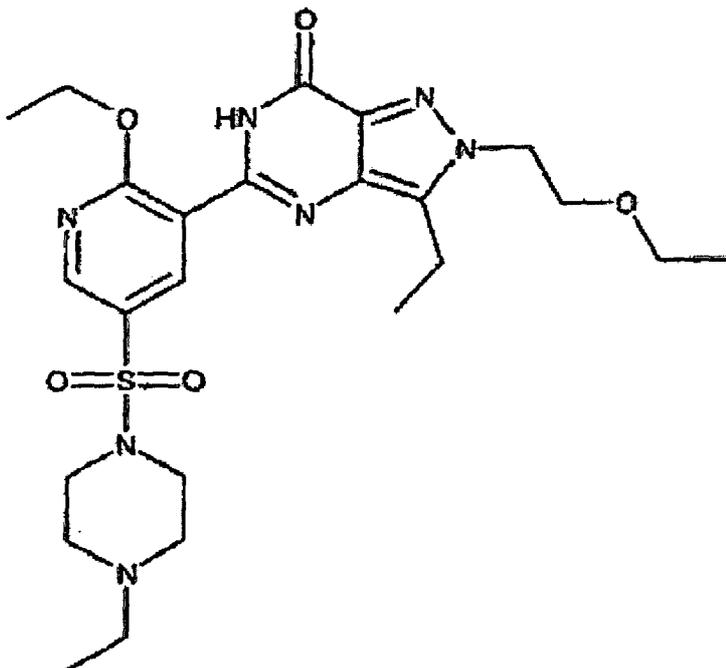
$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$ : 1.02 (3H, t), 1.30–1.50 (6H, m), 1.58 (3H, t), 1.78 (1H, m), 1.98 (4H, m), 2.22 (2H, m), 2.41 (2H, q), 2.55 (4H, m), 3.05 (2H, q), 3.16 (4H, m), 4.23 (1H, m), 4.75 (2H, q), 8.61 (1H, s), 9.01 (1H, s), 10.54 (1H, s).

LRMS : m/z 548.8 ( $\text{MH}^+$ )

Anal. gefunden: C, 57.23; H, 6.96; N, 17.54.  $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$ ; Soll: C, 57.44; H, 6.86; N, 18.03%.

### Beispiel 83

5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-(2-ethoxyethyl)-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

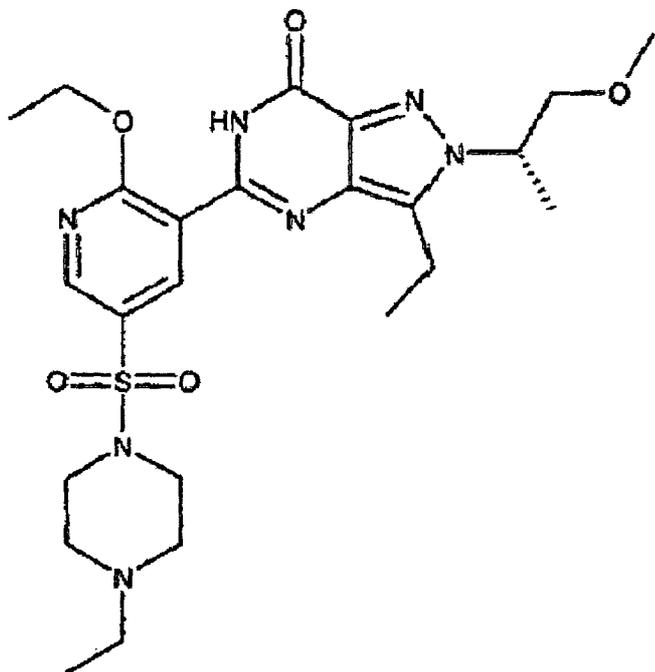


**[0242]** Kalium-bis(trimethylsilyl)amid (256mg, 1,28mmol) wurde zu einer Lösung der Verbindung von Präparat 70 (170mg, 0,30mmol) und Ethylacetat (30mg, 0,33mmol) in Ethanol (5ml) gegeben, und das Reaktionsgemisch 6 Stunden auf 130°C erhitzt; das gekühlte Gemisch wurde unter reduziertem Druck abgedampft und die zurückbleibende gelbe Festsubstanz über Säufenchromatografie auf Silicagel unter Verwendung von Dichlormethan: Methanol (97:3) als Elutionsmittel gereinigt. Das Produkt wurde mit Isopropylether zerrieben und dann noch einmal durch Säufenchromatografie unter Verwendung eines Elutionsgradienten Dichlormethan: Methanol (100: 0 bis 90:10) gereinigt, um 20 mg der Titelverbindung zu gewinnen.

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$ : 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). LRMS : m/z 535 ( $\text{MH}^+$ ) Anal. gefunden: C, 53.97; H, 6.64; N, 18.14  $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$ ; Soll: C, 54.02; H, 6.61 ;N, 18.37%.

## Beispiel 84

5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[(1S)-1-methyl-2-methoxyethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidin-7-on



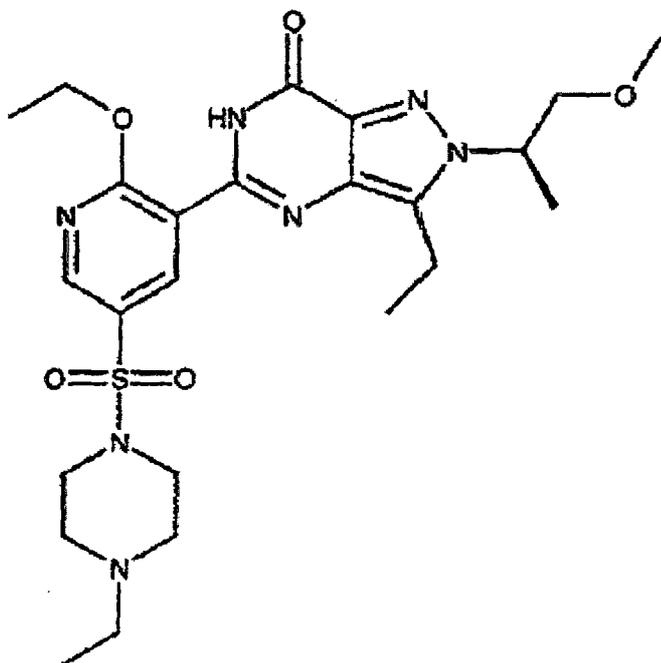
**[0243]** Kalium-bis(trimethylsilyl)amid (2.10g, 10,5mmol) wurde zu einer Lösung der Verbindung von Präparat 90 (1.20g, 2.17mmol) und Ethylacetat (200µl, 2.02mmol) in Ethanol (40ml) gegeben und das Reaktionsgemisch in einem Druckgefäß bei 130°C 6 Stunden erhitzt. Das gekühlte Gemisch wurde unter reduziertem Druck aufkonzentriert und der Rückstand zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt und durch die Zugabe von festem Kohlendioxid neutralisiert. Die Schichten wurden voneinander getrennt, die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Lösungen mittels Natriumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatografie auf Silicagel unter Verwendung eines Elutionsgradienten von Dichlormethan: Methanol (99:1 bis 96: 4) gereinigt und das Produkt aus Ether/Pentan umkristallisiert, um 250 mg der Titelverbindung zu erhalten.

<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ: 1.02 (3H, t), 1.39 (3H, t), 1.58 (6H, m), 2.41 (2H, q), 2.56 (4H, m), 3.03 (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. gefunden: C, 53.79; H, 6.61; N, 18.26. C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S; Soll: C, 54.02; H, 6.61 ;N, 18.38%.

## Beispiel 85

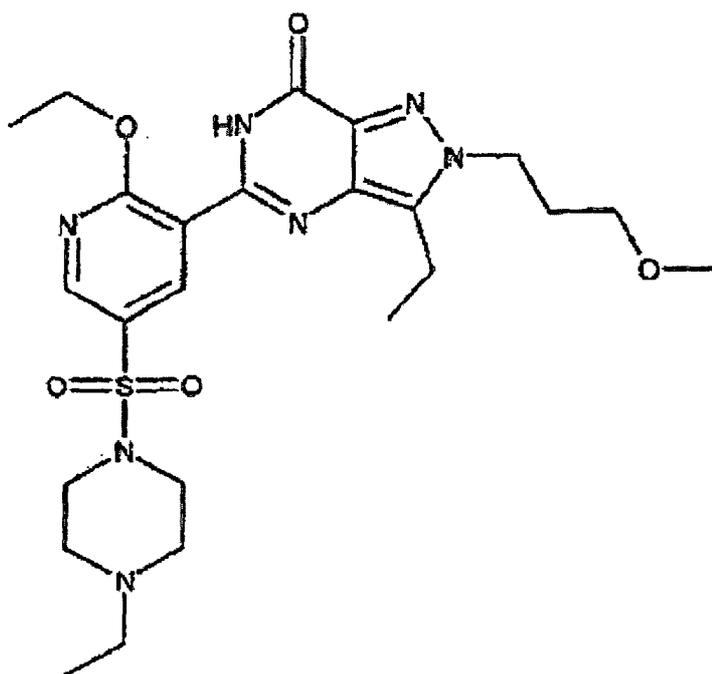
5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[(1R-1-methyl-2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidin-7-on



**[0244]** Die Titelverbindung wurde in 17-prozentiger Ausbeute als kristalliner Feststoff aus der Verbindung des Präparats 89, unter Anwendung eines ähnlichen Verfahrens wie es in Beispiel 84 beschrieben ist, gewonnen.  
 $^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 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 ( $\text{MH}^+$ )  
 Anal. gefunden: C, 53.67; H, 6.62; N, 18.27.  $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$ ; Soll: C, 54.02; H, 6.61 ;N, 18.38%.

## Beispiel 86

5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(3-methoxypropyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidin-7-on



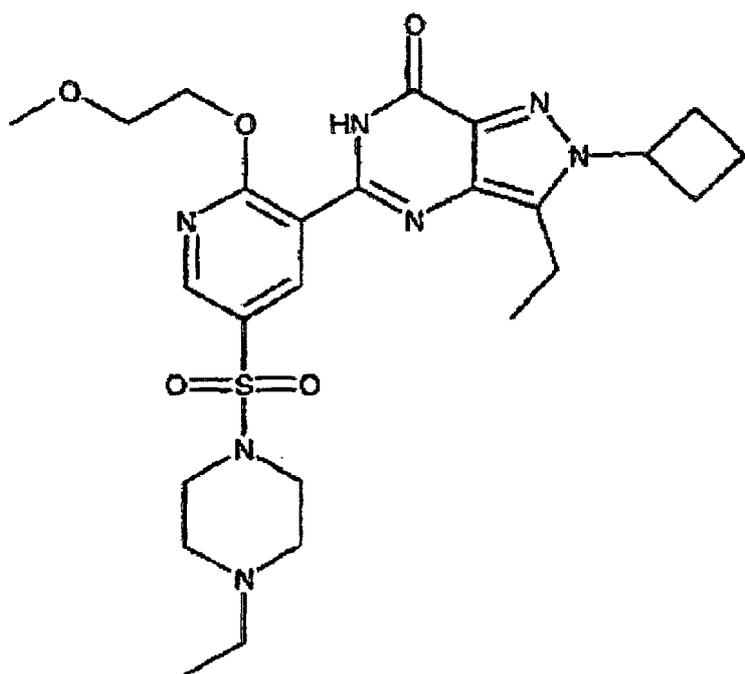
**[0245]** Kalium-bis(trimethylsilyl)amid (145mg, 0.72mmol) wurde zur Lösung der Verbindung des Präparats 88 (200mg, 0.36mmol) in 3-Methyl-3-pentanol (4ml) gegeben und das Reaktionsgemisch 10 Stunden auf 130 °C erhitzt und dann abgekühlt. Das Gemisch wurde unter reduziertem Druck abgedampft und der Rückstand zweimal durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Dichlormethan: Methanol (97:3) als Elutionsmittel gereinigt, um 40 mg der Titelverbindung zu gewinnen.

<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 1.00 (3H, l), 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>)

#### Beispiel 87

2-Cyclobutyl-3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidin-7-on



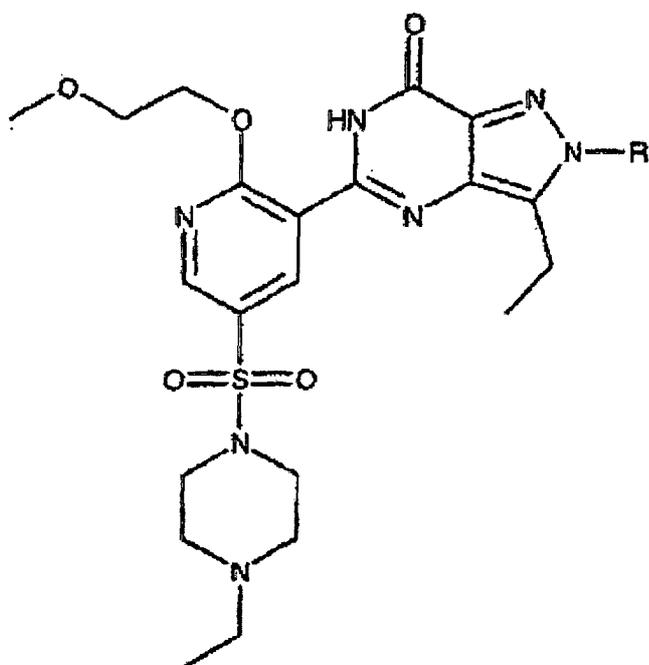
**[0246]** Ein Gemisch der Verbindung des Präparats 83 (238mg, 0.45mmol) und Kalium-bis(trimethylsilyl)amid (450mg, 2.25mmol) in 2-Methoxyethanol (5ml) wurde sechs Stunden unter Rückfluss gerührt. Das abgekühlte Gemisch wurde zwischen Ethylacetat und einer Lösung von Natriumbicarbonat verteilt, dann wurden die Schichten voneinander getrennt. Die organische Phase wurde mit Salzlösung (brine) gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft. Das zurückbleibende orangefarbene Öl wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Dichlormethan: Methanol (98:2) als Elutionsmittel gereinigt, um 150 mg der Titelverbindung als weißlichen Schaum zu erhalten <sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ: 1.00 (3H, t), 1.38 (3H, t), 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>)

Anal. gefunden: 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, Soll: C, 55.03; H, 6.47; N, 17.97%.

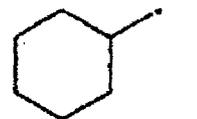
#### Beispiele 88 bis 92

**[0247]** die Verbindungen der folgenden Struktur:



wurden aus dem entsprechenden Pyrazol-carboxamid mit 2-Methoxyethanol nach einem ähnlich dem in Beispiel 87 beschriebenen Verfahren gewonnen.

BEISP. no.	R	AUSB. (%)	DATEN
88 <sup>1</sup>		15	<sup>1</sup> Hnmr (CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ : 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. gefunden: 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 Soll: C, 53.27; H, 6.26; N, 17.39%.
89 <sup>2</sup>		39	<sup>1</sup> Hnmr (CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ : 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),

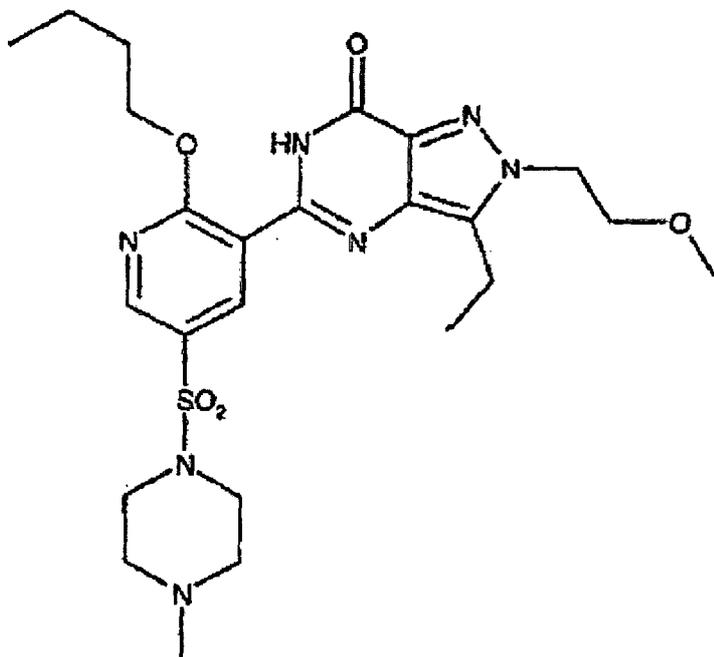
			<p>4.78 (2H, t), 4.82 (1H, m), 8.61 (1H, d), 8.98 (1H, d), 10.73 (1H, s).</p> <p>LRMS : m/z 560.4 (MH<sup>+</sup>)</p> <p>Anal. gefunden C, 55.30; H, 6.79; N, 17.49.</p> <p>C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S Soll: C, 55.80; H, 6.66; N, 17.52%.</p>
90 <sup>2</sup>		40	<p><sup>1</sup>Hnmr (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).</p> <p>LRMS : m/z 574.8 (MH<sup>+</sup>)</p> <p>Anal. gefunden C, 54.88; H, 6.89; N, 16.63.</p> <p>C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S;H<sub>2</sub>O Soll: C, 54.80; H, 6.98; N, 16.57%.</p>
91		46	<p><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).</p>
92		21	<p><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).</p> <p>LRMS : m/z 576.6 (MH<sup>+</sup>)</p>

1 = zusätzlich gereinigt durch Etherverreibung

2 = gereinigt durch Etherverreibung

## Beispiel 93

5-[2-n-Butoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidinon



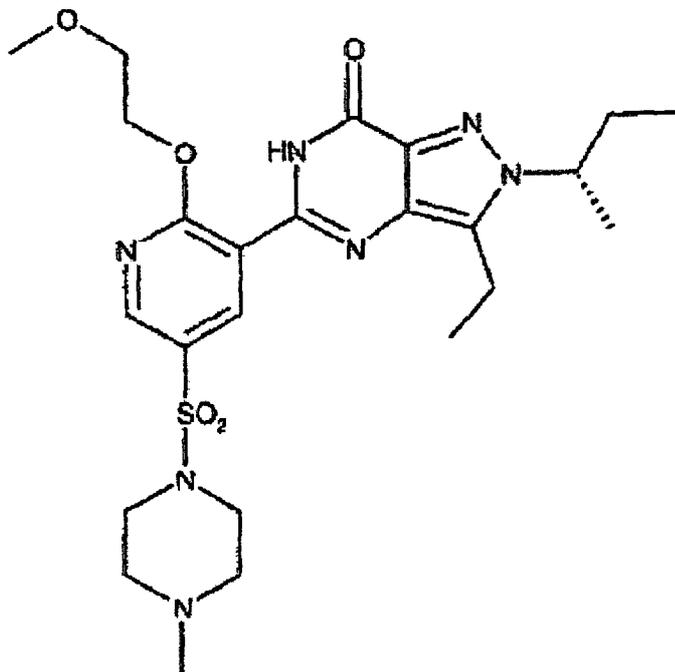
**[0248]** Kalium-bis(trimethylsilyl)amid (123mg, 0.62mmol) wurde zu einer Lösung der Verbindung von Präparat 27 (162mg, 0.31 mmol) in n-Butanol gegeben und das Reaktionsgemisch 18 Stunden auf 120°C erhitzt. Das gekühlte Gemisch wurde unter reduziertem Druck konzentriert und das zurückbleibende gelbe Öl durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung eines Elutionsgradienten Dichlormethan: Methanol: 0,88 Ammoniak (98:2:0,2 bis 95:5:0,5) gereinigt. Das Produkt wurde mit Ether verrieben, um 78 mg der Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben.

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$ : 1.03 (3H, t), 1.41 (3H, t), 1.54 (2, m), 1.94 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.51 (4H, m), 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. gefunden: C, 53.64; H, 6.64; N, 18.15.  $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$ ; Soll: C, 54.02; H, 6.61; N, 18.37%.

## Beispiel 94

3-Ethyl-5-[2-(2-methoxyethoxy)-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-[(1S)-1-methylpropyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidinon



**[0249]** Kalium bis(trimethylsilyl)amid (960mg, 4.8mmol) wurde zu einer Lösung der Verbindung von Präparat 93 (500mg, 0.96mmol) in 2-Methoxyethanol (15ml) gegeben und das Reaktionsgemisch 5 Stunden auf 130 °C erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt und mit festem Kohlendioxid neutralisiert. Die Schichten wurden voneinander getrennt, die organische Phase mit Wasser gewaschen und Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck abgedampft. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung eines Elutionsgradienten von Dichlormethan: Methanol (99:1 bis 96: 4) gereinigt und ergab ein Öl. Dieses wurde mit Ether verrieben, um 170 mg der Titelverbindung als weißes Pulver zu ergeben.

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$ : 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), 9.00 (1H, s), 10.70 (1H, s).

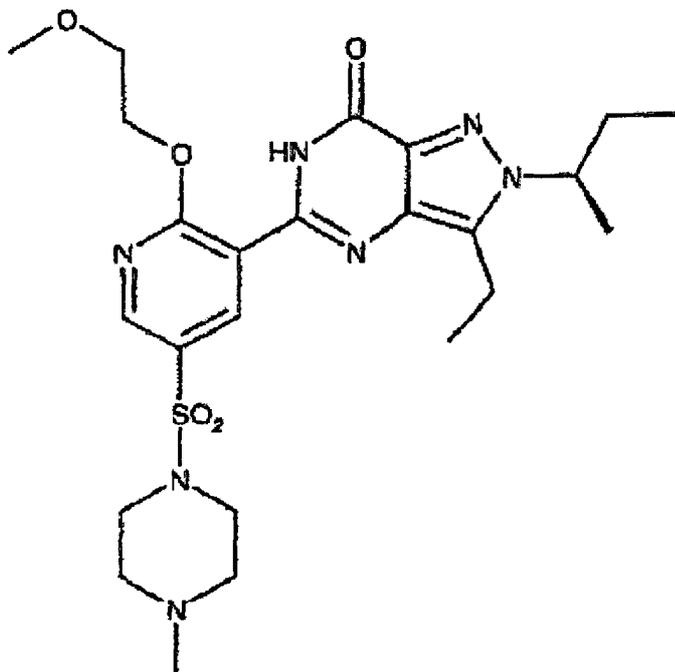
LRMS : m/z 534.6 ( $\text{MH}^+$ )

Anal. gefunden: C, 54.20; H, 6.68; N, 18.39.  $\text{C}_{24}\text{N}_{35}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$ ; Soll: C, 54.08; H, 6.71 ;N, 18.40%.

$[\alpha]_D^{20} +26.0^\circ$  (c = 0.1, Methanol).

## Beispiel 95

3-Ethyl-5-[2-(2-methoxyethoxy)-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-[(1R)-1-methylpropyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidinon



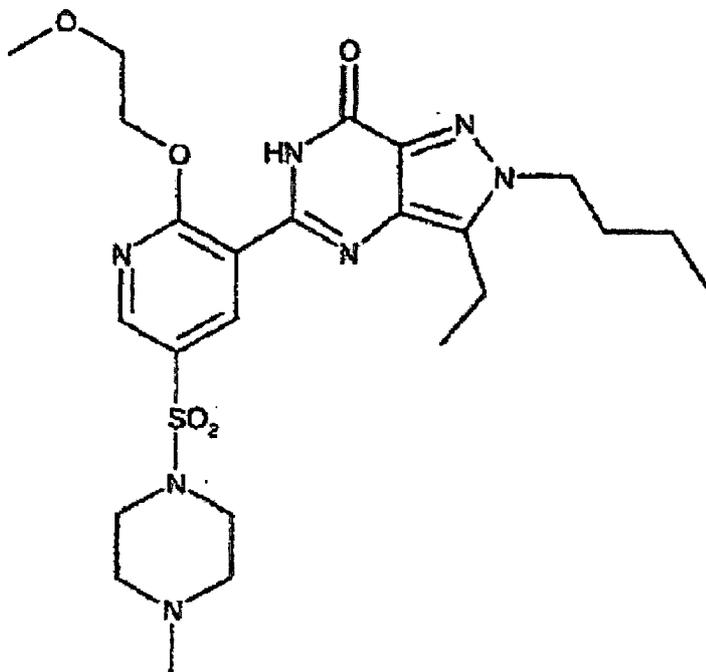
**[0250]** Die Titelverbindung wurde als weißes Pulver mit einer Ausbeute von 23 % aus der Verbindung des Präparats 94 und 2-Methoxyethanol erhalten, wobei dem in Beispiel 94 beschriebenen Verfahren gefolgt wurde.

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$ : 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), 9.00 (1H, s), 10.70 (1H, s).

LRMS : m/z 534.6 ( $\text{MH}^+$ )

## Beispiel 96

2-n-Butyl-3-ethyl-5-[2-(2-methoxyethoxy)-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidinon

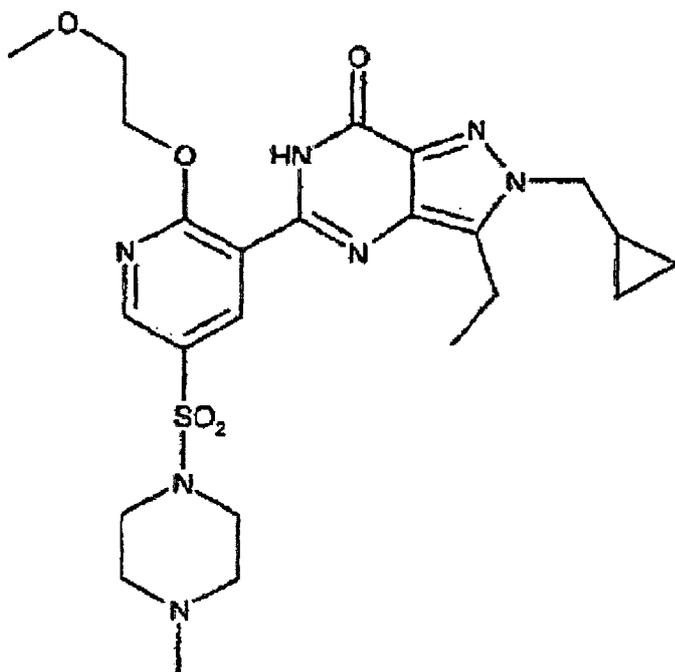


**[0251]** Die Titelverbindung wurde als Feststoff in 54-%iger Ausbeute aus der Verbindung des Präparats 91 und 2-Methoxyethanol erhalten, wobei ein ähnliches Verfahren angewandt wurde wie es in Beispiel 95 beschrieben ist.

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 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).  
LRMS : m/z 535 ( $\text{MH}^+$ )

## Beispiel 97

2-Cyclopropylmethyl-3-ethyl-5-[2-(2-methoxyethoxy)-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidinon

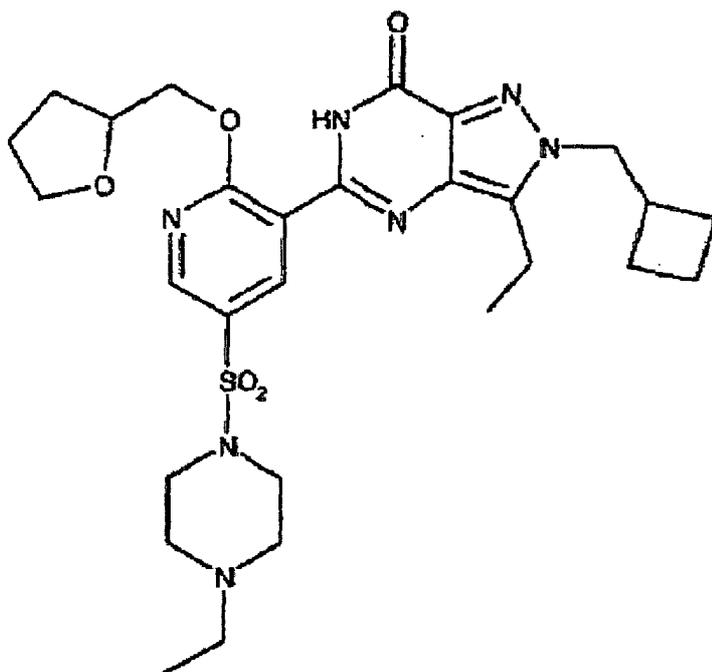


**[0252]** Die Titelverbindung wurde als Feststoff in 41-%iger Ausbeute aus der Verbindung gemäß Präparat 92 und 2-Methoxyethanol erhalten, wobei ein ähnliches Verfahren angewandt wurde, wie es in Beispiel 95 beschrieben ist.

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$ : 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 ( $\text{MH}^+$ )

## Beispiel 98

2-Cyclobutylmethyl-3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(tetrahydro-2-furanyl-methoxy)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidinon

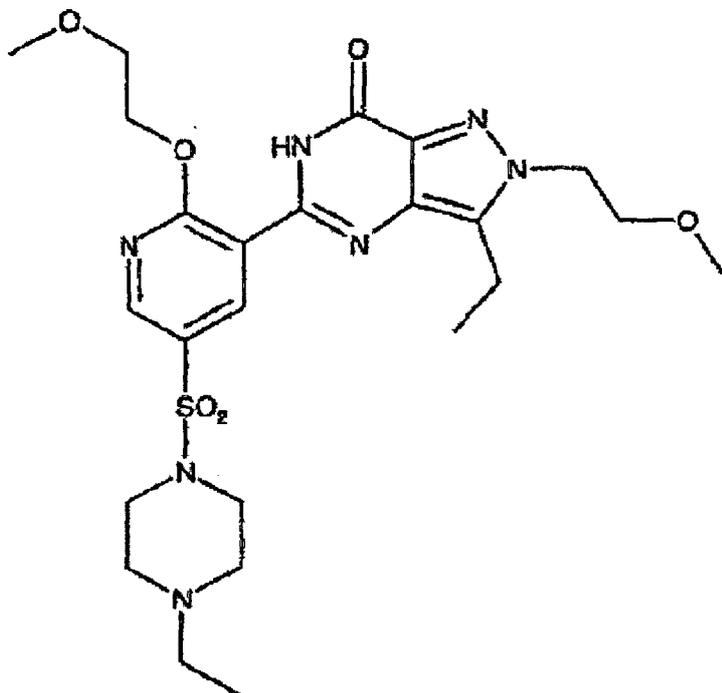


**[0253]** Ein Gemisch der Verbindung von Beispiel 7 (200 mg, 0,38 mmol) und Kalium-bis(trimethylsilyl)amid (371 mg, 1.86mmol) in Tetrahydrofurfurylalkohol (2.5ml) wurde unter Rückfluss 18 Stunden erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde unter reduziertem Druck konzentriert und der Rückstand durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung eines Elutionsgradienten von Dichlormethan: Methanol (100: 0 bis 90:10) gereinigt. Das Produkt wurde aus Ether umkristallisiert und ergab 20 mg der Titelverbindung.

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$ : 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 ( $\text{MH}^+$ )

## Beispiel 99

3-Ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2-(2-methoxyethoxy)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidinon



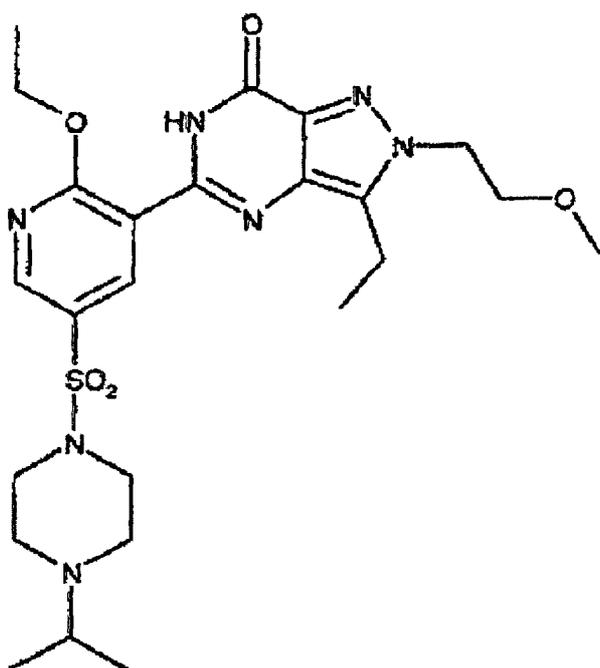
**[0254]** Die Titelverbindung wurde als Feststoff aus der Verbindung des Beispiels 8 und 2-Methoxyethanol erhalten, wobei ein ähnliches Verfahren angewandt wurde, wie für Beispiel 98 beschrieben ist.

<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ: 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>)

## Beispiel 100

5-[2-Ethoxy-5-(4-isopropyl-piperazin-1-sulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidinon



**[0255]** Natriumnitrit (116mg, 1.68mmol) wurde zu einer gekühlten ( $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) Lösung des Amins des Präparats 82 (400 mg, 1,12 mmol) in Essigsäure (5 ml) und konzentrierter Salzsäure (5 ml) gegeben und die Lösung im Verlauf von vier Stunden auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Die Lösung wurde dann wieder auf  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt, flüssiges Schwefeldioxid (3 ml) und danach eine Lösung von Kupfer (II) chlorid (450 mg, 3,34 mmol) in Wasser (2 ml) zugegeben und die Lösung zwei Stunden gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan (100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Natriumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert, dann wurde der Rückstand mit Toluol einer azeotropen Behandlung zugeführt. Das Produkt wurde in Ethanol (5 ml) gelöst, N-Isopropylpiperazin (500 $\mu\text{l}$ , 3,56 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 18 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck abgedampft, und das Rohprodukt durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Dichlormethan : Methanol: 0,88 Ammoniak (96: 4:0,5) als Elutionsmittel gereinigt. Der erhaltene schwach gelbe Feststoff wurde aus Isopropylether:Dichlormethan umkristallisiert und ergab 211 mg der Titelverbindung.

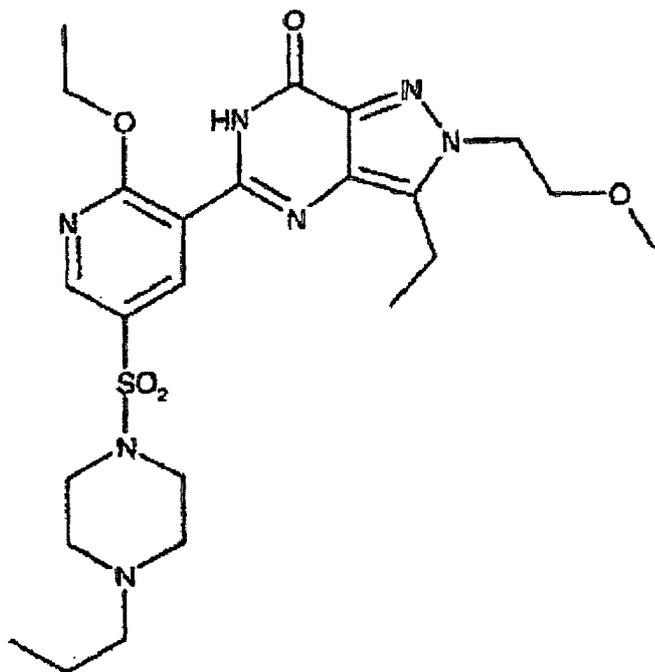
$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$ : 1.00 (6H, 2xs), 1.40 (3H, t), 1.56 (3H, t), 2.60 (4H, m), 2.66 (1H, m), 3.08 (6H,m), 3.27 (3H, s), 3.92 (2H, t), 4.45 (2H, t), 4.75 (2H, q), 8.61 (1H, d), 9.02 (1H, d), 10.61 (1H, s).

LRMS : m/z 534.5 ( $\text{MH}^+$ )

Anal.gefunden: C, 54.00; H, 6.69; N<sub>f</sub> 18.24.  $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$ ; Soll: C, 54.02; H, 6.61 ;N, 18.37%.

### Beispiel 101

5-[2-Ethoxy-5-[4-n-propylpiperazin-1-ylsulfonyl]pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidinon



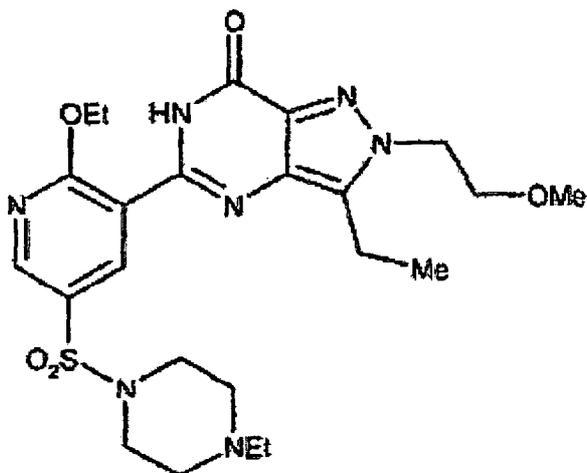
**[0256]** Die Titelverbindung wurde in 21-prozentiger Ausbeute aus dem Amin des Präparats 82 und in n-Propyl-piperazin (hergestellt aus dem Hydrobromidsalz in Gegenwart eines Überschusses von Triethylamin) wobei dem Verfahren, das in Beispiel 100 beschrieben worden ist, gefolgt wurde.

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 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 (2H, q), 8.62 (1H, d), 9.03 (1H, d), 10.61 (1H, s).

LRMS : m/z 534.4 ( $\text{MH}^+$ )

## Beispiel 102

1-(6-Ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-2H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfonyl)-4-ethylpiperazin.ethylhylacetat-solvat.



[0257] Zur Herstellung der Verbindung von Beispiel 8 wurde ein Gemisch von N-[3-Carbamoyl-5-ethyl-1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-ethoxy-5-(4-ethyl-1-piperazinyl)sulfonnicotinamid (1.18 kg, 2.2 Mol), Kalium tert-Butoxid (500 g, 4.4 Mol) und Ethylacetat (193 g) in Ethanol (11.8 l) 20 Stunden auf 120 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann unter vermindertem Druck konzentriert und im Ganzen etwa 10 l des Lösungsmittels abdestilliert. Zum Rückstand wurden 2,9 l Wasser gegeben und das Gemisch bei Raumtemperatur gerührt, während wässrige Salzsäure zugegeben wurde, bis ein pH Wert von 7,5 erreicht wurde. Ethylacetat (7,5 Liter) wurde zugegeben und das zweiphasige Gemisch auf 55° C erwärmt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit weiterem Ethylacetat (3,0 Liter) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden bei Atmosphärendruck zu einem Endvolumen von 4 l durch Destillation eingengt. Der ausgefallene Feststoff wurde bei 5° C eine Stunde lang granuliert, abfiltriert, mit Ethylacetat (1,2 Liter) gewaschen und unter Vakuum getrocknet. Das ergab 877 g 1-(6-Ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-2H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfonyl)-4-ethylpiperazin als hellgelbe Festsubstanz in einer Ausbeute von 78%.

F.p. = 157°C.

Gefunden: C, 52.65; H, 6.46; N, 17.76.  $C_{23}H_{33}N_7O_5S \cdot 0.2 C_2H_5CO_2CH_3$ ; Soll: C, 53.21; H, 6.49; N, 18.25%.

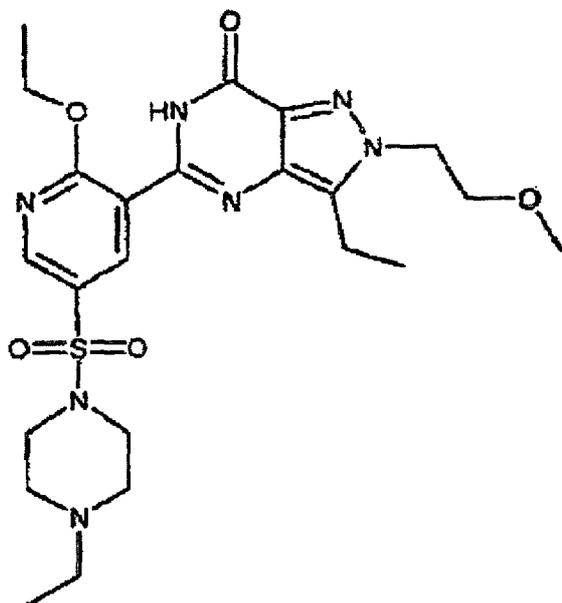
$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1.07 (3H, t), 1.42 (3H, t), 1.61 (3H, t), 2.44 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.08 (2H, q), 3.15 (4H, m), 3.32 (3H, s), 3.92 (2H, q), 4.48 (2H, q), 4.77 (2H, q), 8.65 (1H, d), 9.06 (1H, d).

Das Spektrum wies ebenfalls Signale auf, die mit einem Solvat mit Ethylacetat übereinstimmten.

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

## Beispiel 103

1-{6-Ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfon-yl}-4-ethylpiperazin



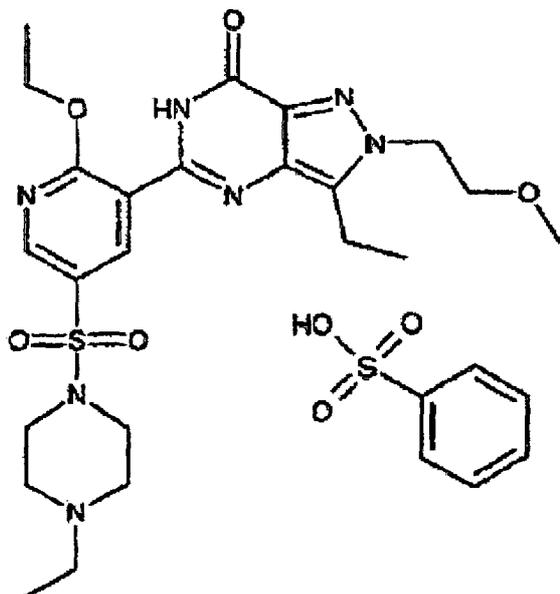
**[0258]** 10 g (0,019 Mol) der Verbindung von Beispiel 8 und Beispiel 102, 1-{6-Ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfon-yl}-4-ethylpiperazin-Ethylacetatsolvat wurde vorgegeben, gefolgt von 12ml/g (120ml) 16% Wasser in Ethylalkohol. Die Aufschlammung wurde bis zum Rückfluss erhitzt, um eine Lösung zu erhalten, worauf bei Atmosphärendruck 6ml/g (60ml) abdestilliert wurden. Die Lösung wurde dann auf Raumtemperatur abgekühlt, wobei bei 40°C Kristallisation einsetzte. Die Aufschlammung wurde dann auf 5–10°C abgekühlt und 30 Minuten granuliert und danach abfiltriert und mit 2ml/g Ethylalkohol (20 ml) gewaschen. Der feuchte Feststoff wurde über Nacht im Vakuum bei 55 bis 60 °C getrocknet und ergab einen weissen kristallinen Feststoff. (Ausbeuten: 7.6g, 76%). Schmelzpunkt: 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), 9.05 (1H, d), 10.65 (1H, s).

Im Verfahren des Beispiels 103 können Wasser und pharmazeutisch annehmbare Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol und deren Mischungen verwendet werden, um die Verbindung der Beispiele 8 und 102 herzustellen.

## Beispiel 104

1-{6-Ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfon-yl}-4-ethylpiperazin. Benzolsulfonatsalz.



**[0259]** 170g (0.33 mol) der Verbindung von Beispiel 103, 1-{6-Ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfon-yl}-4-ethylpiperazin, wurden vorgegeben gefolgt von Wasser/2-Butanon 4 Vol.% (v/v) entspr. 10 ml/g (1.7 Liter) und wurden auf Rückflusstemperatur erwärmt. 53g (0.33 mol) Benzolsulfonsäure wurden als Lösung (23ml, entspr. 70 Gew.% (w/w) während 30 Minuten zu der am Rückfluss befindlichen Lösungen gegeben. 5.3ml/g (0.9 L) 2-Butanon wurden abgezogen (striped) und ersetzt und die Aufschlämmung abgekühlt. Die Aufschlämmung wurde dann auf 5 bis 10 °C gekühlt und 2 Stunden granuliert und danach abfiltriert und mit 2ml/g (0.3 L) 2-Butanon gewaschen. Das Salz wurde über Nacht im Vakuum bei 55-60°C getrocknet und ergab eine weiße kristalline Festsubstanz.

Ausbeute: 215g, 96.4%. Fp.: 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), 9.13 (1H, s), 11.90 (1H, s).

Das Pulver-Röntgen Spektrum (PXRD) für dieses Salz mit einem Schmelzpunkt von, 242-244°C, wurde mittels eines Siemens D5000 Pulver Röntgendiffraktometer, ausgestattet mit einem Theta-theta Goniometer, automatischen Strahlverteilungsschützen, einem sekundären Monochromator und einem Szintillationszähler aufgenommen. Die Probe wurde während der Bestrahlung mit Kupfer K-alpha1 Röntgenstrahlen (Wellenlänge = 1.5046Å) gefiltert mit einem Grafitmonochromator ( $\lambda = 0.15405\text{nm}$ ) in Rotation gehalten, wobei die Röntgenröhre mit 40 kV/ mA betrieben wurde. Die wesentlichen Peaks (in  $\theta$ -Graden) des PXRD Spektrums sind in der Tabelle 1 wiedergegeben.

Tabelle 1

WINKEL	INTENSITÄT	WINKEL	INTENSITÄT	WINKEL	INTENSITÄT
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

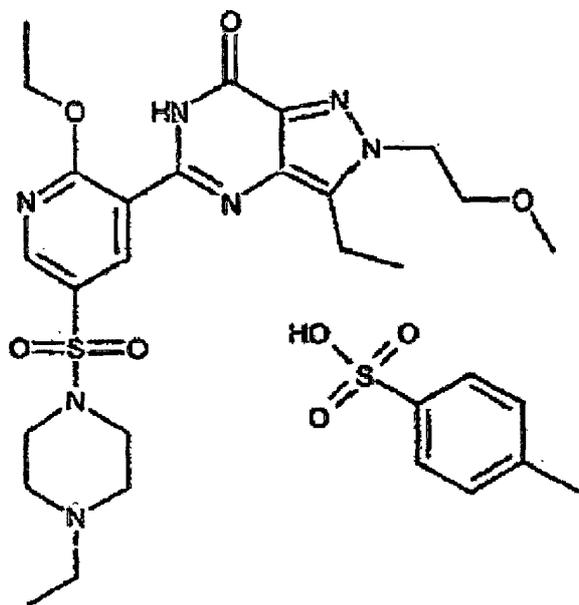
22.000	24.0	33.740	3.5	52.746	5.7
		34.255	3.4	54.668	5.1

[0260] Das gleiche Besylatsalz, gem. Darstellung im XRD-Röntgendiagramm, das in Tabelle 1 wiedergegeben ist, kann einen Schmelzpunkt im Bereich von 235–246°C (gemessen mit einem Perkin Elmer DSC7 mit einer Aufheizgeschwindigkeit von 20°C/Minute) aufweisen, wenn es nach einem anderen (alternative) Verfah-

ren hergestellt worden ist.

Beispiel 104

1-(6-Ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfon-yl)-4-ethylpiperazin. p-Toluolsulfonatsalz.



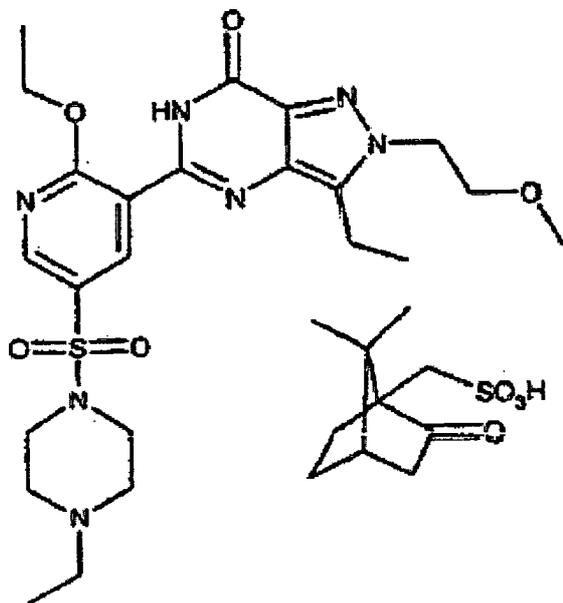
[0261] 5g (0.0096 Mol) der Verbindung von Beispiel 103, 1-(6-Ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfon-yl)-4-ethylpiperazin, wurden vorgegeben, gefolgt von 10 ml/g (50 ml) Ethylalkohol und wurden auf Rückflusstemperatur gebracht. 1,86g (0.0097 Mol).

[0262] p-Toluolsulfonsäure wurde als Lösung in 10 ml Ethylalkohol innerhalb von 15 Sekunden zu der am Rückfluss befindlichen Lösung gegeben. Die Lösung wurde zur Abkühlung und Granulierung unterhalb Raumtemperatur eine Stunde sich selbst überlassen. Die Aufschlämmung wurde abfiltriert und mit 3ml/g (15 ml) Ethylalkohol gewaschen. Das Salz wurde über Nacht im Vakuum bei 55 bis 60 °C getrocknet und ergab eine weiße kristalline Festsubstanz. Ausbeute: 6.12g, 92.3%. Fp.: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, 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).

## Beispiel 105

1-{6-Ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfon-yl}-4-ethylpiperazin. (+) Kampfersulfonatsalz

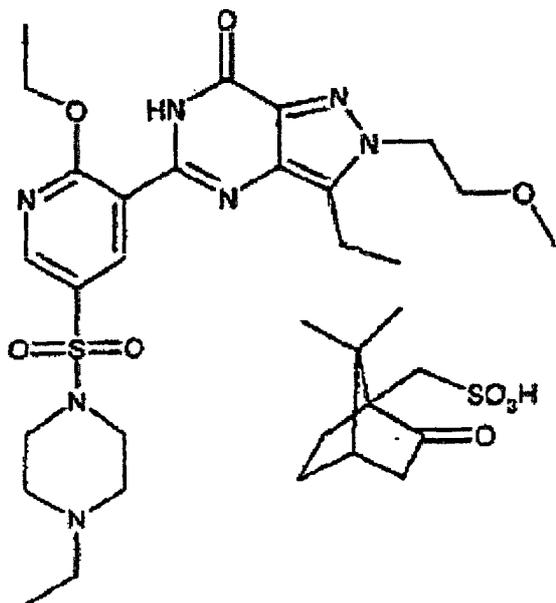


**[0263]** 3g (0.006 mol) der Verbindung von Beispiel 103, 1-{6-Ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfon-yl}-4-ethylpiperazin wurde vorgegeben, gefolgt von einem 2-Butanon/Wassergemisch [4Vol. % (v/v) 10 ml/g (30 ml)] und auf Rückflusstemperatur erwärmt. 1.48g 0.006 mol) of (+)-Kampfersulfonsäure, gelöst in 5 ml 2-Butanon und 1 ml Wasser, wurde zu der am Rückfluss befindlichen Lösungen in weniger als einer Minute zugegeben. 3.3ml/g (10ml) wurden durch azeotrope Destillation entfernt und dann die Lösung gekühlt, wobei bei ungefähr 45 °C Kristallisation auftrat. Die Aufschlämmung wurde auf 5–10°C abgekühlt und 0.5 Stunden granuliert und danach abfiltriert und mit 5ml/g (15 ml) 2-Butanon gewaschen. Das Salz wurde über Nacht im Vakuum bei 55–60°C getrocknet und ergab eine weiße kristalline Festsubstanz. (Ausbeute: 3.4g, 77%). Fp.: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), 1,79–1,98 (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 (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)

## Beispiel 106

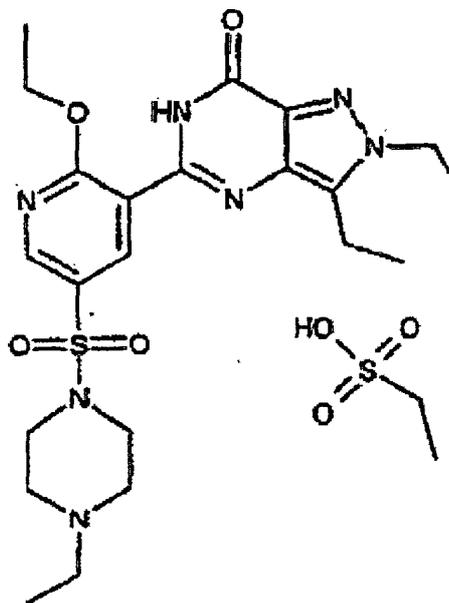
1-{6-Ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfon-yl}-4-ethylpiperazin (+1-)-Kampfersulfonriatsalz



**[0264]** 17g (0.033 mol) der Verbindung von Beispiel 103, 1-{6-Ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfon-yl}-4-ethylpiperazine wurde vorgegeben, gefolgt von Ethylalkohol 10ml/g (170ml) und auf Rückflusstemperatur gebracht. 7.75g (0.035 mol) racemischer Kampfersulfonsäure gelöst in 30ml Ethylalkohol wurden auf einmal zu der sich am Rückfluss befindlichen Lösungen gegeben. Die Lösung wurde abkühlen gelassen, wobei bei 65 bis 66 °C Kristallisation erfolgte. Die Aufschlämmung wurde auf 5–10°C gekühlt und eine Stunde granuliert, wonach sie abfiltriert und mit 3ml/g (51 ml) Ethylalkohol gewaschen wurde. Das Salz wurde über Nacht im Vakuum bei 55–60°C getrocknet und ergab eine weiße kristalline Festsubstanz (Ausbeute: 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 (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).

## Beispiel 107

1-{6-Ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfon-yl}-4-ethylpiperazin.Ethansulfonatsalz.



**[0265]** 5g (9,6 mol) der Verbindung von Beispiel 102, 1-{6-Ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfon-yl}-4-ethylpiperazin wurde vorgegeben, gefolgt von Ethylalkohol 10ml/g (0,05l) und auf Rückflusstemperatur gebracht. 1,1 g (10,5 mol) Ethansulfonsäure, gelöst in 2 ml Ethylalkohol wurden zu der sich am Rückfluss befindlichen Lösung gegeben. Die Lösung wurde abkühlen gelassen, wobei bei 26 bis 30 °C Kristallisation erfolgte. Die Aufschlämmung wurde granuliert, abfiltriert und mit 2ml/g (0,01 l) Ethylalkohol gewaschen. Das Salz wurde über Nacht im Vakuum bei 55–60°C getrocknet und ergab eine weiße kristalline Festsubstanz (Ausbeute: 5,2 g, 86,1 %).

Fp.: 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).

## Biologische Wirksamkeit

**[0266]** Die folgende Tabelle zeigt beides, die in-vitro Aktivitäten für einen Bereich der Verbindungen gemäß der Erfindung als Inhibitoren von cGMP PDE<sub>5</sub>, als auch deren Selektivität für cGMP PDE<sub>5</sub> gegenüber cGMP PDE<sub>6</sub>.

**[0267]** Die IC<sub>50</sub>-Messungen für cGMP PDE<sub>5</sub> beruhen auf Werten die an menschlichem Corpus Caverosum Gewebe gewonnen wurden und die IC<sub>50</sub> Messungen die für (rod?) cGMP PDE<sub>6</sub> durchgeführt wurden, beruhen auf Werten, die am Gewebe von Rinder-Retina ermittelt wurden, und worin das bestimmte Selektivitätsverhältnis für cGMP PDE<sub>5</sub> gegenüber cGMP PDE<sub>6</sub> auf IC<sub>50</sub>PDE<sub>5</sub>/IC<sub>50</sub>PDE<sub>6</sub> beruht.

Tabelle

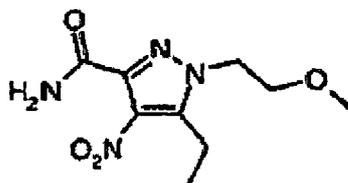
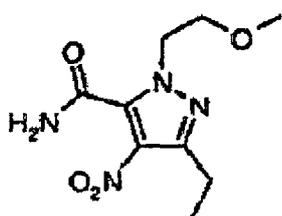
BEISPIEL	IC <sub>50</sub> (nM)	SELEKTIVITÄT (PDE5/6)
5	1.0	-
8	1.68	223.8
17	0.90	254.1
22	6.4	325.3
24	1.52	134.9
27	0.85	161
53	1.09	-
60	0.45	343.7

## PRÄPARAT 1

3-Ethyl-1-(2-methoxyethyl)-nitropyrazol-5-carboxamid und

## PRÄPARAT 2

3-Ethyl-2-(2-methoxyethyl)-nitropyrazol-5-carboxamid



[0268] Ein Gemisch von 3-Ethyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-carboxamid (WO, 9849166), (1.7g, 8.8mmol), 2-Bromethyl-methylether (0.85ml, 8.85mmol) und Cesiumcarbonat (2.9g, 9.0mmol) in N,N-Dimethylformamid (20ml) wurde bei Raumtemperatur 20 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck aufkonzentriert und der Rückstand zwischen Ethylacetat (125 ml) und Salzlösung (100 ml) verteilt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Schicht mit Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Ethylacetat : Methanol (97:3) als Elutionsmittel gereinigt, um 1,831 mg der Titelverbindung zu erhalten.

$\delta$  (DMSO<sub>d6</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>

und die Titelverbindung von Präparat 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).

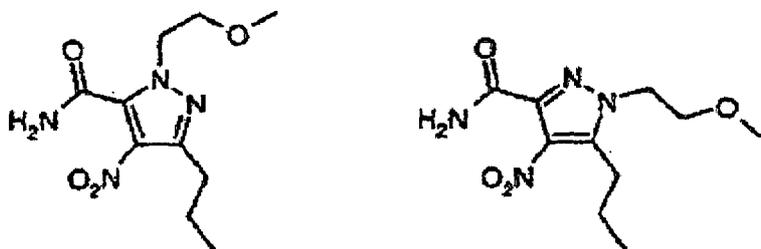
LRMS : m/z 243 (M+1)<sup>+</sup>

## PRÄPARAT 3

1-(2-Methoxyethyl)-nitro-3-n-propylpyrazol-5-carboxamid und

## PRÄPARAT 4

2-(2-Methoxyethyl)-4-nitro-3-n-propylpyrazol-5-carboxamid



**[0269]** Ein Gemisch von 4-Nitro-3-n-propyl-1H-pyrazol-5-carboxamid (WO, 9849166), (7,3g, 8,8 mmol), 2-Bromethyl-methylether (3.85ml, 41.0mmol) und Cesiumcarbonat (24.0g, 74.0 mmol) in N,N-Dimethylformamid (300ml) wurde 4 Stunden auf 70°C erhitzt. Das gekühlte Gemisch wurde unter vermindertem Druck aufkonzentriert, der Rückstand zwischen Ethylacetat (100 ml) und Salzlösung (100 ml) verteilt und die Phasen voneinander getrennt. Die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat (2×100 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Lösungen über Natriumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde mit Ether verrieben und das entstandene Präzipitat abfiltriert und getrocknet, so dass sich eine gewisse Menge N2 Isomeres ergab. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Ethylacetat: Methanol (100:0 bis 99:1) als Elutionsmittel gereinigt. Das Produkt des Präparats 3 wurde in Ether suspendiert, das Gemisch abfiltriert und das Filtrat unter reduziertem Druck eingedampft, um 1,07 g der Titelverbindung des Präparats 3 zu erhalten.  
 $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 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).

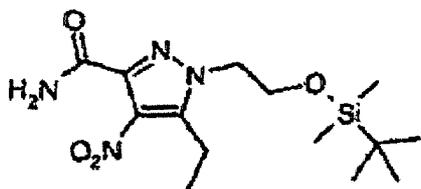
LRMS : m/z 257 (M+1)<sup>+</sup>

Mehr N2 Isomeres (Präparat 4), wurde ebenfalls erhalten, so dass die Gesamtausbeute 3,85 g betrug.

 $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 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>

## PRÄPARAT 5

2-(2-[[tert.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl)-3-ethyl-4-nitropyrazol-5-carboxamid



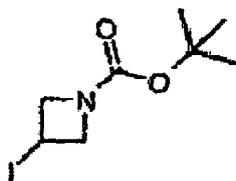
**[0270]** Ein Gemisch von 3-Ethyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-carboxamid (WO, 9849166), (4.9g, 26.6mmol), Cesiumcarbonat (21,0 g, 64.5mmol) und (2-Brom-ethoxy)-tert-butylidimethylsilan (7.0g, 29.0mmol) in Acetonitril (400ml) wurde bei 80°C 20 Stunden gerührt. Das gekühlte Gemisch wurde unter vermindertem Druck aufkonzentriert, der Rückstand zwischen Ethylacetat (200 ml) und Wasser (100 ml) verteilt. Die Schichten wurden voneinander getrennt, die organische Phase mit Wasser (3 × 50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt und diese Reinigung unter Verwendung eines Elutionsgradienten von Pentan: Ethylacetat (50:50 bis 0:100) wiederholt, um eine gewisse Menge des gewünschten Produktes zu erhalten.

Das Rohprodukt, welches beide, nämlich das N1 und N2 Isomere, enthält, wurde mit Pentan verrieben, und das erhaltene Präzipitat abfiltriert und getrocknet, um insgesamt 1,7 g der Titelverbindung zu erhalten.

 $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): -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).LRMS : m/z 343 (M+1)<sup>+</sup>

## PRÄPARAT 6

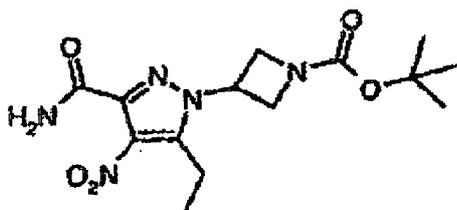
tert.-Butyl-3-jod-1-azetidin-carboxylat



**[0271]** Ein Gemisch von tert.-Butyl-3-[(methylsulfonyl)oxy]-1-azetidincarboxylat (Synlett; 1998; 379), (5.0g, 19.9mmol), und Kaliumjodid (16.5g, 99.4mmol) in N,N-Dimethylformamid (25ml), wurde 42 Stunden auf 100 °C erhitzt. Das abgekühlte Gemisch wurde unter reduziertem Druck konzentriert und zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt und die Schichten voneinander getrennt. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), unter vermindertem Druck konzentriert und der Rückstand mit Xylol einer azeotropen Destillation unterworfen. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt und ergab 3,26 g der Titelverbindung  
 $\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.43 (9H, s), 4.28 (2H, m), 4.46 (1H, m), 4.62 (2H, m),  
 LRMS : m/z 284 (M+1)<sup>+</sup>

## PRÄPARAT 7

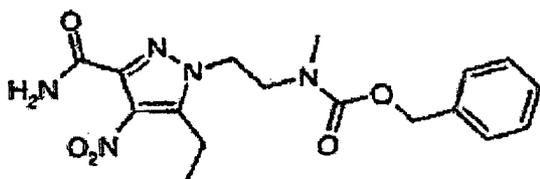
tert.-Butyl-3-[3-faminocarbonyl)-5-ethyl-4-nitropyrazol-1-yl]-azetidincarboxylat



**[0272]** Ein Gemisch von 3-Ethyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-carboxamid (WO, 9849166), (6.59g, 35.8mmol), Cesiumcarbonat (12.25g, 37.6mmol), und der Titelverbindung von Präparat 6 (10.3g, 37.6mmol) in N,N-Dimethylformamid (60ml) oder drei Tage auf 60°C erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde in 2 prozentige wässrige Natriumbicarbonatlösung (250 ml) geschüttet und mit Ethylacetat (1×230ml, 1×100ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter vermindertem Druck eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Ethylacetat: Pentan (50:50 to 100:0) als Elutionsmittel gereinigt, wodurch N1-Isomeres (5.0g) und 4,1 g der Titelverbindung von Präparat 7 erhalten wurden.  
 $\delta(\text{CDCl}_3)$ : 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).

## PRÄPARAT 8

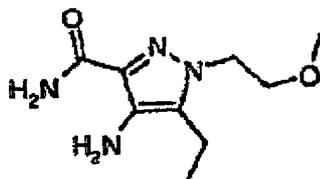
Benzol 2-[3-(aminocarbonyl)-5-ethyl-4-nitropyrazol-1-yl]ethyl-(methyl)-carbammat



**[0273]** Die Titelverbindung wurde zu 25% aus 3-Ethyl-4-nitro-pyrazol-5-carboxamid (WO, 9849166), und 2-[(Benzyloxy)carbonyl](methylamino)ethyl-methansulfonat (J.Med.Chem. 37; 23; 1994; 3977) unter Anwendung eines ähnlichen Verfahrens wie bei Präparat 7 beschrieben, erhalten.  
 $\delta(\text{CDCl}_3)$ : (Rotamere im 0.42:0.58-Verhältnis) 1.03 und 1.20 (3H, t), 2.69 und 2.87 (2H, q), 2.80 und 2.92 (3H, s), 3.72 (2H, m), 4.20 und 4.33 (2H, t), 5.02 und 5.14 (2H, s), 5.86 (1H, m), 7.35 (6H, m).

## PRÄPARAT 9

## 4-Amino-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)pyrazol-5-carboxamid



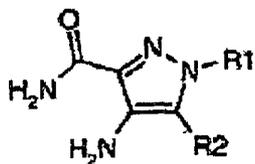
[0274] Ein Gemisch der Titelverbindung von Präparat 2 (500 mg, 2,07 mmol) und 10% Palladium auf Holzkohle (50 mg) in Ethanol (20 ml) wurde bei 50 psi und Raumtemperatur 18 Stunden hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde durch Arbocel<sup>®</sup> filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft und so die Titelverbindung als weißer Feststoff gewonnen.

$\delta$  (DMSO<sub>d6</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>

## PRÄPARATE 10 BIS 12

[0275] Die Verbindungen der allgemeinen Formel:

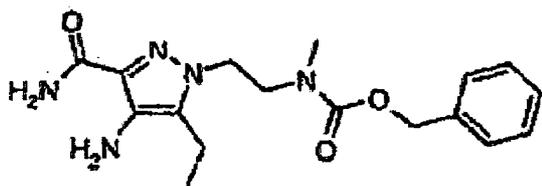


Wurden aus den entsprechenden Nitropyrazolen unter Anwendung eines ähnlichen Verfahrens, wie es für Präparat 9 beschrieben ist, gewonnen.

Prep No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Ausb. (%)	m/z	<sup>1</sup> Hnmr
10		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	95	227 (M+1) <sup>+</sup>	$\delta$ (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>	$\delta$ (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		$\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ) : 1.14 (3H, t), 1.46 (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).

## PRÄPARAT 13

Benzyl-2-[4-amino-3-(aminocarbonyl)-5-ethylpyrazol-1-yl]ethyl(methyl)carbammat

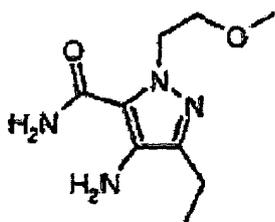


[0276] Ein Gemisch der Titelverbindung von Präparat 8 (1.92g, 5.28mmol), Eisenpulver (3.04g) und Wasser (2.5ml) in Essigsäure (50ml) wurde bei Raumtemperatur 25 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Arbocel® abfiltriert und das Filtrat langsam in gesättigte Natriumbicarbonat-Lösung (400ml) geschüttet. Der pH-Wert der Lösung wurde mit festem Natriumcarbonat auf 8 eingestellt und diese Lösung wurde dann mit Ethylacetat (2×350ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und unter vermindertem Druck eingedampft, um so 1.5g der Titelverbindung zu gewinnen.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : (Rotamere im 0.46:0.54-Verhältnis), 1.00 und 1.14 (3H, t), 2.38 und 2.50 (2H, q), 2.68 und 2.80 (3H, s), 3.63 (2H, m), 3.95 (2H, s), 4.04 und 4.17 (2H, t), 5.10 und 5.14 (2H, s), 5.14 (1H, s), 6.53 (1H, s), 7.36 (5H, m).

## PRÄPARAT 14

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



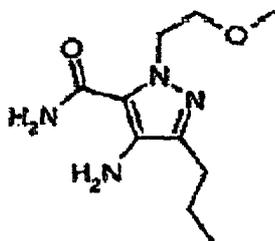
[0277] Die Verbindung wurde aus der Titelverbindung von Präparat 1 (95%), unter Anwendung eines ähnlichen Verfahrens wie es in Präparat 9 beschrieben ist, und nach Reinigung durch Säulenchromatografie unter Verwendung von Dichlormethan: Methanol (90:10) als Elutionsmittel, gewonnen..

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 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 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>

## PRÄPARAT 15

4-Amino-1-(2-methoxyethyl)-3-n-propylpyrazol-5-carboxamid



[0278] Die Verbindung wurde als Feststoff (99%) aus der Titelverbindung von Präparat 3, unter Anwendung des Verfahrens, das in Präparat 9 beschrieben ist, gewonnen.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 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 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>

## PRÄPARAT 16

## Pyridin-2-amino-5-sulfonsäure

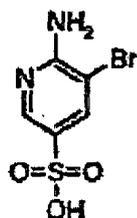


[0279] 2-Aminopyridin (80g, 0,85mol) wurde über 30 Minuten portionsweise in Oleum (320g) gegeben, und die erhaltene Lösung vier Stunden auf 140 °C erhitzt. Zur Abkühlung wurde das Reaktionsgemisch auf Eis (200 g) gegossen und die Mischung in einem Eis/Salz-Bad weitere zwei Stunden gerührt. Die erhaltene Suspension wurde abfiltriert, der Feststoff mit Eiswasser (200 ml) und kaltem IMS (200 ml) gewaschen und durch Abnutschen getrocknet, wodurch 111,3 g der Titelverbindung als Feststoff erhalten wurden.

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

## PRÄPARAT 77

## Pyridin-2-amino-3-brom-5-sulfonsäure



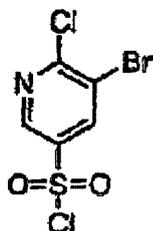
[0280] Brom (99g, 0.62mol) wurde während einer Stunde tropfenweise zu einer heißen Lösung der Titelverbindung des Präparats 16 (108g, 0.62mol) in Wasser (600ml) so zugegeben, dass ständiger Rückfluss beibehalten wurde. Nach Beendigung der Zugabe wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt und das erhaltene Gemisch abfiltriert. Der Feststoff wurde mit Wasser gewaschen und durch Abnutschen getrocknet, sodass 53,4g der Titelverbindung erhalten wurden.

$\delta$  (DMSO<sub>d6</sub>, 300MHz): 8.08 (1H, s), 8.14 (1H, s).

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

## PRÄPARAT 18

## Pyridin-3-brom-2-chlor-5-sulfonylchlorid



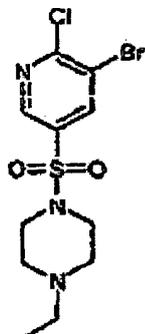
[0281] Eine Lösung von Natriumnitrit (7.6g, 110.0mmol) in Wasser (30ml) wurde tropfenweise zu einer eisgekühlten Lösung der Titelverbindung von Präparat 17 (25.3g, 100.0mmol) in wässrige Salzsäure (115ml, 20%) und unter Einhaltung einer Temperatur unterhalb 6°C gegeben. Die Reaktion wurde 30 Minuten bei 0°C und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand unter Vakuum bei 70 °C 72 Stunden getrocknet. Eine Mischung dieses Feststoffs mit Phosphorpentachlorid (30.0g, 144.0mmol) und Phosphoroxychlorid (1 ml, 10.8mmol) wurde drei Stunden auf 125 °C erhitzt und dann gekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eis (100g) geschüttet und der erhaltene Feststoff abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das Produkt wurde in Dichlormethan gelöst, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), und unter vermindertem Druck abgedampft wodurch 26,58 g der Titelverbindung als gelber Fest-

stoff gewonnen wurden.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 300MHz): 8.46 (1H, s), 8.92 (1H, s).

## PRÄPARAT 19

3-Brom-2-chlor-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin

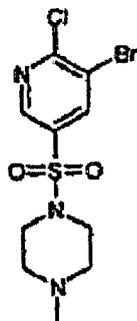


**[0282]** Eine Lösung von 1-Ethylpiperazin (11.3ml, 89.0mmol) und Triethylamin (12.5ml, 89.0mmol) in Dichlormethan (150ml) wurde tropfenweise zu einer eisgekühlten Lösung der Titelverbindung von Präparat 18 (23.0g, 79.0mmol) in Dichlormethan (150ml) gegeben, und das Reaktionsgemisch bei 0°C eine Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druckeingedampft und das zurückbleibende braune Öl durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Dichlormethan: Methanol (99:1 bis 97:3) als Elutionsmittel gereinigt, um 14,5 g der Titelverbindung als orangefarbenen Feststoff zu erhalten.

$\delta$  (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).

## PRÄPARAT 20

3-Brom-2-chlor-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin

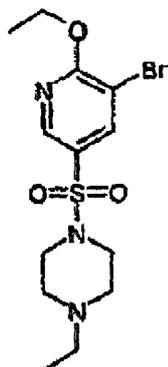


**[0283]** N-Methylpiperazin (7.65ml, 69.0mmol) wurde tropfenweise zu einer Lösung der Titelverbindung des Präparats 18 (10.0g, 34.5mmol) in Ethanol (200ml) gegeben, und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 3 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde unter vermindertem Druck konzentriert, der Rückstand zwischen Dichlormethan (200 ml) und Wasser (100 ml) verteilt und die Schichten voneinander getrennt. Die organische Base wurde mit Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft, um 10,53 g der Titelverbindung als gelben Feststoff zu erhalten.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 2.28 (3H, s), 2.51 (4H, m), 3.14 (4H, m), 8.24 (1H, s), 8.67 (1H, s).

## PRÄPARAT 21

## 3-Brom-2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin



**[0284]** Ein Gemisch der Titelverbindung von Präparat 19 (6.60g, 17.9 mmol) mit Natriumethoxid (6.09g, 89,55mmol) in Ethanol (100ml) wurde unter Rückfluss 18 Stunden erhitzt und dann gekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingengt, der Rückstand zwischen Wasser (100 ml) und Ethylacetat (100 ml) verteilt und die Schichten voneinander getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (2×100 ml) extrahiert, die kombinierten organischen Lösungen mit Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft, um 6,41g der Titelverbindung als braunen Feststoff zu ergeben.

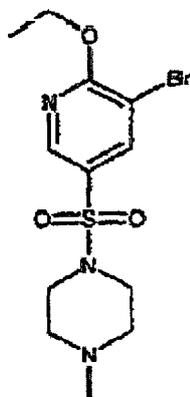
Gefunden: C, 41.27; H, 5.33; N, 11.11.  $C_{13}H_{20}BrN_3O_3S$ ; Soll: C, 41.35; H, 5.28; N, 10.99%.

$\delta$  ( $CDCl_3$ , 300MHz): 1.06 (3H, t), 1.48 (3H, t), 2.42 (2H, q), 2.56 (4H, m), 3.09 (4H, m), 4.54 (2H, q), 8.10 (1H, s), 8.46 (1H, s).

LRMS : m/z 378, 380 (M+1)<sup>+</sup>

## PRÄPARAT 22

## 3-Bromo-2-ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin



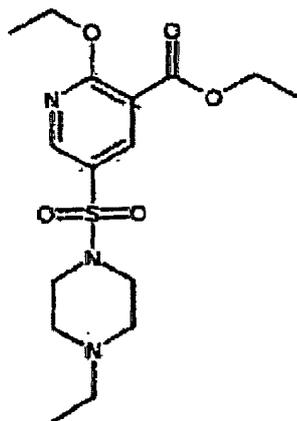
**[0285]** Ein Gemisch der Titelverbindung von Präparat 20 (10,0g, 39.1 mmol), Kalium-bis(trimethylsilyl)amid (5.92g, 29.7mmol) und Ethanol (3.5ml) in Tetrahydrofuran (150ml) wurde bei Raumtemperatur 24 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck konzentriert und der Rückstand zwischen Ethylacetat (50 ml) und Salzlösung (50 ml) verteilt. Die Schichten wurden voneinander getrennt und die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck abgedampft, um 9,1 g der Titelverbindung zu ergeben.

$\delta$ ( $CDCl_3$ ): 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>

## PRÄPARAT 23

[2-Ethoxy-5-(4-ethyl)piperazin-1-ylsulfonyl]pyridin-3-carbonsäure-ethylester



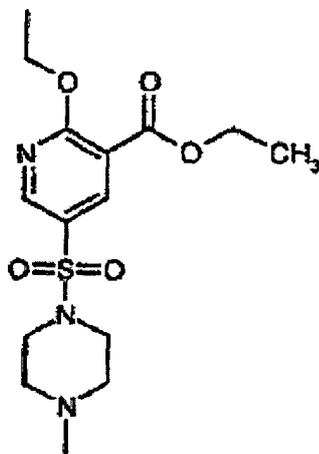
**[0286]** Ein Gemisch der Titelverbindung von Präparat 21 (6.40g, 16.92mmol), Triethylamin (12 ml, 86.1 mmol), und Palladium(0)tris(triphenylphosphin) in Ethanol (60ml) wurde bei 200 psi, in einer Atmosphäre von Kohlenmonoxid 18 Stunden auf 100°C erhitzt und dann gekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck abgedampft und der Rest durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung eines Elutionsgradienten von Dichlormethan: Methanol (100:0 bis 97:3) gereinigt, um 6,2 g der Titelverbindung als orangefarbenes Öl zu erhalten.

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : 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), 4.55 (2H, q), 8.37 (1H, s), 8.62 (1H, s).

LRMS : m/z 372 (M+1)<sup>+</sup>

## PRÄPARAT 24

[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-pyridin-3-carbonsäure-ethylester



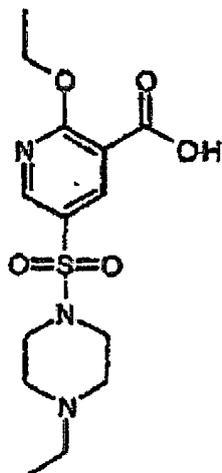
**[0287]** Die Verbindung (85%) wurde als orangefarbener Feststoff aus der Titelverbindung von Präparat 22 unter Anwendung eines ähnlichen Verfahrens wie bei Präparat 23 beschrieben, gewonnen

$\delta$  (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 (1H, s), 8.63 (1H, s).

LRMS : m/z 358 (M+1)<sup>+</sup>

## PRÄPARAT 25

[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-pyridin]-3-carbonsäure

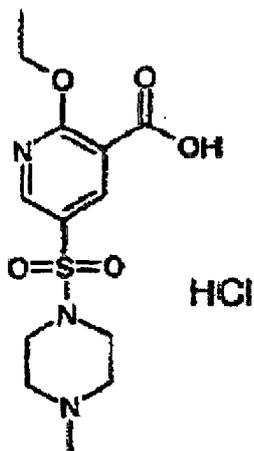


**[0288]** Ein Gemisch der Titelverbindung von Präparat 23 (4.96g, 13.35mmol) und einer wässrigen Lösung von Natriumhydroxid (25ml, 2M, 50,0 mmol) in Ethanol (25ml) wurde bei Raumtemperatur zwei Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter reduziertem Druck auf die Hälfte seines Volumens eingengt, mit Ether gewaschen und mit 4n Salzsäure auf den pH- Wert 5 angesäuert. Die wässrige Lösung wurde mit Dichlormethan (3 × 30 ml) extrahiert, die vereinten organischen Extrakte mit Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck abgedampft, um 4,02 g der Titelverbindung als braunen (tan coloured) Feststoff zu gewinnen.

$\delta$  (DMSO<sub>d6</sub>, 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).

## PRÄPARAT 26

[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-pyridin]-3-carbonsäure hydrochlorid

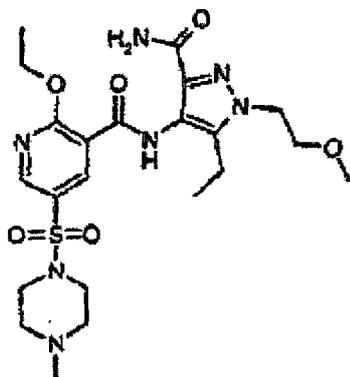


**[0289]** Natronlauge (21 ml, 2M, 42.0mmol) wurde zu einer Lösung der Titelverbindung von Präparat 24 (7.57 g, 21.0 mmol) in Dioxan (150 ml) gegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 18 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde mit Salzsäure neutralisiert, das Dioxan unter vermindertem Druck abgezogen und die verbleibende wässrige Lösung unter Verwendung von Salzsäure auf pH 2 angesäuert. Die Lösung wurde unter vermindertem Druck abgedampft, der Rückstand in heissem Ethanol resuspendiert, abfiltriert und das Filtrat wiederum vom Lösungsmittel befreit, um 5,46 g der Titelverbindung zu gewinnen.

$\delta$  (DMSO<sub>d6</sub>) : 1.37 (3H, t), 2.50 (4H, m), 2.72 (3H, s), 3.13–3.39 (4H, m), 4.53 (2H, q), 8.30 (1H, s), 8.75 (1H, s).  
LRMS : m/z 330 (M+1)<sup>+</sup>

## PRÄPARAT 27

4-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-ylcarboxamido]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)pyrazol-5-carboxamid



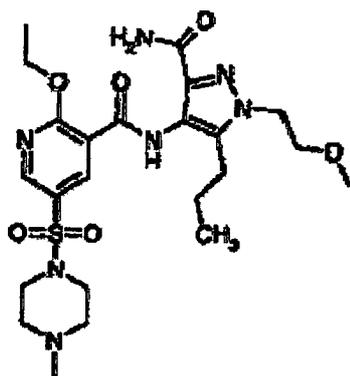
**[0290]** Oxalylchlorid (500ml, 5.73mmol) wurde tropfenweise zu einer eisgekühlten Lösung der Titelverbindung von Präparat 26 (522 mg, 1,43 mmol) und N,N-Dimethylformamid (1Tropfen) in Dichlormethan (20 ml) gegeben und die Reaktion zwei Stunden gerührt. Das Gemisch wurde unter vermindertem Druck aufkonzentriert und einige Male der azeotropen Destillation mit Dichlormethan unterworfen, um das Säurechlorid als Zwischenprodukt zu ergeben. Eine Lösung dieses Produkts in Dichlormethan (20 ml) wurde zu einer Lösung der Titelverbindung von Präparat 9 (250 mg, 1,18 mmol) und Triethylamin (500 ml, 3,18 mmol) in Dichlormethan (20 ml) gegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur 18 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung eines Elutionsgradienten von Dichlormethan: Methanol (100:0 bis 95:5) gereinigt, um 428 mg der Titelverbindung zu ergeben.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 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>

## PRÄPARAT 28

4-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-ylcarboxamido]-2-(2-methoxyethyl)-3-n-propylpyrazol-5-carboxamid



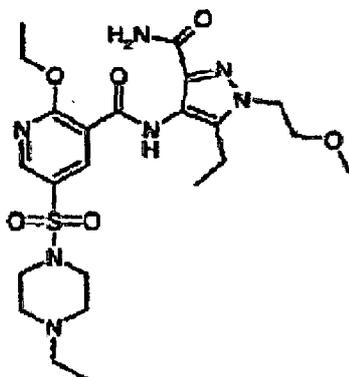
**[0291]** Die Titelverbindung wurde unter Anwendung des Verfahrens, das in Präparat 27 beschrieben ist, als weißer Feststoff (79%) aus den Titelverbindungen der Präparate 10 und 26 erhalten.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 0.92 (3H, t), 1.58 (5H, m), 2.24 (3H, s), 2.47 (4H, m), 2.90 (2H, t), 3.10 (4H, m), 3.35 (3H, s), 3.78 (2H, t), 4.23 (2H, t), 4.78 (2H, 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>

## PRÄPARAT 29

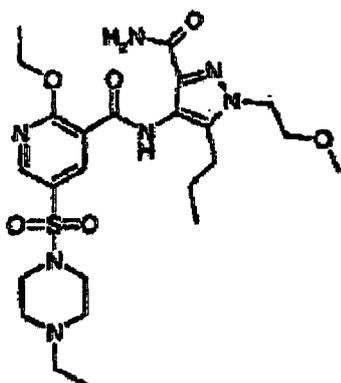
4-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-ylcarboxamido]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)pyrazol-5-carboxamid



**[0292]** 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid hydrochlorid (5.26g, 27.4mmol) wurde zu einer Lösung der Titelverbindung von Präparat 25 (7,25 g, 21,1 mmol), und des Präparats 9 (4,45 g, 20,9 mmol), 1-Hydroxybenztriazol-hydrat (3.71 g, 27.4 mmol), und N-Diisopropylethylamin (10.96ml, 63.3mmol) in Dichlormethan (70ml) gegeben und das Reaktionsgemisch 18 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Dichlormethan (100 ml) verdünnt, mit Wasser (100 ml), gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung (100 ml) und Salzlösung (100 ml) gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung eines Elutionsgradienten von Dichlormethan: Methanol (100:0 bis 95:5) gereinigt um 10,05 g der Titelverbindung als Schaum zu ergeben.  
 $\delta$ (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 (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>

## PRÄPARAT 30

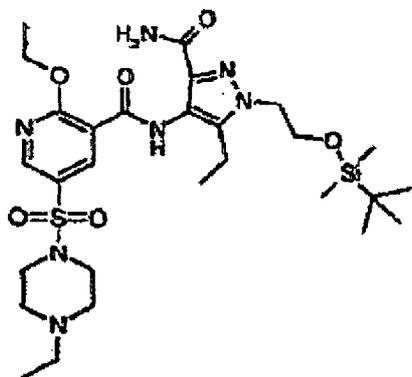
4-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-ylcarboxamido]-2-(2-methoxyethyl)-3-n-propylpyrazol-5-carboxamid



**[0293]** N-Diisopropylethylamin (0.92ml, 5.3mmol) wurde zu einer Lösung der Titelverbindungen von Präparat 25 (1.0g, 2.65 mmol), und Präparat 10 (600mg, 2.65 mmol), 1-Hydroxybenztriazolhydrat (465mg, 3.45mmol), und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid hydrochlorid (660mg, 3.45mmol) in Dichlormethan (20ml) gegeben und das Reaktionsgemisch 18 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Salzlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet und dann unter vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung eines Elutionsgradienten von Dichlormethan: Methanol (100:0 bis 95:5) gereinigt, um 740 mg der Titelverbindung zu erhalten.  
 $\delta$  (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>

## PRÄPARAT 31

2-(2-[[tert.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl)-4-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-ylcarboxamido]-3-ethylpyrazol-5-carboxamid



**[0294]** Die Verbindung wurde als weißer Feststoff aus den Titelverbindungen der Präparate 25 und 11 mittels einem ähnlichen Verfahren erhalten (67%), wie dies in Präparat 27 beschrieben ist.

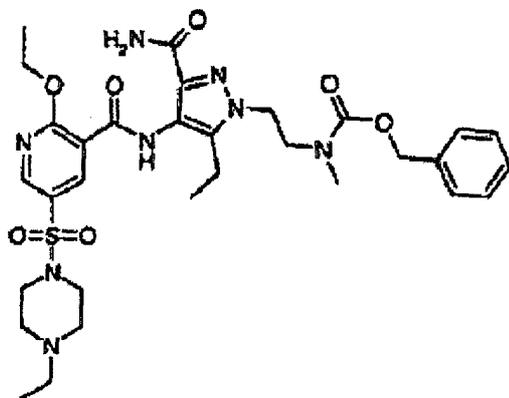
$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 0.00 (6H,s), 0.85 (9H, s), 1.04 (3H, t), 1.22 (3H, t), 1.57 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.53 (4H, m), 2.94 (2H, q), 3.10 (4H, m), 4.02 (2H, t), 4.19 (2H, t), 4.78 (2H, q), 5.39 (1H, s), 6.66 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.83 (1H, s), 10.49, (1H, s).

LRMS : m/z 638 (M+1)<sup>+</sup>

## PRÄPARAT 32

Benzyl

2-{aminocarbonyl}-4-[[{2-ethoxy-5-[(4-ethyl-1-piperazinyl)sulfonyl]-3-pyridinyl}carbonyl]amino]-5-ethylpyrazol-1-yl]ethyl(methyl)carbamate

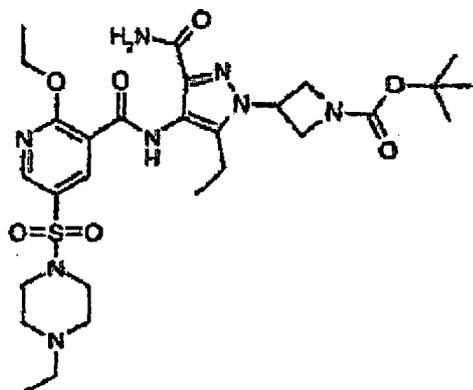


**[0295]** Triethylamin (1.0ml, 7.2mmol) wurde zu einer Lösung der Titelverbindungen von Präparat 25 (1.5g, 4.5 mmol), und Präparat 13 (1.7g, 4.95 mmol), 1-N-Hydroxybenzotriazolhydrat (833 mg, 5.44 mmol), und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid. Hydrochlorid (1.28 g, 6.68 mmol) in Dichlormethan (50 ml) gegeben, und das Reaktionsgemisch drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck aufkonzentriert, der Rückstand zwischen gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung und Ethylacetat verteilt und die Schichten voneinander getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (2 × 50 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Lösungen mit Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck abgedampft. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Dichlormethan: Methanol (95:5) als Elutionsmittel gereinigt, um 3,0 g der Titelverbindung zu erhalten.

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) : 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 (1H, s), 6.62 (1H, s), 7.37 (5H, m), 8.64 (1H, s), 8.82 (1H, s), 10.50 (1H,s).

## PRÄPARAT 33

2-(tert.-Butyloxycarbonylazetid-3-yl)-4-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-ylcarboxamido]-3-ethylpyrazol-5-carboxamid

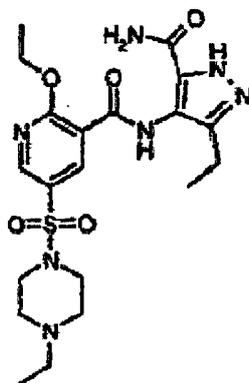


**[0296]** Die Titelverbindung wurde aus den Titelverbindungen von Präparat 25 und Präparat 12, unter Einhaltung eines ähnlichen Verfahrens, wie es für Präparat 32 beschrieben worden ist, erhalten (72%).

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1.01 (3H, t), 1.19 (3H, t), 1.47 (9H, s), 1.58 (3H, t), 2.40 (2H, g), 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).

## PRÄPARAT 34

4-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-ylcarboxamido]-1H-3-ethylpyrazol-5-carboxamid

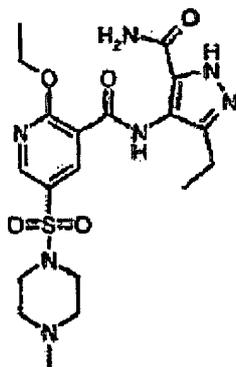


**[0297]** Eine Lösung von 3-Ethyl-1H-pyrazol-5-carboxamid (WO, 9849166) (9.2g, 59.8mmol) in N,N-Dimethylformamid (60ml) wurde zu einer Lösung der Titelverbindung von Präparat 25 (21.7 g, 62.9 mmol), 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (10.1g, 66.0 mmol) und Triethylamin (13.15ml, 94.3mmol) in Dichlormethan (240ml) gegeben. 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (13.26g, 69.2mmol) wurde zugegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur sechs Stunden gerührt. Das Dichlormethan wurde unter reduziertem Druck entfernt und die verbleibende Lösung in Ethylacetat (400ml) gegossen, und dieses Gemisch mit einer wässrigen Lösung von Natriumbicarbonat (400ml) gewaschen. Das resultierende kristalline Präzipitat wurde filtriert, mit Ethylacetat gewaschen und im Vakuum getrocknet, um 22 g der Titelverbindung als weißes Pulver zu gewinnen.

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>+1 Tropfen 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 (1H, d), 8.76 (1H, d), 10.59 (1H, s), 12.10–12.30 (1H, s).  
LRMS : m/z 480 (M+1)<sup>+</sup>

## PRÄPARAT 35

4-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-ylcarboxamido]-1H-3-ethylpyrazol-5-carboxamid

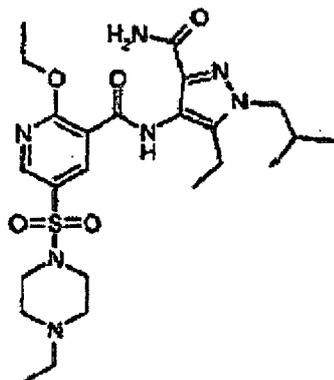


**[0298]** Oxalylchlorid (9.5ml, 108mmol) wurde tropfenweise zu einer eiskalten Lösung der Titelverbindung von Präparat 26 (10,0 g, 27,0 mmol) und Dimethylformamid (160 $\mu$ l) in Dichlormethan (150 ml) gegeben, und sobald die Zugabe beendet war, das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur fünfeinhalb Stunden gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand mit Toluol einer azeotropen Destillation unterworfen, um eine gelbe Festsubstanz zu ergeben. Triethylamin (11.2 ml, 81.0 mmol) wurde zu einer Lösung des als Zwischenprodukt erhaltenen Säurechlorids (10.5g, 27.3mmol) und 4-Amino-3-ethyl-1H-pyrazol-5-carboxamid (WO, 9849166), (4.2g, 27.3 mmol) in Dichlormethan (150ml) gegeben, und die Reaktion bei Raumtemperatur 18 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde mit Wasser verdünnt und die Schichten voneinander getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (2 $\times$ ) extrahiert und die vereinigten organischen Lösungen mit Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wurde mit Ether verrieben und der erhaltene Feststoff abfiltriert, um 10,1 g der Titelverbindung zu ergeben.

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.21 (3H, t), 1.59 (3H, t), 2.26 (3H, s), 2.50 (4H, m), 2.94 (2H, g), 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).

## PRÄPARAT 36

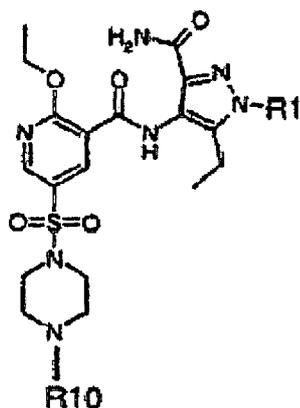
2-Isobutyl-4-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-ylcarboxamido]-3-ethylpyrazol-5-carboxamid



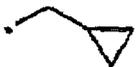
**[0299]** 1-Brom-2-methylpropan (187  $\mu$ l, 1.72 mmol) wurde zu einer Lösung der Titelverbindung von Präparat 34 (750 mg, 1.56 mmol) und Cesiumcarbonat (1.12 g, 3.44 mmol) in N,N-Dimethylformamid (15ml) gegeben und das Reaktionsgemisch bei 60°C 18 Stunden gerührt. Das gekühlte Gemisch wurde zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt und die Schichten voneinander getrennt. Die organische Schicht wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet unter vermindertem Druck eingengt und einer azeotropen Destillation mit Toluol unterworfen, um eine Festsubstanz zu ergeben. Dieses Produkt wurde aus Ether umkristallisiert, um 152 mg der Titelverbindung als eine weiße Festsubstanz zu ergeben.

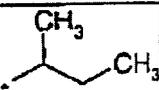
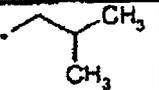
$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 0.96 (6H, d), 1.02 (3H, t), 1.19 (3H, t), 1.58 (3H, t), 2.26 (1H, m), 2.40 (2H, q), 2.52 (4H, m), 2.94 (2H, q), 3.10 (4H, m), 3.88 (2H, d), 4.78 (2H, q), 5.25 (1H, s), 6.65 (1H, s), 8.64 (1H, d), 8.83 (1H, d), 10.54 (1H, s).  
LRMS : m/z 536 (M+1)<sup>+</sup>

[0300] Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Verbindungen der allgemeinen Formel:



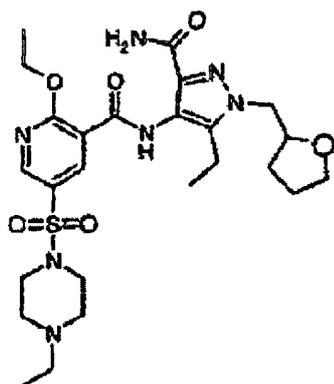
wurden hergestellt aus der Titelverbindung von Präparat 34 und dem geeigneten Bromid nach einem Verfahren wie es in Präparat 36 beschrieben ist.

Prep no	R1	R10	Ausb. (%)	m/z (M+1) *	<sup>1</sup> Hnmr
37		Et	48	534	$\delta$ (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	$\delta$ (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).
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).

## PRÄPARAT 42

4-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-ylcarboxamido]-3-ethyl-2-(tetrahydrofuran-2-yl)methylp  
yrazol-5-carboxamid



[0301] Cesiumcarbonat (1.63g, 5,0 mmol) wurde zu einer eiskalten Lösung der Titelverbindung von Präparat

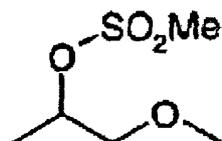
34 (2,0 g, 4,18 mmol) in N.N-Dimethylformamid (40 ml) gegeben und die Lösung 30 Minuten gerührt. Tetrahydrofurfurylbromid (0,6 ml, 5,28mmol) wurde zugegeben und die Reaktion 72 Stunden auf 60 °C erhitzt. Die gekühlte Mischung wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der Rest zwischen Wasser und Dichlormethan verteilt. Die Phasen wurden voneinander getrennt und die organische Schicht mit Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung eines Elutionsgradienten von Dichlormethan: Methanol (100:0 bis 95:5) gereinigt, um 1,20 g der Titelverbindung zu ergeben.

$\delta$  (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), 8.63 (1H, s), 8.82 (1H, s), 10.50 (1H, s).

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

## PRÄPARAT 43

## 2-Methoxy-1-methylethyl methansulfonat



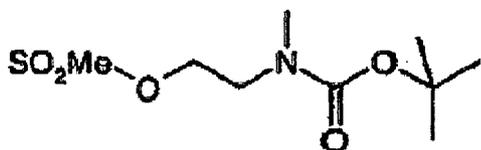
**[0302]** Methansulfonylchlorid (2.86ml, 36.9mmol) wurde tropfenweise in eine eisgekühlte Lösung von 1-Methoxy-2-propanol (3ml, 30.7 mmol) und Triethylamin (10.27ml, 73.7 mmol) in Dichlormethan (150ml) gegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 18 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde mit Wasser und dann mit 2n Salzsäure gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft, um 5,24 g der Titelverbindung als gelbes Öl zu ergeben.

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.39 (3H, d), 3.03 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.46 (2H, m), 4.88 (1H, m).

LRMS : m/z 186 (M+18)<sup>+</sup>

## PRÄPARAT 44

## 2-[(tert.-Butoxycarbonyl)(methyl)amino]ethyl-methansulfonat

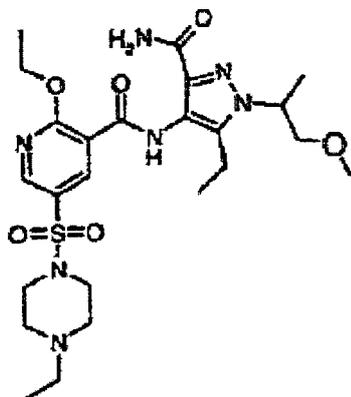


**[0303]** Methansulfonylchlorid (2.98ml, 38.6mmol) wurde zu einer eiskalten Lösung von tert.-Butyl-2-hydroxyethyl(methyl)carbamate (Synth. Commun. 1993; 23(17); 2443) (4.5g, 25.7mmol) in Pyridin (40ml) gegeben und das Reaktionsgemisch zwei Stunden gerührt. Die Lösung wurde in Wasser (150ml) gegossen und mit Ethylacetat (2x50ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit 10% iger Citronensäurelösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung eines Elutionsgradienten von Ethylacetat: Pentan (34:66 bis 40:60) gereinigt um 1,0 g der Titelverbindung zu ergeben.

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.46 (9H, s), 2.96 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.56 (2H, m), 4.34 (2H, m).

## PRÄPARAT 45

4-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-ylcarboxamido]-3-ethyl-2-(1-methyl-2-methoxyethyl)pyrazol-5-carboxamid



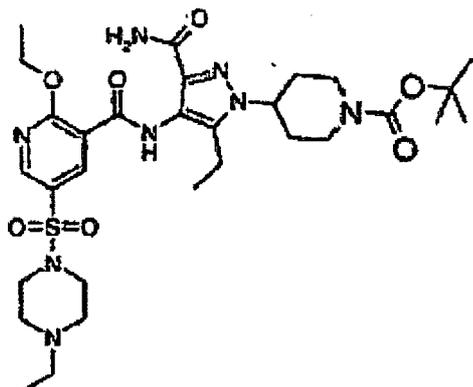
**[0304]** Natriumhydrid (64mg, 60%ige Dispersion in Mineralöl, 1.6mmol) wurde zu einer Lösung der Titelverbindung aus Präparat 34 (700 mg, 1.46 mmol) in Tetrahydrofuran (10ml) gegeben und die Lösung 10 Minuten gerührt. Die Titelverbindung von Präparat 43 (270 mg, 1.60 mmol) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch zugegeben und dann das Reaktionsgemisch bei 60°C drei Tage gerührt. Das gekühlte Gemisch wurde zwischen Ethylacetat und einer wässrigen Lösung von Natriumbicarbonat verteilt und die Phasen voneinander getrennt. Die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Lösungen mit Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Dichlormethan: Methanol (89:2) als Elutionsmittel gereinigt um 310 mg der Titelverbindung als weißen Schaum zu gewinnen.

$\delta$  (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>

## PRÄPARAT 46

2-(1-tert.-Butoxycarbonylpiperidin-4-yl)-4-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-ylcarboxamido]-3-ethylpyrazol-5-carboxamid

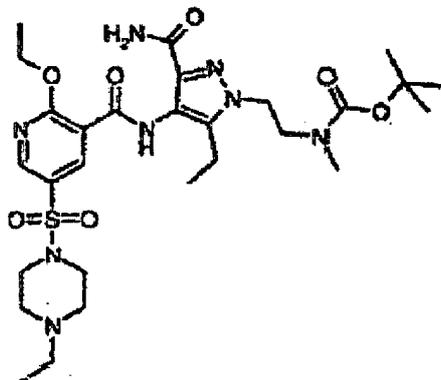


**[0305]** Die Titelverbindung, wurde aus der Titelverbindung von Präparat 34 und tert.-Butyl-4-[(methylsulfonyl)oxy]-1-piperidincarboxylat (WO, 9319059), unter Anwendung des in Präparat 45 beschriebenen Verfahren erhalten (43%).

$\delta$ (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), 8.82 (1H, d), 10.57 (1H, s).

## PRÄPARAT 47

2-{2-[(tert.-Butoxycarbonyl)(methyl)amino]ethyl}-4-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-ylcarboxamido]-3-ethylpyrazol-5-carboxamid

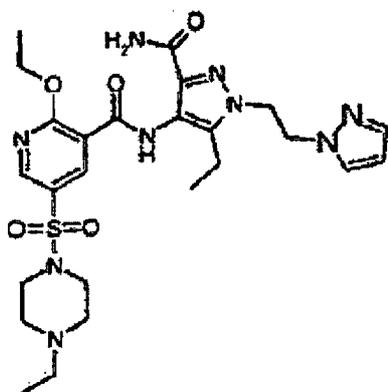


**[0306]** Die Titelverbindung wurde hergestellt aus der Titelverbindung von Präparat 34 und 44 unter Anwendung eines ähnlichen Verfahrens, wie es bei Präparat 45 beschrieben ist. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Ethylacetat: Diethylamin (95:5) als Elutionsmittel gereinigt zum Erhalt der Titelverbindung in einer Ausbeute von 30%.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 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).

## PRÄPARAT 48

4-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-ylcarboxamido]-3-ethyl-2-[2-(pyrazol-1-yl)ethyl]pyrazol-5-carboxamid

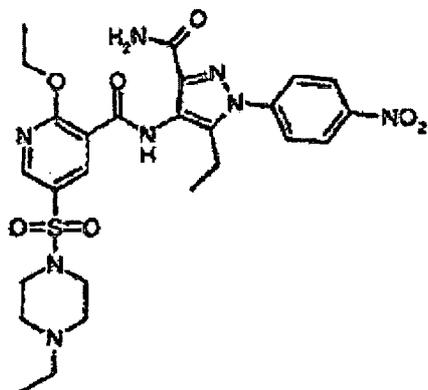


**[0307]** Natriumhydrid (88mg, 60% ige Dispersion in Mineralöl, 2.19 mmol) wurde zu einer eiskalten Lösung der Titelverbindung von Präparat 34 (1.0 g, 2.09 mmol) in Tetrahydrofuran (25ml) gegeben und die Lösung eine Stunde gerührt. 1-(2-Chlorethyl)pyrazol (WO 98/49166) (410 mg, 3.14 mmol) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch unter Rückfluss 18 Stunden erhitzt. Das abgekühlte Gemisch wurde unter vermindertem Druck konzentriert und der Rückstand zwischen Wasser und Ethylacetat partitioniert und die Schichten voneinander getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Lösungen mit Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung eines Elutionsgradienten von Dichlormethan : Methanol (100:0 bis 90:10) gereinigt, um 300 mg der Titelverbindung zu erhalten.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 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).

## PRÄPARAT 49

4-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-ylcarboxamido]-3-ethyl-2-(4-nitrophenyl)pyrazol-5-carboxamid



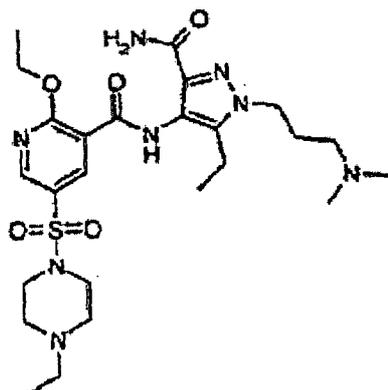
**[0308]** Natriumhydrid (80mg, 80%ige Dispersion in Mineralöl, 2.67mmol) wurde zu einer gekühlten Lösung ( $-78^{\circ}\text{C}$ ) der Titelverbindung von Präparat 34 (1.0g, 2.08mmol) in Tetrahydrofuran (10ml) gegeben und der Mischung die Möglichkeit gegeben, sich langsam auf Zimmertemperatur zu erwärmen. 4-Fluornitrobenzol (0.5 ml, 4.7 mmol) wurde zugegeben und die Reaktion 72 Stunden auf  $65^{\circ}\text{C}$  erhitzt. Die abgekühlte Mischung wurde zwischen einer Lösung von wässrigem Ammoniumchlorid und Ethylacetat verteilt und dann wurden die Schichten voneinander getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Lösungen wurden mit Wasser und dann mit Salzlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck abgedampft. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung eines Elutionsgradienten von Dichlormethan: Methanol (100:0 bis 95:5) gereinigt um 630 mg der Titelverbindung zu erhalten.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 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 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>

## PRÄPARAT 50

2-[3-Dimethylamino-n-propyl]-4-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl carboxamido]-3-ethylpyrazol-5-carboxamid



**[0309]** Methansulfonylchlorid (4.95ml, 64.0mmol) wurde zu einer eisgekühlten Lösung von 3-Dimethylamino-1-propanol (6g, 58.2mmol) und Triethylamin (9.7 ml, 69.8 mmol) in Dichlormethan (200ml) gegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur 16 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde zwischen Ethylacetat und wässriger Natriumcarbonatlösung verteilt und die Phasen voneinander getrennt. Die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Lösungen mit Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde unmittelbar danach unter Verwendung von Dichlormethan: Methanol (90:10) als Elutionsmittel durch Säulenchromatografie über Silicagel gereinigt, um 1,5 g eines öligen Feststoffs zu ergeben.

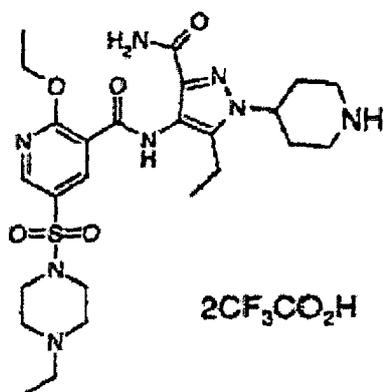
Dieser wurde sofort wieder in Dichlormethan (3 ml) gelöst und dann abfiltriert und das Filtrat mit Tetrahydrofuran (10 ml) verdünnt.

Natriumhydrid (70 mg, 60% ige Dispersion in Mineralöl, 1,75 mmol) wurde portionsweise in eine eisgekühlte Lösung der Titelverbindung von Präparat 34 (760 mg, 1,59 mmol) in Tetrahydrofuran (15 ml) gegeben und die Lösung eine Stunde bei Zimmertemperatur gerührt, sobald die Zugabe beendet war. Die zuvor bereitete Lösung des Mesylats wurde dann zugegeben und das Reaktionsgemisch 16 Stunden bei 70°C gerührt. Das abgekühlte Gemisch wurde in eine gesättigte Lösung von Natriumbicarbonat (120 ml) geschüttet und mit Ethylacetat (2×100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Dichlormethan Methanol : 0,88 Ammoniak (89:10:1) als Elutionsmittel gereinigt, um 140 mg der Titelverbindung zu ergeben.

$\delta$ (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).

## PRÄPARAT 51

4-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl carboxamido]-3-ethyl-2-(piperidin-4-yl)pyrazol-5-carboxamid. Ditrifluoracetat

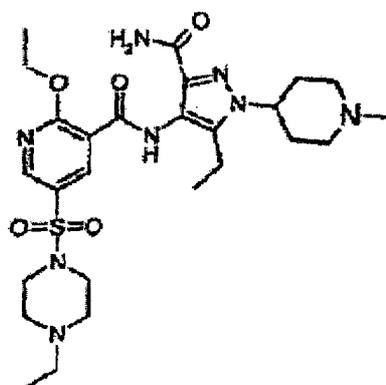


**[0310]** Trifluoressigsäure (3ml) wurde zu einer Lösung der Titelverbindung von Präparat 46 (309mg, 0.47mmol) in Dichlormethan (4ml) gegeben und die Lösung zweieinhalb Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand gut mit Äther verrieben. Der resultierende Feststoff wurde in Äther eine Minute einer Ultraschallbehandlung (sonicated) unterworfen und das resultierende Präzipitat abfiltriert und getrocknet, um so 278 mg der Titelverbindung als weißen Feststoff zu erhalten

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</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).

## PRÄPARAT 52

4-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-ylcarboxamido]-3-ethyl-2-(1-methylpiperidin-4-yl)pyrazol-5-carboxamid



**[0311]** Trifluoressigsäure (1.5ml) wurde zu einer Lösung der Titelverbindung von Präparation 46 (320 mg, 0.48 mmol) in Dichlormethan (2ml) gegeben und und die Lösung bei Raumtemperatur zweieinhalb Stunden

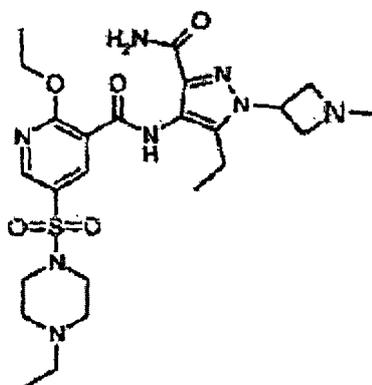
gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand gut mit Äther verrieben und unter Vakuum getrocknet, um einen weißen Feststoff zu erhalten.

**[0312]** Formaldehyd (217  $\mu$ l, 37 % wässrig, 290 mmol) wurde zu einer Lösung des als Zwischenprodukt erhaltenen Amins in Dichlormethan (8ml) gegeben, und die Lösung 30 Minuten heftig gerührt. Essigsäure (88  $\mu$ l, 1,69 mmol) wurde zugegeben, die Lösung weitere 30 Minuten gerührt und dann Natrium-triacetoxyborhydrid (169mg, 0.80 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 16 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in eine wässrige Lösung von Natriumbicarbonat geschüttet und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Dichlormethan : Methanol : 0,88 Ammoniak (91,75:7,5:0,75) als Elutionsmittel gereinigt, um 70 mg der Titelverbindung zu gewinnen.

$\delta$ (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).

### PRÄPARAT 53

4-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-yl sulfonyl)pyridin-3-yl carboxamido]-3-ethyl -2-(1-methylazetidin-3-yl)pyrazol-5-carboxamid



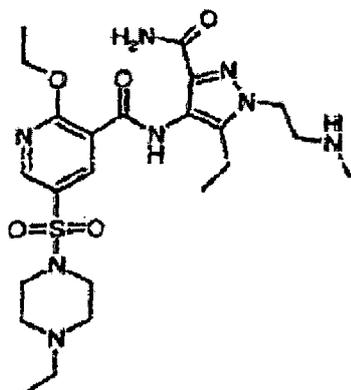
**[0313]** Trifluoressigsäure (2.5ml) wurde zu einer Lösung der Titelverbindung von Präparat 33 (700 mg, 1.1 mmol) in Dichlormethan (3.5ml) gegeben und die Lösung bei Raumtemperatur zweieinhalb Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand gut mit Ether verrieben und unter Vakuum getrocknet. Der Feststoff wurde in gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung suspendiert, mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte unter reduziertem Druck eingedampft.

**[0314]** Formaldehyd (280  $\mu$ l, 37%ig wässrig, 4,4 mmol) wurde zu einer Lösung des als Zwischenprodukt erhaltenen Amins in Dichlormethan (8 ml) gegeben und die Lösung 30 Minuten heftig gerührt. Essigsäure (53  $\mu$ l, 1,1 mmol) wurde zugegeben, die Lösung weitere 30 Minuten gerührt, und dann Natriumtriacetoxyborhydrid (238 mg, 1,12 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch bei Zimmertemperatur 16 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in eine wässrige Natriumbicarbonatlösung (30 ml) geschüttet und mit Ethylacetat (2×30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Dichlormethan: Methanol: 0,88 Ammoniak (91,75:7,5:0,75) gereinigt, um 470 mg der Titelverbindung zu gewinnen.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,01 (3H, t), 1.18 (3H, t), 1.58 (3H, t), 2.40 (2H, g), 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 (1H, m), 5.32 (1H, br s), 6.79 (1H, br s), 8.64 (1H, d), 8.82 (1H, d), 10.52 (1H,s).

## PRÄPARAT 54

4-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-ylcarboxamido]-3-ethyl-2-[2-(methylamino)ethyl]pyrazol-5-carboxamid

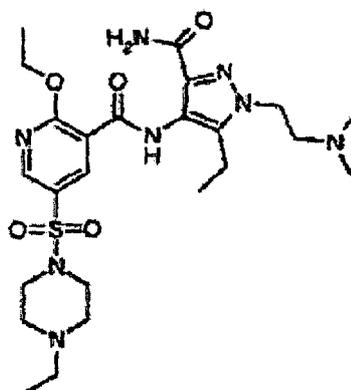


**[0315]** Ein Gemisch der Titelverbindung von Präparat 32 (250 mg, 0.37 mmol) und 10% Palladium auf Holzkohle (35 mg) in Methanol (3 ml) wurde bei 60psi und Raumtemperatur 16 Stunden hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde durch ArcoCel® abfiltriert, der Filterkuchen (filter pad) mit Methanol gewaschen und die vereinigten Filtrate unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde mit Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung eines Elutionsgradienten von Dichlormethan: Methanol: 0,88 Ammoniak (90:10:0 bis 89:10:1) gereinigt um 135 mg (68%) der Titelverbindung als weißen Schaum zu erhalten.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 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).

## PRÄPARAT 55

2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-4-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-ylcarboxamido]-3-ethylpyrazol-5-carboxamid



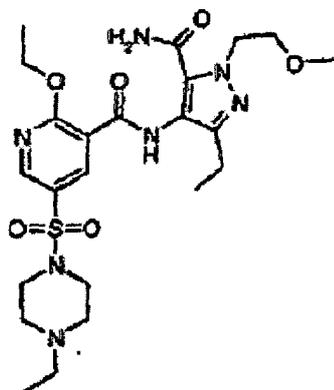
**[0316]** Natriumhydrid (88mg, 60%ige Dispersion in Mineralöl, 2.2 mmol) wurde portionsweise zu einer eiskalten Lösung der Titelverbindung von Präparat 34 (1.0g, 2.1 mmol) in Tetrahydrofuran (25 ml) gegeben und die Lösung 30 Minuten gerührt.

**[0317]** 2-Dimethylaminoethylchlorid-Hydrochlorid (451 mg, 3.15mmol) wurde mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung behandelt und dieses Gemisch mit Dichlormethan (2×15 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden unter vermindertem Druck bei Raumtemperatur auf ein Volumen von ungefähr 2ml eingengt und diese Lösung mit Tetrahydrofuran (10 ml) verdünnt. Sie wurde dann zu der zuvor hergestellten Lösung gegeben und das Reaktionsgemisch 20 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das abgekühlte Gemisch wurde in gesättigte wässrige Natriumbicarbonatlösung geschüttet und mit Ethylacetat (100 ml) extrahiert. Das organische Extrakt wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der zurückbleibende Schaum mittels Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Ethylacetat: Diethylamin (95:5) als Elutionsmittel gereinigt, um 300 mg der Titelverbindung zu erhalten.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 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 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.83 (1H, s), 10.54 (1H, s).

## PRÄPARAT 56

4-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-ylcarboxamido]-3-ethyl-1-(2-methoxyethyl)pyrazol-5-carboxamid



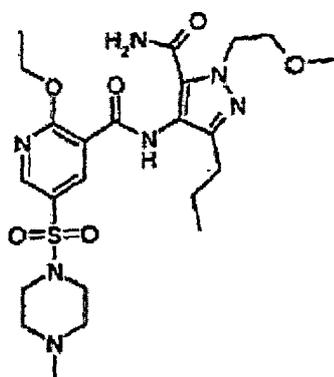
**[0318]** Die Titelverbindung (70%) wurde aus den Titelverbindungen der Präparate 25 und 14 nach einem ähnlichen Verfahren erhalten wie es in Präparat 27 beschrieben ist.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1.04 (3H, t), 1.27 (3H, t), 1.59 (3H, t), 2.42 (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>

## PRÄPARAT 57

4-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl carboxamido]-1-(2-methoxyethyl)-3-n-propylpyrazol-5-carboxamid



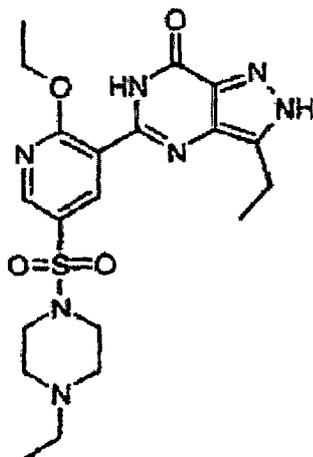
**[0319]** Ein Gemisch der Titelverbindungen der Präparate 26 (585 mg, 1.77 mmol) und 15 (300 mg, 1.32 mmol), 1-N-Hydroxybenzotriazol-hydrat (189 mg, 1.40 mmol), 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (267 mg, 1.40 mmol) und N-Ethyl-diisopropylamin (0.39 ml, 2.25 mmol) in Dichlormethan (20 ml) wurde bei Raumtemperatur 18 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde mit Salzlösung (10 ml) und dann mit Wasser (10 ml) gewaschen und dann mit Salzsäure (1 M, 3×20 ml) extrahiert. Die vereinigten sauren Extrakte wurden mit Natriumbicarbonatlösung neutralisiert und diese wässrige Lösung mit Dichlormethan (3×30ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft, um 446 mg der Titelverbindungen als weißen Feststoff zu erhalten.

$\delta$ (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>

## PRÄPARAT 58

5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on



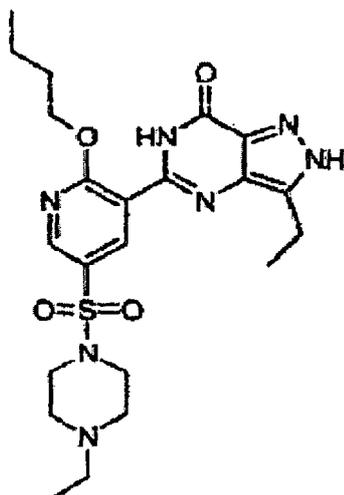
**[0320]** Kalium-bis(trimethylsilyl)amid (8.28g, 41.6mmol) wurde zu einer Lösung der Titelverbindung von Präparat 34 (10,0 g, 20,8 mmol) und Ethylacetat (2 ml, 20 mmol) in Ethanol (160 ml) gegeben und das Reaktionsgemisch 12 Stunden in einem Druckgefäß auf 120 °C erhitzt. Das abgekühlte Gemisch wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Dichlormethan : Methanol: 0,88 Ammoniak (95: 5: 0,5) als Elutionsmittel gereinigt, um 3,75 Gramm der Titelverbindung zu ergeben

$\delta$ (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>

## PRÄPARAT 59

5-[2-n-Butoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on



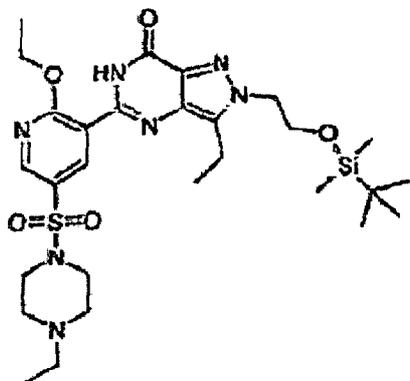
**[0321]** Ein Gemisch der Titelverbindung von Präparat 34 (500mg, 1.04mmol), und Kalium-bis(trimethylsilyl)amid (436 mg, 2.19 mmol) in n-Butanol (12 ml) wurde in einem Druckgefäß 16 Stunden auf 130 °C erhitzt. Das abgekühlte Gemisch wurde in gesättigte wässrige Natriumbicarbonatlösung geschüttet und mit Ethylacetat extrahiert. Dann wurden die vereinigten organischen Extrakte mit Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Dichlormethan: Methanol (96:4) als Elutionsmittel gereinigt, um 128 mg der Titelverbindung zu ergeben.

$\delta$ (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).

LRMS : m/z 490 (M+1)<sup>+</sup>

## PRÄPARAT 60

2-(2-[[tert.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl)-5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4.3-d]pyrimidin-7-on



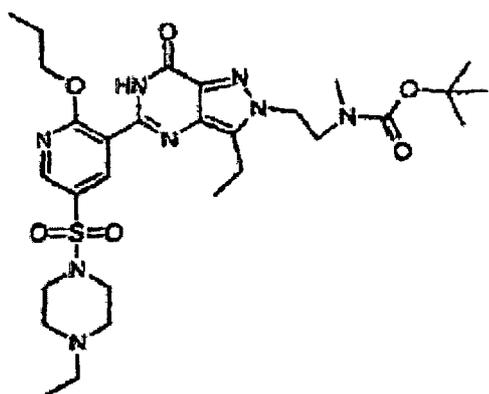
**[0322]** Ein Gemisch der Titelverbindung von Präparat 31 (2.02 g, 3.17 mmol), und Kalium-bis(trimethylsilyl)amid (950 mg, 4.76 mmol) in 3-Methyl-3-pentanol (50 ml) wurde 8 Stunden unter Rückfluss gerührt. Das abgekühlte Gemisch wurde unter vermindertem Druck konzentriert, der Rückstand in Ethylacetat (100 ml) suspendiert, mit Wasser (50 ml) und Salzlösung (50 ml) gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung eines Elutionsgradienten von Dichlormethan : Methanol (100 : 0 bis 90 : 10) gereinigt, um 124 mg der Titelverbindung zu gewinnen.,

$\delta$ (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).

LRMS : m/z 620 (M+1)<sup>+</sup>

## PRÄPARAT 61

2-{2-[[tert.-Butoxycarbonyl(methyl)amino]ethyl]-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxy]pyridin-3-yl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4.3-d]pyrimidin-7-on

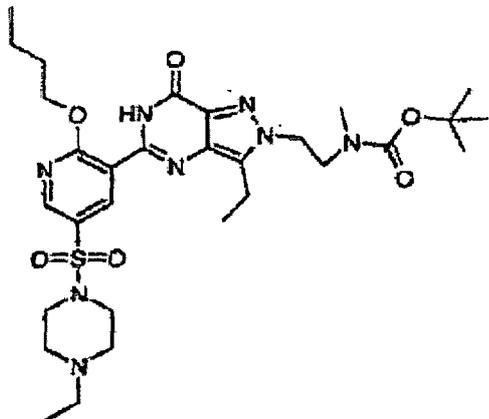


**[0323]** Ein Gemisch der Titelverbindung von Beispiel 14 (100 mg, 0.16 mmol) und Kalium-bis(trimethylsilyl)amid (161 mg, 0.81 mmol) in n-Propanol (3ml) wurde 16 Stunden auf 100°C erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde in gesättigte Natriumbicarbonatlösung (20 ml) gegossen, mit Ethylacetat (2×30 ml) extrahiert, dann wurden die vereinigten organischen Extrakte unter vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Dichlormethan: Methanol (97:3) als Elutionsmittel gereinigt, um 71 mg der Titelverbindung zu gewinnen.

$\delta$ (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 (2H, t), 8.63 (1H, d), 9.04 (1H, d), 10.66 (1H, br s).

## PRÄPARAT 62

5-[2-n-Butoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-{2-[(tert.-butoxycarbonyl)(methyl)aminoethyl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4.3-d]pyrimidin-7-on

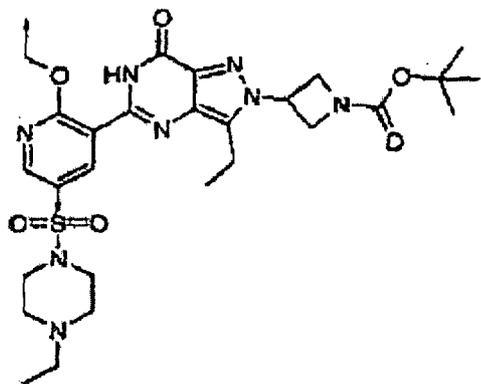


**[0324]** Ein Gemisch der Titelverbindung von Beispiel 14 (123 mg, 0.20 mmol), Kalium-bis(trimethylsilyl)amid (198mg, 1,0mmol) und Ethylacetat (18 mg, 0.20 mmol) in n-Butanol (12ml) wurde in einem Druckgefäß 8 Stunden auf 110°C erhitzt. Das abgekühlte Gemisch wurde in gesättigte wässrige Natriumbicarbonat-Lösung (60ml), gegossen und mit Ethylacetat (2×60ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Dichlormethan : Methanol (97:3) als Elutionsmittel gereinigt, um 36 mg der Titelverbindung als beigefarbigem Schaum zu ergeben.

$\delta$ (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 (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).

## PRÄPARAT 63

2-(1-Butoxycarbonylazetidin-3-yl)-5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4.3-d]pyrimidin-7-on

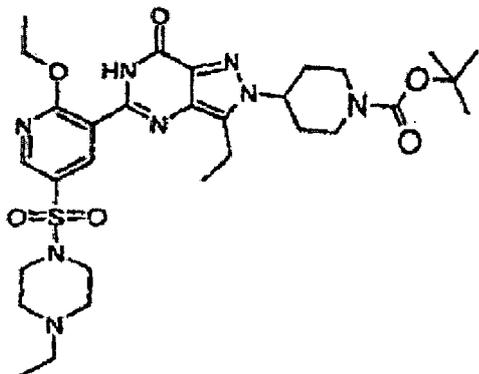


**[0325]** Ein Gemisch der Titelverbindung von Präparat 33 (1.3 g, 2.05 mmol) und Kalium-bis(trimethylsilyl)amid (490 mg, 2.46 mmol) in Ethanol (35 ml) wurde in einem Druckgefäß 16 Stunden auf 130°C erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeeengt, der Rückstand in Wasser (15 ml) gelöst, die Lösung unter Verwendung von Salzsäure (2N) neutralisiert und gesättigte Natriumbicarbonatlösung zugegeben. Die wässrige Lösung wurde mit Dichlormethan (5×30 ml) extrahiert, dann wurden die vereinigten organischen Extrakte mit Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Die verbleibende gummiartige Substanz wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Ethylacetat : Diethylamin (96 : 4) als Elutionsmittel gereinigt um 350 mg der Titelverbindung zu erhalten.

$\delta$ (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).

## PRÄPARAT 64

2-(1-Butoxycarbonylpiperidin-4-yl)-5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on

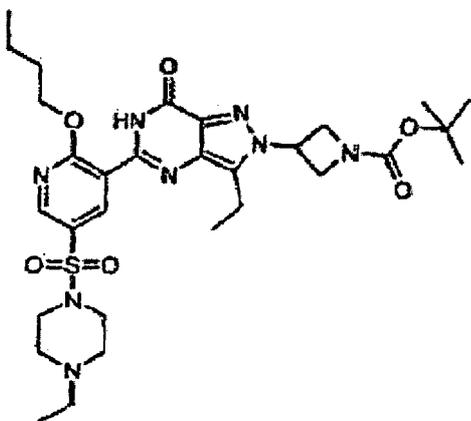


**[0326]** Die Titelverbindung wurde hergestellt aus der Titelverbindung des Präparats 46, wobei ein ähnliches Verfahren angewandt wurde, wie in Präparat 63 beschrieben. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Dichlormethan: Methanol (95:5) als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben (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, s).

## PRÄPARAT 65

5-[2-n-Butoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-(1-tert.-butoxycarbonylazetidin-3-yl)-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on

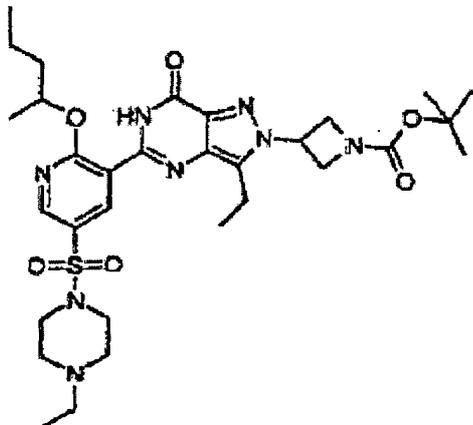


**[0327]** Die Titelverbindung wurde aus der Titelverbindung des Präparats 63 und n-Butanol erhalten (67%), wobei ein ähnliches Verfahren, wie in Präparat 61 beschrieben, angewandt wurde

$\delta$ (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).

## PRÄPARAT 66

2-(1-tert-Butoxycarbonylazetidin-3-yl)-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-1-methylbutoxypyridin-3-yl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4.3-d]pyrimidin-7-on

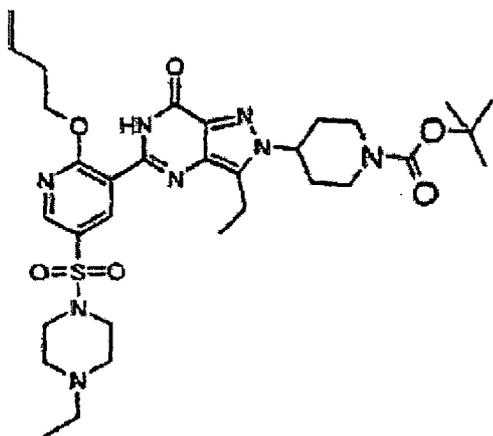


**[0328]** Ein Gemisch der Titelverbindung von Präparat 63 (100 mg, 0,16 mmol) und Kalium-bis(trimethylsilyl)amid (157 mg, 0,79 mmol) in (R)-Pentan-2-ol (1 ml) wurde vier Tage auf 120°C erhitzt. Das abgekühlte Gemisch wurde in wässriger gesättigter Natriumbicarbonatlösung (35 ml) suspendiert und mit Ethylacetat (2×35 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Dichlormethan: Methanol: 0,88 Ammoniak (95: 4,7: 0,3) als Elutionsmittel gereinigt, um 14 mg der Titelverbindung zu erhalten.

$\delta$ (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).

## PRÄPARAT 67

5-[2-n-Butoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-(1-tert.-butoxycarbonyl piperidin-4-yl)-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4.3-d]pyrimidin-7-on

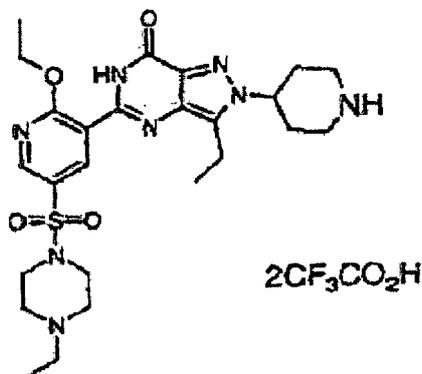


**[0329]** Die Titelverbindung wurde aus der Titelverbindung von Präparat 46 und n-Butanol, nach einem ähnlichen Verfahren wie in Präparat 62 beschrieben, erhalten (69%).

$\delta$ (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).

## PRÄPARAT 68

5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(piperidin-4-yl)-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on-Dinitrifluoacetat

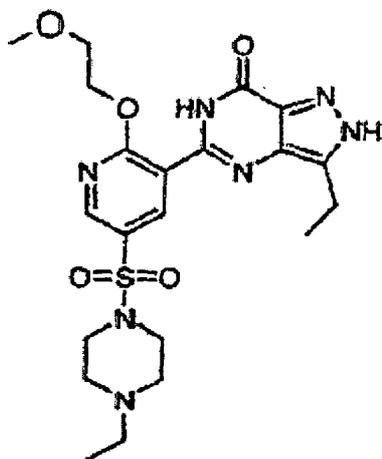


**[0330]** Eine Lösung der Titelverbindung von Präparat 64 (48 mg, 0.075 mmol) in Trifluoressigsäure (0.5ml) und Dichlormethan (0.5ml) wurde bei Raumtemperatur zweieinhalb Stunden gerührt. Das Gemisch wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand gut mit Ether verrieben. Der Feststoff wurde dann in Ether eine Minute mit Ultraschall behandelt (sonicated) und das erhaltene Präzipitat abfiltriert und getrocknet, um 54 mg der Titelverbindung zu ergeben.

$\delta$  (DMSO<sub>d6</sub>): 1.16 (3H, t), 1.22–1.38 (6H, m), 2.10 (2H, 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).

## PRÄPARAT 69

5-[5-(4-Ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-on



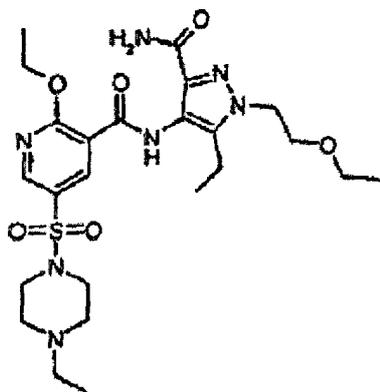
**[0331]** Ein Gemisch der Titelverbindung von Präparat 58 (1.0g, 2.2mmol), und Kalium-bis(trimethylsilyl)amid (2.16g, 10.8mmol) in 2-Methoxyethanol (20ml) wurde 18 Stunden am Rückfluss erhitzt. Das abgekühlte Gemisch wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung eines Elutionsgradienten Dichlormethan : Methanol (100:0 bis 90:10) gereinigt, um 860 mg der Titelverbindung zu ergeben

$\delta$ (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>

## PRÄPARAT 70

4-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-ylcarboxamido]-2-(2-ethoxyethyl-3-ethylpyrazol-5-carboxamid

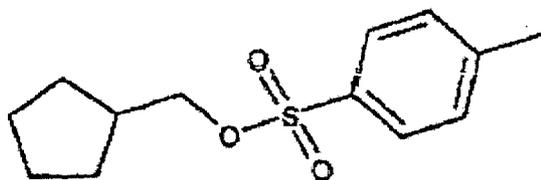


**[0332]** 2-Bromomethyl-ethylether (0.28 ml, 2.50 mmol) wurde zu einer Mischung der Titelverbindung von Präparat 34 (1.0 g, 2.09 mmol) und Cesiumcarbonat (816 mg, 2.50 mmol) in N,N-Dimethylformamid (20 ml) gegeben und das Reaktionsgemisch 12 Stunden bei 60°C gerührt. Das Gemisch wurde mit Wasser verdünnt (100 ml) und mit Ethylacetat (2×100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand mit Toluol einer azeotropen Destillation unterworfen. Das Rohprodukt wurde mit Ether verrieben und der erhaltene Feststoff abfiltriert und getrocknet, um 550 mg der Titelverbindung als kristallinen Feststoff zu erhalten.

$\delta$  (DMSO<sub>d</sub><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 (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>

## Präparat 71

Cyclopentylmethyl-4-methyl-benzolsulfonat



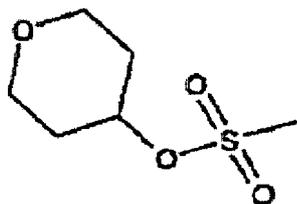
**[0333]** p-Toluolsulfonylchlorid (2.12 g, 11.1 mmol) wurde zu einer Lösung von Cyclopentanmethanol (1 ml, 9.25 mmol) in Ether (25 ml) gegeben und die Lösung in einem Eis/Salz-Bad gekühlt. Frisch gepulvertes Kaliumhydroxid (4,7 g, 83,3 mmol) wurde zugegeben und dem Reaktionsgemisch zwei Stunden Gelegenheit gegeben, sich auf Zimmertemperatur zu erwärmen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt, die Phasen voneinander getrennt, und die wässrige Schicht mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Lösungen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft, um die Titelverbindung als klares Öl in einer Menge von 2,18 g erhalten.

<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) $\delta$ : 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>)

## Präparat 72

## Tetrahydro-2H-pyran-4-yl-methansulfonat



**[0334]** Methansulfonylchlorid (1.82 ml, 23.5 mmol) wurde über 10 Minuten tropfenweise zu einer eiskalten Lösung von Tetrahydro-2H-pyran-4-ol (2.0 g, 19.6 mmol) und Triethylamin (3.56 ml, 25.5 mmol) in Dichlormethan (20 ml) gegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 72 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung (10 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft, um 3,1g eines orangefarbenen Öls zu ergeben, das beim Stehenlassen fest wurde.

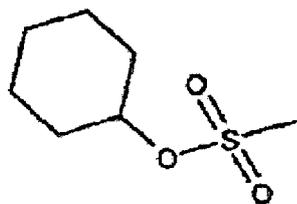
$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) $\delta$ : 1.88 (2H, m), 2.03 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.55 (2H, m), 3.95 (2H, m), 4.90 (1H, m).

LRMS : m/z 198 ( $\text{MNH}_4$ ) $^+$

Anal. gefunden: C, 39.90; H, 6.74.  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_4\text{S}$  Soll: C, 39.99; H, 6.71 %.

## Präparat 73

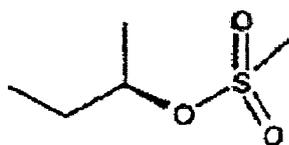
## Methansulfonsäure-cyclohexylester



**[0335]** Die Titelverbindung wurde hergestellt gemäß dem Verfahren nach Tetrahedron 41; 17;1985; 3447.

## Präparat 74

## (1R)-1-Methylpropyl-methansulfonat

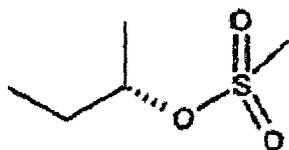


**[0336]** Eine Lösung von Methansulfonsäureanhydrid (8.33 g, 47.8 mmol) in Dichlormethan (30 ml) wurde während 30 Minuten tropfenweise zu einer eisgekühlten Lösung von (R)-2-Butanol (4.0 ml, 43.5 mmol) und Triethylamin (6.65 ml, 47.8 mmol) in Dichlormethan (70ml) gegeben. In Reaktionsgemisch wurde dann Gelegenheit gegeben, sich auf Raumtemperatur zu erwärmen und wurde dann 18 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde dann mit Wasser und 2n-Salzsäure gewaschen, mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt, um die Titelverbindung in einer Menge von 7 g als fahlgelbes Öl zu erhalten.

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) $\delta$ : 0.98 (3H, t), 1.40 (3H, d), 1.62–1.80 (2H, m), 3.00 (3H,s), 4.76 (1H,m).

## Präparat 75

## (1S)-1-Methylpropyl-methansulfonat

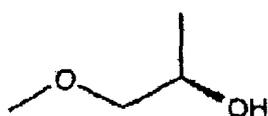


**[0337]** Die Titelverbindung wurde in einer Ausbeute von 54% aus (S)-2-Butanol und Methansulfonsäureanhydrid, nach dem Verfahren, das bei Präparat 74 beschrieben ist, hergestellt

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) $\delta$ : 0.96 (3H, t), 1.38 (3H, d), 1.60–1.76 (2H, m), 2.96 (3H, s), 4.70 (1H, m).

## Präparat 76

## (2R)-Methoxypropan-2-ol

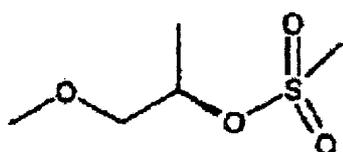


**[0338]** Natriummethoxid (54 g, 1.0 mol) wurde portionsweise zu eisgekühltem Methanol (1000 ml) gegeben, und die erhaltene Lösung 20 Minuten im Eisbad gerührt. (R)-Propylenoxid (58 g, 1 mol) wurde tropfenweise während 30 Minuten zugegeben und das Reaktionsgemisch nach Beendigung der Zugabe bei Raumtemperatur 18 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und unter Eiskühlung unter Verwendung von (1M) etherischer Salzsäure sauer gestellt und das erhaltene Gemisch noch eine Stunde gerührt und dann abfiltriert. Das Filtrat wurde über Kaliumcarbonat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde über getrocknetem Calciumoxid 30 Minuten auf 70°C erhitzt und dann bei Atmosphärendruck destilliert, um die Titelverbindung als ein Öl in einer Menge von 25,4 g zu erhalten; Kp. 118–120 °C

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) $\delta$ : 1.16 (3H, d), 2.28 (1H, d), 3.20 (1H, m), 3.36 (1H, m), 3.40 (3H, s), 3.97 (1H, m).  
 $[\alpha]_D -20.83^\circ$  (c=1.02, Dichlormethan)

## Präparat 77

## (1R)-2-Methoxy-1-methylethyl-methansulfonat

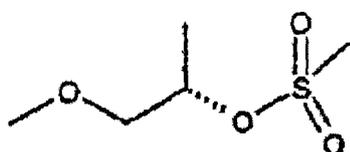


**[0339]** Triethylamin (8.5 ml, 61 mmol) wurde zu einer Lösung des Alkohols von Präparat 76 (5.0 g, 55 mmol) in Dichlormethan (100ml) gegeben und die Lösung in einem Eis/Aceton-Bad gekühlt. Eine Lösung von Methansulfonsäureanhydrid (10,64 g, 61 mmol) in Dichlormethan (50 ml) wurde tropfenweise während 30 Minuten zugegeben und das Reaktionsgemisch dann bei Raumtemperatur 18 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser und 2 molarer Salzsäure gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft, um 2,77g der Titelverbindung zu ergeben.

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) $\delta$ : 1.39 (3H, d), 3.03 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.44 (2H, m), 4.87 (1H, m).

## Präparat 78

## (1S)-2-Methoxy-1-methylethyl-methansulfonat

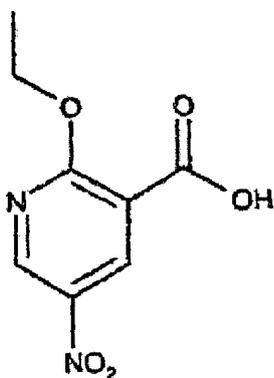


**[0340]** S(-)-Propylenoxid (17.58 g, 0.30 mol) wurde während 45 Minuten tropfenweise zu einer frisch bereiteten Lösung von Natrium (7.0 g, 0.30 mol) in Methanol (100 ml), gegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 18 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Pentan (150 ml) verdünnt und dann Essigsäure (17 ml, 0.30 mol) langsam zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde durch Celite® filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Das verbleibende Öl wurde bei 30 Torr destilliert und die bei 30°C siedenden Fraktionen gesammelt, um 3,3 g eines Öls zu erhalten das noch ungefähr 30% Methanol enthielt. Triethylamin (5.56 ml, 0.04 mol) wurde zu einer Lösung dieses Öls in Dichlormethan (60 ml) zugegeben, dann wurde die Lösung in Eis gekühlt. Eine Lösung von Methansulfonsäureanhydrid (7.03 g, 0.04 mol) in Dichlormethan (30 ml) wurde tropfenweise über 30 Minuten zugegeben. Dann wurde das Reaktionsgemisch 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit Wasser und 2molarer Salzsäure gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft, um 3,3 g der Titelverbindung zu ergeben, die ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde

<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)δ: 1.39 (3H, d), 3.03 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.44 (2H, m), 4.87 (1H, m).

### Präparat 79

(2-Ethoxy-5-nitro)-pyridin-3-carbonsäure)



**[0341]** Eine Suspension von 2-Ethoxy-pyridin-3-carbonsäure (16.4 g, 98 mmol), und Cesiumcarbonat (32 g, 98 mmol) in N,N-Dimethylformamid (240 ml) wurde bei Raumtemperatur zwei Stunden gerührt. Ethyljodid (7.85 ml, 98 mmol) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch für weitere 24 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand zwischen wässriger Natriumcarbonat Lösung (100 ml) und Ethylacetat (100 ml) verteilt. Die Phasen wurden voneinander getrennt und die wässrige Schicht mit Ethylacetat (2×100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Lösungen wurden mit Salzlösung, gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft um 18 g des Ethylesters als fahlgelbes Öl zu erhalten.

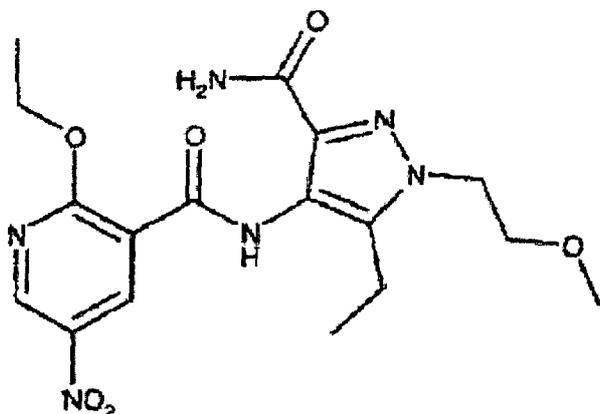
Ammoniumnitrat (5.36 g, 66 mmol) wurde portionsweise zu einer eisgekühlten Lösung des Öls (4.66 g, 22.3 mmol) in Trifluoressigsäure-anhydrid (50 ml) gegeben und die Reaktion 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde vorsichtig in Eiswasser (200 ml) gegossen und die erhaltene Suspension noch eine Stunde gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und unter Abnutschen getrocknet, um 3,29 g des Nitroesters als Feststoff zu erhalten.

Eine wässrige Lösung von Natriumhydroxid (4 ml, 5N, 20 mmol) wurde tropfenweise zu einer Lösung des Feststoffs (5,1 g, 20 mmol) in Ethanol (100 ml) gegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 18 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde untervermindertem Druck konzentriert, der Rückstand in Wasser suspendiert (50 ml) und mit Salzsäure auf pH 3 sauer gestellt. Diese wässrige Lösung wurde mit Ethylacetat (3 × 100 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Schichten mit Salzlösung (100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft um einen beigefarbenen Feststoff zu erhalten. Das Rohprodukt wurde aus Ethylacetat/Hexan umkristallisiert um 3,32 g der Titelverbindung als beigefarbene Kristalle zu erhalten.

<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)δ: 1.55 (3H, t), 4.78 (2H, q), 9.17 (1H, s), 9.23 (1H, s)

## Präparat 80

4-(2-Ethoxy-5-nitropyridin-3-yl carboxamido)-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)pyrazol-5-carboxamid



**[0342]** Ein Gemisch der Säure von Präparat 79 (4.46 g, 21.0 mmol), dem Pyrazol von Präparat 9 (4.15 g, 19.6 mmol), 1-Hydroxybenztriazolhydrat (3.51 g, 26.0 mmol), 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (4.98 g, 26.0 mmol) und N-Ethyl-diisopropylamin (10.38 ml, 60.0 mmol) in Dichlormethan (110 ml) wurde bei Raumtemperatur 18 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Dichlormethan (100 ml) verdünnt, dann nacheinander mit Wasser (70 ml), 10% iger wässriger Natriumbicarbonatlösung (70 ml) und einer Salzlösung (70 ml) gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck eingeeengt. Der zurückbleibende gelbe Feststoff wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Dichlormethan : Methanol (95:5) als Elutionsmittel gereinigt. Das Produkt wurde aus Ethylacetat umkristallisiert, um 3,96 g der Titelverbindung als fahlgelben kristallinen Feststoff zu erhalten.

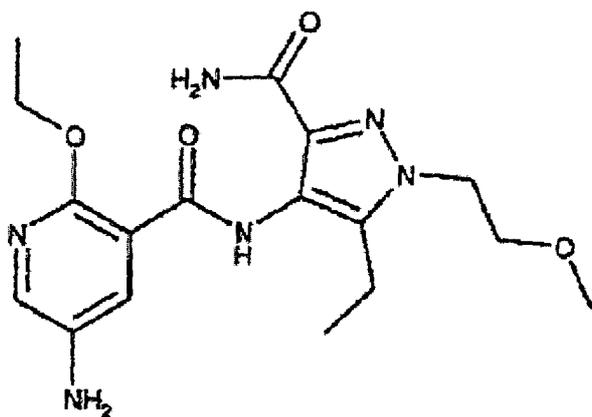
$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) $\delta$ : 1.21 (3H, t), 1.59 (3H, t), 2.94 (2H, q), 3.35 (3H, s), 3.80 (2H, t), 4.27 (2H, t), 4.83 (2H, q), 5.29 (1H, br s), 6.62 (1H, br s), 9.15 (1H, d), 9.32 (1H, d), 10.51 (1H, brs).

LRMS : m/z 407.5 ( $\text{MH}^+$ )

Anal. gefunden: C, 50.21; H, 5.39; N, 20.66.  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_6$ ; Soll: C, 50.24; H, 5.46; N, 20.68%.

## Präparat 81

4-(5-Amino-2-ethoxypyridin-3-yl carboxamido)-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)pyrazol-5-carboxamid



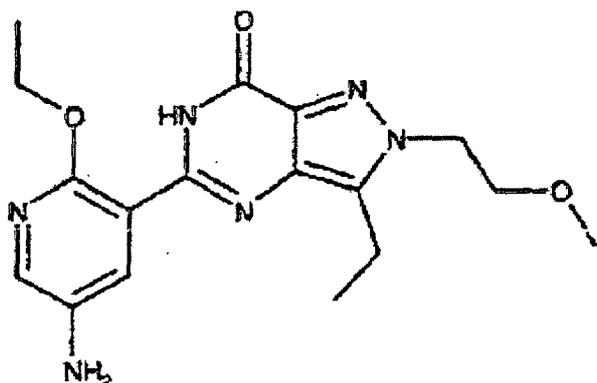
**[0343]** Ein Gemisch der Nitroverbindung von Präparat 80 (3.86 g, 9.50 mmol), und 10% Palladium auf Holzkohle (200 mg) in Dichlormethan (75 ml) und Ethanol (25 ml) wurde bei 50 psi und Zimmertemperatur zwei Stunden hydriert. Das Gemisch wurde mit Dichlormethan verdünnt und dann durch Solkafloc<sup>®</sup> filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck abgedampft, um 3,63 g der Titelverbindung zu ergeben.

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz) $\delta$ : 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 ( $\text{MH}^+$ )

## Präparat 82

5-(5-Amino-2-ethoxy-pyridin-3-yl)-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)pyrazol-2.6-dihydro-7H-pyrazol[4.3-d]pyrimidinon



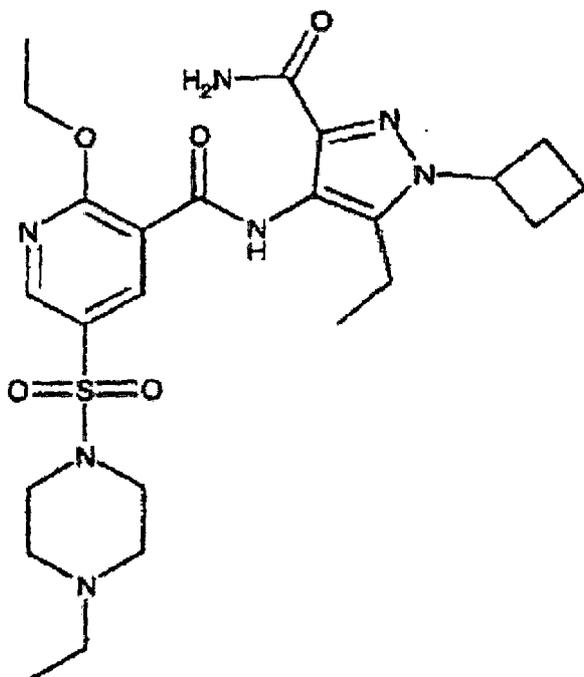
**[0344]** Ein Gemisch des Amins von Präparat 81 (2.53 g, 6.72 mmol), und Kalium-bis(trimethylsilyl)amid (5.56 g, 27.9 mmol) in Ethanol (50 ml) wurde in einem Druckgefäß 8 Stunden auf 120°C erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeeengt, und der Rückstand durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung eines Elutionsgradienten von Ethylacetat:Ethanol (100:0 bis 96: 4) gereinigt, um 1,96 g der Titelverbindung zu gewinnen.

<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 (2N, t), 4.55 (2H, q), 7.77 (1H, d), 8.18 (1H, d), 11.03 (1H, br s).

LRMS : m/z 359.1 (MH<sup>+</sup>)

## Präparat 83

2-Cyclobutyl-4-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-ylcarboxamido]-3-ethylpyrazol-5-carboxamid

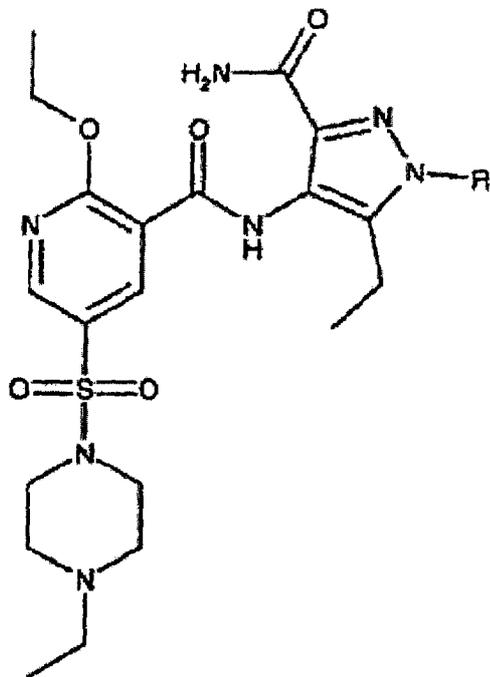


**[0345]** Cesiumcarbonat (2.7 g, 8.31 mmol) wurde zu einer Lösung der Verbindung von Präparat 34 (1.8 g, 3.76 mmol) in N,N-Dimethylformamid (40 ml) und danach, Cyclobutylbromid (388 µl, 4.13 mmol) gegeben und das Reaktionsgemisch bei 60°C drei Tage gerührt. Die abgekühlte Lösung wurde zwischen Ethylacetat und einer Lösung von Natriumbicarbonat verteilt und die Schichten voneinander getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3×) extrahiert; die vereinigten organischen Lösungen wurden dann über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der zurückbleibende gelbe Feststoff wurde mit Ether verrieben, um 762 mg der Titelverbindung als blassgelbes Pulver zu gewinnen.

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) $\delta$ : 1.00 (3H, t), 1.20 (3H, t), 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), 4.7 (3H, m), 5.24 (1H, br s), 6.75 (1H, br s), 8.62 (1H, s), 8.81 (1H, s), 10.50 (1H, s)

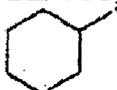
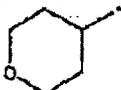
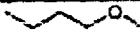
Präparate 84 bis 88

[0346] Die Verbindungen der folgenden allgemeinen Struktur:



wurden aus der Verbindung von Präparat 34 und einem geeigneten Alkylierungsmittel unter Anwendung eines ähnlichen Herstellungsverfahrens wie für Präparat 83 beschrieben hergestellt.

Prep. No.	R	ALKYLIERUNGSMITTEL	AUSB. (%)	DATEN
84		BROMID	54	$^1\text{Hnmr}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) $\delta$ : 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

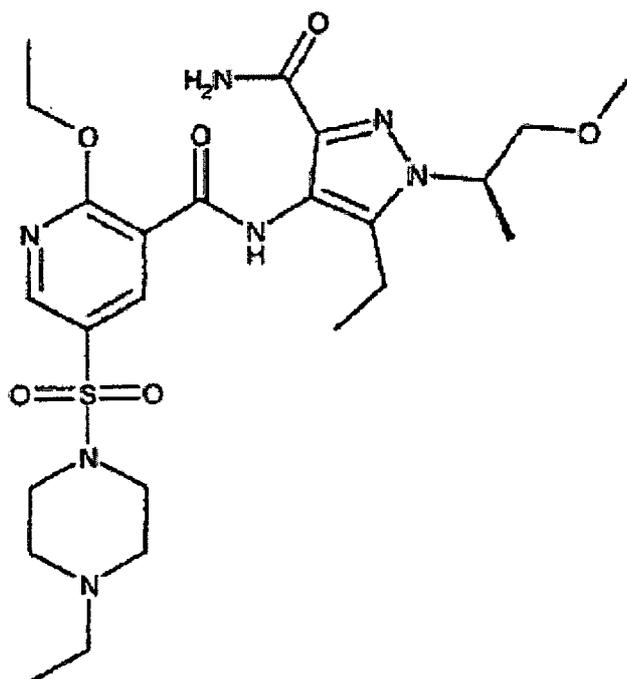
85		TOSYLAT	52	(MH <sup>+</sup> ) <sup>1</sup> Hnmr (CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 1.02 (3H, t), 1.15-1.38 (6H, m), 1.58-1.72 (6H, m), 2.37-2.57 (7H, m), 2.94 (2H, m), 3.16 (4H, m), 4.00 (2H, d), 4.78 (2H, q), 5.20 (1H, br s), 6.64 (1H, br s), 8.64 (1H, s), 8.83 (1H, s), 10.54 (1H, s). LRMS : m/z 561.8 (M <sup>+</sup> )
86 <sup>1</sup>		MESYLAT	25	<sup>1</sup> Hnmr (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 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) δ: 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) δ: 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> )
--	--	--	--	-----------------------------------

1 = Produkt gereinigt durch Säulenchromatografie unter Elution mit Dichlormethan:Methanol (97:3).

## Präparat 89

4-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-ylcarboxamido]-3-ethyl-2-[(1R)-1-methyl-2-methoxyethyl]pyrazol-5-carboxamid



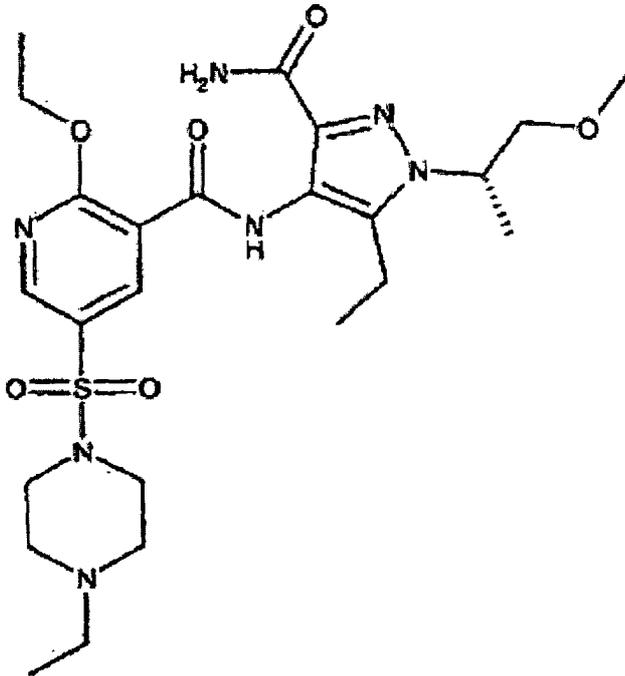
[0347] Cesiumcarbonat (3,00 g, 9.20 mmol) wurde zu einer Lösung der Verbindung von Präparat 34 (2.0 g, 4.17 mmol) in N,N-Dimethylformamid (30 ml) gegeben und das Gemisch 30 Minuten gerührt. Das Mesylat von Präparat 78 (0,77 g, 4,58 mmol) wurde zugegeben und die Reaktion 8 Stunden bei 60°C gerührt. Die abgekühlte Mischung wurde zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt und der pH – Wert unter Verwendung von festem Kohlendioxid auf 8 eingestellt. Die Schichten wurden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (2×) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung eines Elutionsgradienten von Ethanol : Dichlormethan (1:99 bis 8:92) gereinigt um 300 mg der Titelverbindung zu gewinnen.

<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)δ: 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 (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>)

## Präparat 90

4-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-yl sulfonyl)pyridin-3-ylcarboxamido]-3-ethyl-2-[(1S)-1-methyl-2-methoxyethyl]pyrazol-5-carboxamid



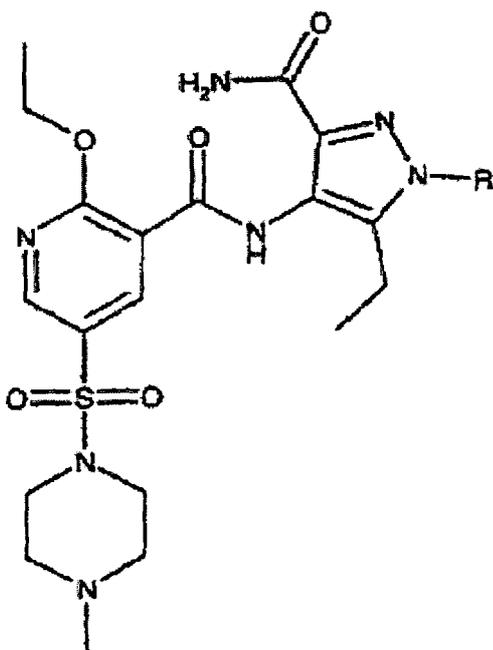
**[0348]** Die Titelverbindung wurde als Öl in 52%iger Ausbeute aus der Verbindung von Präparat 34 und dem Mesylat von Präparat 77, nach dem Verfahren, welches in Präparat 89 beschrieben ist, erhalten.

<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)δ: 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), 6.66 (1H, br s), 8.63 (1H, d), 8.82 (1H, d), 10.48 (1H, s).

LRMS : m/z 552.4 (MH<sup>+</sup>)

## Präparate 91 bis 94

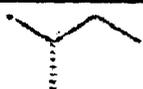
**[0349]** Die Verbindungen der folgenden allgemeinen Struktur:



wurden aus der Verbindung des Präparats 35 und den entsprechenden Alkylierungsmitteln unter Anwendung

eines ähnlichen Verfahrens, wie in Präparat 83 beschrieben, hergestellt.

Prep. No.	R	ALKYLIERUNGSMITTEL	AUSB. (%)	DATEN
91		BROMID	34	$^1\text{Hnmr}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) $\delta$ : 0.95 (3H, t), 1.20 (3H, t), 1.40 (2H, m), 1.60 (3H, t), 1.86 (2H, m), 2.25 (3H, 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	$^1\text{Hnmr}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) $\delta$ : 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> )

1= gereinigt durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Dichlormethan: Methanol (100:0 bis 98:2).

## PRÄPARAT 95

2-Ethoxy-5-(4-ethyl-1-piperazinyl)sulfonylnicotinsäure

(a) 2-Hydroxy-5-sulfonicotinsäure

**[0350]** 2-Hydroxynicotinsäure (27 kg, 194.2 mol) wurde bei 50°C im Verlauf einer Stunde portionsweise zu 30% igem Oleum (58.1 kg) gegeben. Hieraus ergab sich eine exotherme Reaktion bis 82°C. Das Reaktionsgemisch wurde weiter auf 140°C erhitzt. Nach Einhaltung dieser Temperatur über einen Zeitraum von 12 Stunden wurde der Reaktorinhalt auf 15 °C abgekühlt und abfiltriert. Der Filterkuchen wurde dann auf Raumtemperatur gebracht, in Aceton (33 kg) wieder aufgeschlemmt, abfiltriert und getrocknet um die Titelverbindung (35.3 kg, 83%) als weißen Feststoff zu erhalten. Zers.p: 273°C.

δ (DMSO<sub>d6</sub>): 7.93 (1H, d), 8.42 (1H, d).

m/z (Gefunden: 220 [M+H]<sup>+</sup>, 100%. C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>NO<sub>6</sub>S Soll: 220.17).

## (b) Ethyl 2-hydroxy-5-sulfonicotinoat

**[0351]** 2-Hydroxy-5-sulfonicotinsäure (500g, 2.28 mol) wurde unter Rühren und Erhitzen auf 80°C in Ethanol (2.5 l) gelöst. Nach 30 Minuten wurden 0,5 l des Lösungsmittels abdestilliert, durch frisches Ethanol (0,5 l) ersetzt und die Temperatur wieder auf 80°C gebracht. Nach weiteren 60 Minuten wurde 1 l des Lösungsmittels abdestilliert und durch frisches Ethanol (1 l) ersetzt und die Temperatur wiederum auf 80 °C gebracht. Nach weiteren 60 Minuten wurde 1 l des Lösungsmittels abdestilliert, das Reaktionsgemisch auf 22 °C abgekühlt und 16 Stunden gerührt. Das ausgefallene Produkt wurde abfiltriert, mit Ethanol (0,5 l) gewaschen und bei 50°C im Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung (416 g, 74%) als weißen Feststoff zu gewinnen.

Zers. p: 237°C.

$\delta$  (DMSO<sub>d6</sub>): 1.25 (3H, t), 4.19 (2H,q), 7.66 (1H, d), 8.13 (1H, d).

m/z (gefunden:248 [M+H]<sup>+</sup>, 100%. C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>6</sub>S, Soll: 248.22).

## (c) Ethyl-2-chlor-5-chlor-sulfonicotinoat

**[0352]** Ethyl-2-hydroxy-5-sulfonicotinoat (24.7 g, 0.1 mol) wurde in Thionylchlorid (238 g, 2.0 mol) und Dimethylformamid (1.0 ml) unter Rühren aufgeschlemmt. Das Reaktionsgemisch wurde dann unter Rückfluss zweieinhalb Stunden erhitzt. Die Hauptmenge des Thionylchlorids wurde im Vakuum entfernt und das restliche Thionylchlorid über eine azeotrope Destillation mit Toluol abgetrennt, um die rohe Titelverbindung (30.7g, 108%) als gelbes Öl zu erhalten.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1.46 (3H, t), 4.50 (2H, q), 8.72 (1H, d), 9.09 (1H, d).

Dieses Produkt wurde direkt im nächsten Schritt eingesetzt.

## (d) Ethyl 2-chlor-5-(4-ethyl-1-piperazinylsulfonyl)nicotinoat

**[0353]** Rohes Ethyl-2-chlor-5-chlorsulfonicotinoat (30.7 g, 0.1 mol geschätzt) wurde unter Rühren in Ethylacetat (150 ml) gelöst und dann eisgekühlt. Hierzu wurde im Verlauf von 30 Minuten vorsichtig eine Lösung N-Ethylpiperazin (11.4 g, 0.1 mol) und Triethylamin (22.5 g, 0.22 mol) in Ethylacetat (50 ml) gegeben und dabei eine innere Temperatur von weniger als 10 °C eingehalten. Nach vollständiger Zugabe wurde das Reaktionsgemisch auf 22 °C aufwärmen gelassen und dabei eine Stunde gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und das zurückbleibende Filtrat unter Vakuum eingeengt um 37.1 g (103%) der rohen Titelverbindung in Form einer rohen, gelben, gummiartigen Substanz zu erhalten.

$\delta$  (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 (gefunden:362 [M+H]<sup>+</sup>, 100%. C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S, Soll: 362.85).

## (e) Ethyl 2-ethoxy-5-(4-ethyl-1-piperazinylsulfonyl)nicotinoat

**[0354]** Eine Lösung von Ethyl-2-chlor-5-(4-ethyl-1-piperazinylsulfonyl)nicotinoat (36.1 g, 0.1 mol) in Ethanol (180 ml) wurde unter Rühren auf 10°C gekühlt. Natrium-ethoxid (10.2 g, 0.15 mol) wurde portionsweise zugegeben, wobei die Temperatur unterhalb von 20 °C gehalten wurde. Das Reaktionsgemisch wurde dann 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und Wasser (180 ml) zum Filtrat hinzugegeben. Das Filtrat wurde dann eine Stunde auf 40°C erhitzt. Das Ethanol (180 ml) wurde dann unter Normaldruck abdestilliert und die verbleibende wässrige Lösung auf Umgebungstemperatur abkühlen gelassen. Das ausgefallene Produkt wurde dann abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 50 °C getrocknet, um die Titelverbindung (12,6 g, 34%) als hellbraunen Feststoff zu gewinnen.

Fp.: 66–68 °C

$\delta$  (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 (gefunden:372 [M+Hf], 100%. C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S; Soll: 372.46).

## (f) 2-Ethoxy-5-(4-ethyl-1-piperazinylsulfonyl)nicotinsäure

**[0355]** Ethyl-2-ethoxy-5-(4-ethyl-1-piperazinylsulfonyl)nicotinoat (10.2 g, 0.0275 mol) wurde in Toluol (50 ml) gelöst und eine Lösung von Natriumhydroxid (1.1 g, 0.0275 mol) in Wasser (20 ml) zugegeben. Dieses Zweiphasengemisch wurde dann über Nacht bei Umgebungstemperatur heftig gerührt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und durch Zugabe von konzentrierter Salzsäure auf pH=5.6 eingestellt. Das ausgefallene Produkt wurde unter Eiskühlung 15 Minuten aufgeschlemmt, filtriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 50°C getrocknet, um die Titelverbindung als weißlichen Feststoff zu erhalten; Fp.: 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).

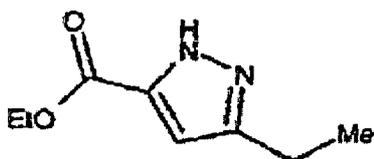
m/z (gefunden:344 [M+H]<sup>+</sup>, 100%. C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S; Soll: 344.38).

Dieser Schritt 95(f) ist bereits in Präparat 23 von PCT/IB 99/00519 (welche hier als Referenz eingeführt wird) beschrieben, und die erzielte Ausbeute beträgt 88 %.

## Präparat 96

N-[3-Carbamoyl-5-ethyl-1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-ethoxy-5-(4-ethyl-1-piperazinylsulfonyl) nicotinamid.

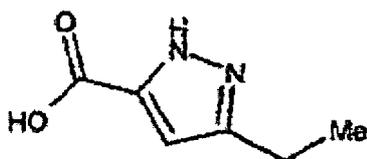
## (a) Ethyl-3-ethyl-1H-pyrazol-5-carboxylat



**[0356]** Zu einer gerührten Lösung von 2,2-Dimethoxybutan (10 g, 84.7 mMol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) wurde unter Stickstoffatmosphäre bei 0°C Pyridin (13.7 ml, 169.5 mmol) zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0°C belassen und eine Lösung von Trichloracetylchlorid (18.9 ml, 169.5 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 ml) im Verlauf einer Stunde unter konstantem Rühren zugefügt. Die gelb-orange Lösung beginnt bei fortschreitender Reaktion einen weißen Niederschlag auszuscheiden. Dem Reaktionsgemisch wurde Gelegenheit gegeben, sich über 20 Stunden auf Raumtemperatur zu erwärmen. Das Reaktionsgemisch wurde in Ethanol (150 ml) verdünnt und wieder auf 0°C abgekühlt, bevor dies während 30 Minuten mit Hydrazinhydrat (8.2 ml, 169.5 mmol) in ethanolischer Lösung (35 ml) behandelt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde auf 50°C erhitzt und das Lösungsmittel bei Atmosphärendruck abdestilliert. Die Temperatur wurde solange erhöht bis die Kopftemperatur 78°C erreicht hatte. Der Rückfluss wurde weitere zwei Stunden aufrechterhalten, bevor das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (250 ml) verdünnt und das Ethanol durch Abdampfen bei vermindertem Druck entfernt. Das resultierende Gemisch wurde mit CN<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 200 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und bei vermindertem Druck abgedampft, um 12,05 g (85%) der Titelverbindung als braunes Öl zu gewinnen.

<sup>1</sup>H 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>; Soll: 168.2.

## (b) Ethyl-3-ethyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure



**[0357]** Wässrige Natronlauge (10M; 100 ml, 1.0 mol) wurde tropfenweise zu einer gerührten Suspension der Titelverbindung von Präparat 96(a) (66,0 g, 0,39 mol) in Methanol gegeben und die resultierende Lösung unter Rückfluss vier Stunden erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck auf ca. 200 ml eingeeengt, mit Wasser (200 ml) verdünnt und dieses Gemisch mit Toluol (3×100 ml) gewaschen. Die erhaltene wässrige Phase wurde mit konzentrierter Salzsäure auf pH 4 gestellt und das erhaltene weiße Präzipitat zur Trockene abgenutscht, um 34,1 g der Titelverbindung zu gewinnen.

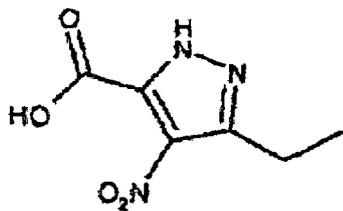
δ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.13 (3H, t), 2.56 (2H, q), 6.42 (1H, s).

## (c) 4-Nitro-3-n-propyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure

**[0358]** Rauchende Schwefelsäure (17.8 ml) wurde tropfenweise zu gerührter eisgekühlter Salpetersäure (16.0 ml) gegeben und die erhaltene Lösung auf 50°C erwärmt. Dann wurde während 30 Minuten unter Einhaltung einer Reaktionstemperatur unterhalb von 60°C 3-n-Propyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure (Chem. Pharm. Bull., 1984, 32, 1568; 16.4 g, 0.106 mol) portionsweise zugegeben. Die erhaltene Lösung wurde 18 Stunden auf 60 °C erhitzt, abkühlen gelassen und dann auf Eis gegossen. Der weiße Niederschlag wurde gesammelt, mit Wasser gewaschen und abgenutscht, um die Titelverbindung (15.4 g), Fp. 170–172°C, zu erhalten. Gefunden: C, 42.35; H, 4.56; N, 21.07. C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>; Soll: C, 42.21; H, 4.55; N, 21.10%.

$\delta$  (DMSO<sub>d6</sub>): 0.90 (3H, t), 1.64 (2H, m), 2.83 (2H, m), 14.00 (1H, s).

(d) 3-Ethyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-carbonsäure



**[0359]** Die Verbindung wurde aus der Titelverbindung von Präparat 96(b) in analoger Weise wie beim Verfahren des Präparats 96(c), als brauner Feststoff (64%) erhalten.

$\delta$  (DMSO<sub>d6</sub>): 1.18 (3H, t), 2.84 (2H, m), 13.72 (1H, s).

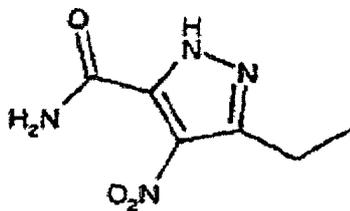
(e) 4-Nitro-3-n-propyl-1H-pyrazol-5-carboxamid

**[0360]** Eine Lösung der Titelverbindung von Präparat 96(c) (15.4 g, 0.077 mol) in Thionylchlorid (75 ml) wurde unter Rückfluss 3 Stunden erhitzt und dann das abgekühlte Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wurde mit Tetrahydrofuran (2 × 50 ml) einer azeotropen Destillation unterworfen und anschließend in Tetrahydrofuran (50 ml) suspendiert. Die gerührte eisgekühlte Suspension wurde dann 1 Stunde mit gasförmigem Ammoniak behandelt. Wasser (50 ml) wurde zugegeben und das resultierende Gemisch unter vermindertem Druck abgedampft, um einen Feststoff zu ergeben, der nach Verreiben mit Wasser und Trocknen durch Abnutschen 14.3 g der Titelverbindung ergab. Fp. 197–199°C. Gefunden: C, 42.35; H, 5.07; N, 28.38. C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

Soll: C, 42.42; H, 5.09; N, 28.27%.

$\delta$  (DMSO<sub>d6</sub>): 0.90 (3H, t), 1.68 (2H, m), 2.86 (2H, t), 7.68 (1H, s), 8.00 (1H, s).

(f) 3-Ethyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-carboxamid

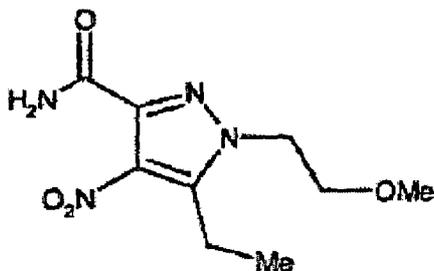


**[0361]** Die Verbindung wurde aus der Titelverbindung von Präparat 96(d) in Analogie zu Präparat 96(e) als weißer Feststoff (90%) erhalten.

$\delta$  (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>.

(g)(i) 5-Ethyl-1-(2-methoxyethyl)-4-nitro-1H-pyrazol-3-carboxamid.



**[0362]** Ein Gemisch von 3-Ethyl-4-nitro-7H-pyrazol-5-carboxamid (2.5 kg, 13.6 Mol), Natrium carbonat (1.8 kg, 17.0 Mol) und 2-Bromethyl-methylether (1.98 kg, 14.2 Mol) in THF (22.5 l) und Wasser (2.5 l) wurde unter Rückfluss erhitzt und 20 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (67.5 l) und Wasser (22.5 l) zugegeben. Die resultierenden organischen und wässrigen Schichten wurden voneinander getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (22.5 l) extrahiert und die vereinigten organischen Lösungen unter Atmosphärendruck abdestilliert und durch Ethylacetat (33 l) ersetzt, um ein endgülti-

ges Volumen von 17 Litern zu erhalten. Das gekühlte Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur zwei Stunden granuliert, abfiltriert und mit Ethylacetat gewaschen (2,5 l). Dies ergab 5-Ethyl-1-(2-methoxyethyl)-4-nitro-1H-pyrazol-3-carboxamid als weißen kristallinen Feststoff, 2,10 kg, 57%, Fp. 140°C.

Gefunden: C, 44.46; H, 5.79; N, 23.01.  $C_9H_{14}N_4O_4$  Soll: C, 44.63; H, 5.79; N, 23.14%.

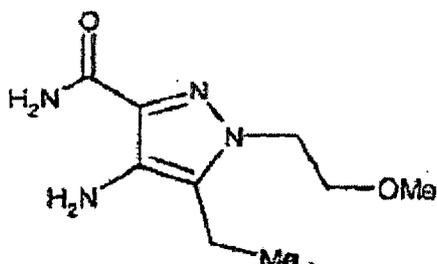
$\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1.18 (3H, t), 2.98 (2H, q), 3.22 (3H, s), 3.77 (2H, t), 4.28 (2H, q), 6.03 (1H, s), 7.36 (1H, s).

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

(g)(ii) 5-Ethyl-(2-methoxyethyl)-4-nitro-1H-pyrazol-3-carboxamid.

**[0363]** Ein Gemisch von 3-Ethyl-4-nitro-7H-pyrazol-5-carboxamid (25 g, 0.136 Mol), Natriumcarbonat (18 g, 0.17 Mol) und Natriumjodid (20.4 g, 0.136 Mol) wurde in Ethyl-methyl-keton (125 ml) bei Raumtemperatur suspendiert. 2-Bromethylmethylether (12.8 ml, 0.142 Mol) wurde zugegeben und das Gemisch auf Rückflusstemperatur erhitzt und 70 Stunden gerührt. Dann wurde das Gemisch auf Raumtemperatur gekühlt und Wasser (250 ml) zugegeben. Die erhaltene Aufschlemmung wurde auf Rückflusstemperatur erhitzt und auf dieser Temperatur eine halbe Stunde gehalten, bevor sie wieder auf Raumtemperatur abgekühlt wurde. Das erhaltene Präzipitat wurde bei Raumtemperatur drei Stunden granuliert, filtriert und im Vakuum getrocknet, um 24.3 g (74%) 5-Ethyl-(2-methoxyethyl)-4-nitro-1H-pyrazol-3-carboxamid als gelben kristallinen Feststoff zu ergeben. Die Daten entsprechen Beispiel (g)(i).

(h) 4-Amino-5-ethyl-1-[2-methoxyethyl]-1H-pyrazol-3-carboxamid.



**[0364]** Ein Gemisch von 5-Ethyl-1-(2-methoxyethyl)-4-nitro-1H-pyrazol-3-carboxamid (20 g, 82.6 mmol) und 5% Pd/C (1 g) in Methanol (200 ml) wurde in einem Druckgefäß unter einem Druck von 50 psi bei 25°C 15 Stunden gerührt. Nach beendete Reaktion wurde das Gemisch durch Arbocel filtriert und der Filterkuchen mit Methanol gewaschen. Die methanolische Lösung wurde unter Atmosphärendruck abdestilliert und bis zu einem Endvolumen von 100 ml durch Ethylacetat ersetzt. Das gekühlte Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur zwei Stunden granuliert, abfiltriert und mit Ethylacetat (20 ml) gewaschen, um 15 g (88%) 4-Amino-5-ethyl-1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-3-carboxamid als weißen kristallinen Feststoff zu ergeben.

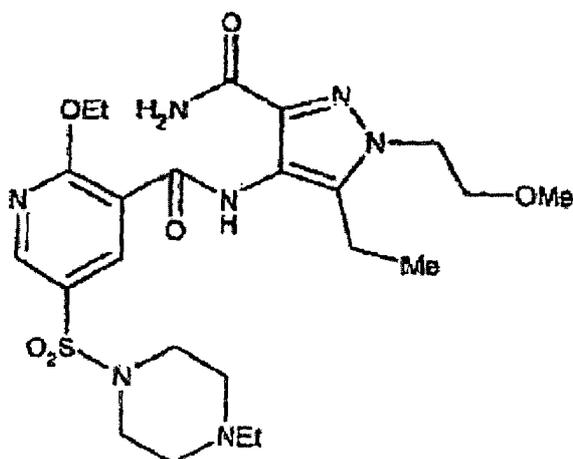
Fp. = 131 °C.

Gefunden: C, 50.75; H, 7.62; N, 26.38.  $C_9H_{16}N_4O_2$ ; Soll: C, 50.94; H, 7.55; N, 26.42%.

$\delta$ (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>

(i) N-[3-Carbamoyl-5-ethyl]-1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-ethoxy-5-(4-ethyl-1-piperazinyl sulfonyl) nicotinamid.



**[0365]** 2-Ethoxy-5-(4-ethyl-1-piperazinylsulfonyl)nicotinsäure (2.31 kg, 6.73 Mol) wurde in Ethylacetat (16.2 l) suspendiert und 1,1-Carbonyldiimidazol (1.09 kg, 6.73 Mol) bei Raumtemperatur zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 45°C 40 Minuten erhitzt und dann die Reaktion weitere 40 Minuten am Rückfluss gehalten. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde 4-Amino-5-ethyl-1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-3-carboxamid (1.5 kg, 7.06 Mol) zu der gekühlten Mischung gegeben und das Reaktionsgemisch weitere 15 Stunden am Rückfluss gehalten und gerührt. Das Gemisch wurde gekühlt, und abfiltriert und der Filterkuchen mit 90% Wasser/10% Ethylacetat, (2 ml/g) gewaschen, um 3.16 kg, (88%), N-[3-Carbamoyl-5-ethyl-1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-ethoxy-5-(4-ethyl-1-piperazinylsulfonyl)nicotinamid als weißlichen kristallinen Feststoff zu erhalten.

Fp. = 156°C.

Gefunden: C, 51.33; H, 6.56; N, 18.36.  $C_{23}N_{35}N_7O_6S$ ; Soll: C, 51.40; H, 6.53; N, 18.25%.

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 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)<sup>+</sup>

**[0366]** Zusätzlich können gemäß der Erfindung die Zwischenprodukte (XIV) und (XB) (wie in Schema 2 und 3 dargestellt) aus im Handel erhältlichen Ausgangsstoffen (2-Hydroxy nicotinsäure) in besserer Ausbeute als bei der entsprechenden Reaktionsfolge gemäß PCT/IB 99/00519 erhalten werden. Z. B. kann die Verbindung (XIV) (bei der Q und W OEt bedeuten) gemäß Präparat 18 der PCT/IB 99/00519 (d.h. durch die Reaktionssequenz von Preparation 1,3,5,7 und 18) in einer Ausbeute von 14.5% erhalten werden, wohingegen dieselbe Verbindung gemäß der vorliegenden Erfindung (vgl. Präparat: 95) in einer Ausbeute von 23% erhalten wird. In noch bevorzugter Weise kann der gesamte Teil der Reaktionsfolge für die Bildung der Verbindungen (XIV) und (XB) gemäß der Erfindung komprimiert und zusammengefasst werden, um eine sogar noch bessere Ausbeute zu erzielen. Folglich können die Verbindungen (XB) (in der X OEt bedeutet) in einer Ausbeute von 35% hergestellt werden (vgl. hier Präparat 95).

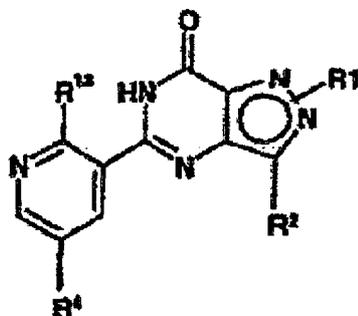
**[0367]** Darüber hinaus ist der Reaktionsablauf der vorliegenden Erfindung sicherer und in der Ausführung billiger und umfasst im Fall der zusammengefassten Prozessführung auch weniger Reaktionsschritte (und damit Verfahrenszeit).

**[0368]** Es kann als gegeben vorausgesetzt werden, dass die Bildung der Verbindungen von Formel (XB) und (XIV) aus (XV) jeweils eine unabhängige Erfindung darstellt, wobei diese, wie hier beschrieben, bevorzugt aus 2-Hydroxy-nicotinsäure hergestellt werden. Entsprechend stellen alle einzelnen Schritte (und die komprimierten Schritte in Schema 2 und 3) unabhängige Erfindungen dar, obwohl in einem bevorzugten Aspekt die Verbindungen der Formel (I), (IA) und (IB) gemäß dem Schema 2 und 3 aus Nicotinsäure hergestellt werden.

**[0369]** Deshalb wird in einem weiteren Aspekt dieser Erfindung eine Verbindung der Formel (XVII) durch Reaktion von 2-Hydroxynicotinsäure oder einem ihrer Salze in Gegenwart von der SO<sub>3</sub> in einem Lösungsmittel hergestellt.

## Patentansprüche

1. Eine Verbindung der Formel (I):



(I)

oder eines seiner pharmazeutisch oder veterinär annehmbaren Salze oder eines seiner pharmazeutisch oder veterinär annehmbaren Solvate,  
wobei R<sup>1</sup> C<sub>1</sub> bis C<sub>6</sub> Alkyl oder C<sub>3</sub> bis C<sub>6</sub> Alkenyl, C<sub>3</sub> bis C<sub>6</sub> Cycloalkyl oder C<sub>4</sub> bis C<sub>6</sub> Cycloalkenyl bedeutet, worin besagte Alkylgruppe verzweigt oder geradkettig sein kann, und wobei

wenn R<sup>1</sup> C<sub>1</sub> bis C<sub>3</sub> Alkyl ist, besagte Alkylgruppe substituiert ist durch;  
und wobei, wenn R<sup>1</sup> Ca bis C<sub>6</sub> Alkyl, C<sub>3</sub> bis C<sub>6</sub> Alkenyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> Cycloalkyl ist, besagtes Alkyl, Alkenyl oder Cycloalkyl optional substituiert ist durch; einen oder mehrere Substituenten, die ausgewählt sind aus:

Hydroxy;

C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkoxy

C<sub>3</sub> bis C<sub>6</sub> Cycloalkyl;

Phenyl, substituiert mit einem oder mehr Substituenten, ausgewählt aus C<sub>1</sub> bis C<sub>3</sub> Alkyl, C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkoxy, C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Haloalkyl, C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Haloalkoxy, Halo, CN, NO<sub>2</sub>, NHR<sup>11</sup>, NHCOR<sup>12</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>11</sup>, COR<sup>11</sup>, oder CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, wobei besagte Haloalkyl und Haloalkoxygruppen ein oder mehr Haloatome enthalten; NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> oder NR<sup>7</sup>COR<sup>11</sup>, wobei R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkyl oder C<sub>3</sub> bis C<sub>4</sub> Alkenyl, CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> oder SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> und wobei besagte Alkyl oder Alkenylgruppen optional durch C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Haloalkyl oder C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Haloalkoxy substituiert sind;

HET<sup>1</sup>;

Het<sup>2</sup> oder Het<sup>3</sup>;

oder R<sup>1</sup> ist Het<sup>4</sup> oder Phenyl, wobei besagte Phenylgruppe optional durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkyl, C<sub>3</sub> bis C<sub>4</sub> Alkenyl, C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkoxy, Halo, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NHR<sup>11</sup>, NHCOR<sup>12</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>11</sup>, COR<sup>12</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup> substituiert ist;

R<sup>2</sup> ist C<sub>1</sub> bis C<sub>6</sub> Alkyl, C<sub>3</sub> bis C<sub>6</sub> Alkenyl, oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(C<sub>3</sub> bis C<sub>6</sub> Cycloalkyl), wobei n 0, 1 oder 2 ist

R<sup>13</sup> ist OR<sup>3</sup> oder NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

R<sup>3</sup> ist C<sub>1</sub> bis C<sub>6</sub> Alkyl, optional substituiert mit einem oder zwei Substituenten, ausgewählt aus C<sub>3</sub> bis C<sub>5</sub> Cycloalkyl, Hydroxy, C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkoxy, Benzyloxy, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, Phenyl, Het<sup>1</sup>, Het<sup>2</sup>, Het<sup>3</sup> oder Het<sup>4</sup>, wobei C<sub>1</sub> bis C<sub>6</sub> Alkyl und C<sub>1</sub> bis Ca Alkoxygruppen optional durch Haloalkyl wie CF<sub>3</sub> endsubstituiert sein können und wobei die C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> Cycloalkylgruppe optional durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkyl, Hydroxy, oder Halo substituiert sein kann;

C<sub>3</sub> bis C<sub>6</sub> Cycloalkyl; Het<sup>1</sup>, Het<sup>2</sup>, Het<sup>3</sup>, Het<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup> ist eine Piperazin-1-sulfonylgruppe, die einen Substituenten R<sup>10</sup> in der 4-Position der Piperazingruppe aufweist, wobei besagte Piperazinylgruppe optional durch eine oder zwei C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub>-Alkylgruppen substituiert ist und optional in der Form ihres 4-N-Oxids vorliegt;

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> sind unabhängig voneinander ausgewählt aus H, C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkyl, das optional durch C<sub>3</sub> bis C<sub>5</sub> Cycloalkyl oder C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkoxy substituiert ist oder zusammen mit dem Stickstoffatom an welches sie gebunden sind, eine Azetidiny, Pyrrolidiny, Piperidiny oder Morpholinylgruppe bilden;

R<sup>1</sup> und R<sup>8</sup> sind unabhängig voneinander ausgewählt aus H, C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkyl, C<sub>3</sub> bis C<sub>4</sub> Alkenyl, CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> oder SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>;

R<sup>9</sup> ist C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkyl, das optional mit C<sub>1</sub> bis Ca Haloalkyl, C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Haloalkoxy oder Phenyl substituiert ist, wobei besagte Phenylgruppe optional durch einen oder mehrere Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind aus C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkyl, welche optional durch C<sub>1</sub> bis Ca Haloalkyl, C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Haloalkoxy, C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkoxy, Halo, CN, NO<sub>2</sub>, NHR<sup>11</sup>, NHCOR<sup>12</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>11</sup>, COR<sup>11</sup> oder CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup> substituiert sind;

R<sup>10</sup> ist H; C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkyl, das optional mit einem oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Hydroxy, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, Phenyl, das optional mit C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkyl oder C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkoxy; C<sub>3</sub> bis C<sub>1</sub> Alkenyl oder Het<sup>4</sup>, substituiert ist;

R<sup>11</sup> ist H, C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkyl, C<sub>3</sub> bis C<sub>4</sub> Alkenyl, CO(C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkyl) oder C<sub>1</sub> bis Ca Haloalkyl;

R<sup>12</sup> ist C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkyl, C<sub>3</sub> bis C<sub>4</sub> Alkenyl, C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Haloalkyl oder C<sub>1</sub> bis Ca Haloalkoxy;

Het<sup>1</sup> ist eine N-gebundene 4-, 5- oder 6-gliedrige cyclische stickstoffhaltige heterocyclische Gruppe, die optional eine oder mehr weitere Heteroatome, ausgewählt aus S, N oder O, enthält;

Het<sup>2</sup> ist eine C-gebundene 5-gliedrige heterocyclische Gruppe mit einem O, S oder N Heteroatom, die optional ein oder mehrere Heteroatome, ausgewählt aus N, O oder S, enthält;

Het<sup>3</sup> ist eine C-gebundene 6-gliedrige heterocyclische Gruppe mit einem O- oder S-Heteroatom, die optional ein oder mehr Heteroatome ausgewählt aus O, S oder N enthält oder Het<sup>3</sup> ist eine C-gebundene 6-gliedrige heterocyclische Gruppe die drei N Heteroatome enthält;

Het<sup>4</sup> ist eine C-gebundene 4-, 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Gruppe, die ein, zwei oder drei Heteroatome ausgewählt aus S, O, oder N enthält; und

wobei jede beliebige besagter heterocyclischer Gruppen Het<sup>1</sup>, Het<sup>2</sup>, Het<sup>3</sup>, oder Het<sup>4</sup> gesättigt, teil-ungesättigt oder aromatisch sein kann und wobei jede beliebige besagter heterocyclischer Gruppen optional mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkyl, C<sub>3</sub> bis C<sub>4</sub> Alkenyl, C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkoxy, Halo, CF<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, COR<sup>11</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, NHR<sup>11</sup>, NHCOR<sup>12</sup>, substituiert sein kann, und/oder wobei irgendeine besagter heterocyclischer Gruppen benzo-kondensiert ist;

mit der Maßgabe, dass (a) wenn R<sup>1</sup> C<sub>1</sub> bis C<sub>3</sub> Alkyl ist, Het<sup>1</sup> nicht Morpholinyl oder Piperidiny ist und (b) wenn R<sup>1</sup> ein durch Phenyl substituiertes C<sup>1</sup> bis C<sup>3</sup> Alkyl ist, besagte Phenylgruppe nicht durch C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkoxy, CN, Halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, oder C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkyl substituiert ist.

2. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei R<sup>1</sup> C<sub>1</sub> bis C<sub>6</sub> Alkyl oder C<sub>3</sub> bis C<sub>6</sub> Alkenyl ist, wobei besagte

Alkyl- oder Alkenylgruppen verzweigt- oder geradkettig sein können oder  $R^1$   $C_3$  bis  $C_6$  Cycloalkyl oder  $C_4$  bis  $C_6$  Cycloalkenyl ist  
 und wobei, wenn  $R^1$   $C_1$  bis  $C_3$  Alkyl ist, besagte Alkylgruppe substituiert ist durch; und wobei wenn  $R^1$   $C_4$  bis  $C_6$  Alkyl,  $C_3$  bis  $C_6$  Alkenyl,  $C_3$  bis  $C_6$  Cycloalkyl oder  $C_4$  bis  $C_6$  Cycloalkenyl ist, besagte Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl oder Cycloalkenylgruppe optional substituiert ist durch:  
 einen oder mehrere Substituenten, die ausgewählt sind aus:  
 Hydroxy;  
 $C_1$  bis  $C_4$  Alkoxy;  
 $C_3$  bis  $C_4$  Cycloalkyl;  
 Phenyl, substituiert mit einem oder mehreren Substituenten ausgewählt aus  $C_1$  bis  $C_3$  Alkyl,  $C_1$  bis  $C_4$  Alkoxy,  $C_1$  bis  $C_4$  Haloalkoxy, Halo, CN,  $NO_2$ ,  $NHR^{11}$ ,  $NHCOR^{12}$ ,  $NHSO_2R^{12}$ ,  $SO_2R^{12}$ ,  $SO_2NHR^{11}$ ,  $COR^{11}$ , oder  $CO_2R^{11}$ , wobei besagte Haloalkyl und Haloalkoxygruppen ein oder mehr Halogenatome enthalten;  $NR^7R^8$ ,  $CONR^7R^8$  oder  $NR^7COR^{11}$ ;  
 eine  $Het^1$  Gruppe, die eine N-gebundene 4-gliedrige N-haltige heterocyclische Gruppe darstellt;  
 eine  $Het^2$  Gruppe, die eine C-gebundene 5-gliedrige heterocyclische Gruppe mit einem O, S, oder N Heteroatom, die optional ein oder mehr Heteroatome, ausgewählt aus N, O oder S, enthält;  
 eine  $Het^3$  Gruppe, die eine C-gebundene 6-gliedrige heterocyclische Gruppe mit einem O oder S Heteroatom darstellt, die optional ein oder mehr Heteroatome ausgewählt aus O, S oder N oder eine  $Het^3$  Gruppe, die eine C-gebundene 6-gliedrige heterocyclische Gruppe mit drei N Heteroatomen enthält;  
 wobei  $R^1$ ,  $R^8$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  wie oben definiert sind  
 oder  $R^1$  ist eine  $Het^4$  Gruppe, die eine C-gebundene 4- oder 5-gliedrige heterocyclische Gruppe mit einem Heteroatom, ausgewählt aus S, O oder N, darstellt;  
 eine  $Het^4$  Gruppe, die eine C-gebundene 6-gliedrige heterocyclische Gruppe mit ein zwei oder drei Heteroatomen, ausgewählt aus S oder O darstellt;  
 eine  $Het^4$  Gruppe, die eine C-gebundene 6-gliedrige heterocyclische Gruppe mit drei Stickstoff Heteroatomen darstellt; eine  $Het^4$  Gruppe die eine C-gebundene 6-gliedrige heterocyclische Gruppe mit einem oder zwei Stickstoff Heteroatomen darstellt und durch einen oder mehr Substituenten, ausgewählt aus  $C_1$  bis  $C_4$  Alkyl,  $C_1$  bis  $C_4$  Alkoxy,  $CO_2R^{11}$ ,  $SO_2R^{12}$ ,  $COR^{11}$ ,  $NHR^{11}$ , oder  $NHCOR^{12}$  substituiert ist und optional ein weiteres Heteroatom einschließt, das ausgewählt ist aus S, O oder N;  
 wobei beliebige der besagten heterocyclischen Gruppen  $Het^1$ ,  $Het^2$ ,  $Het^3$  oder  $Het^4$  gesättigt, teil-ungesättigt oder, aromatisch ist wie erforderlich und wobei beliebige der besagten heterocyclischen Gruppen optional mit einem oder mehr Substituenten, ausgewählt aus  $C_1$  bis  $C_4$  Alkyl,  $C_3$  bis  $C_4$  Alkenyl,  $C_1$  bis  $C_4$  Alkoxy, Halo,  $CO_2R^{11}$ ,  $SO_2R^{12}$ ,  $COR^{11}$  oder  $NHR^{11}$ , substituiert ist, wobei  $R^{12}$  wie oben definiert ist und/oder wobei eine beliebige besagter heterocyclischer Gruppen benzo-kondensiert ist; oder  $R^1$  ist Phenyl, substituiert durch einen oder mehr Substituenten, ausgewählt aus  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $SO_2R^{12}$  oder  $CO_2R^{12}$ , wobei  $R^{12}$   $C_1$  bis  $C_4$  Alkyl, optional substituiert durch Phenyl,  $C_1$  bis  $Ca$  Haloalkyl oder  $C_1$  bis  $Ca$  Haloalkoxy ist, wobei besagte Haloalkyl- oder Haloalkoxygruppen ein oder mehr Halogenatome enthalten;  
 $R^2$  ist  $C_1$  bis  $C_6$  Alkyl;  
 $R^{13}$  ist  $OR^3$ ;  
 $R^3$  ist  $C_1$  bis  $C_6$  Alkyl, optional substituiert mit einem oder zwei Substituenten, ausgewählt aus  $C_3$  bis  $C_5$  Cycloalkyl, Hydroxy,  $C_1$  bis  $C_4$  Alkoxy, Benzyloxy,  $NR^5R^6$ , Phenyl, Furanyl, Tetrahydrofuranyl, oder Pyridinyl, wobei besagte  $C_1$  bis  $C_6$  Alkyl und  $C_1$  bis  $C_4$  Alkoxygruppen optional durch eine Haloalkylgruppe wie  $CF_3$  endsubstituiert sein können; oder  $R^3$  ist  $C_3$  bis  $C_6$  Cycloalkyl, 1-( $C_1$  bis  $C_4$  Alkyl)-Piperidinyl, Tetrahydrofuranyl oder Tetrahydropyranlyl;  
 $R^4$  ist eine Piperazin-1-yl-sulfonylgruppe mit einem Substituenten  $R^{10}$  in der 4-Position der Piperazinylgruppe, wobei besagte Piperazinylgruppe optional mit einer oder zwei  $C_1$  bis  $C_4$  Alkylgruppen substituiert ist und optional in der Form ihres 4-N-oxids vorliegt;  
 $R^5$  und  $R^6$  sind unabhängig voneinander ausgewählt aus H und  $C_1$  bis  $C_4$  Alkyl, das optional mit  $C_3$  bis  $C_5$  Cycloalkyl oder  $C_1$  bis  $C_4$  Alkoxy substituiert ist oder, zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Azetidiny-Pyrrolidinyl-, Piperidinyl- oder Morpholinyl- Gruppe bilden und  
 $R^{10}$  ist H,  $C_1$  bis  $C_4$  Alkyl, optional substituiert mit einem oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Hydroxy,  $NR^5R^6$ ,  $CONR^5R^6$ , Phenyl, welches optional mit  $C_1$  bis  $Ca$  Alkyl oder  $C_1$  bis  $C_4$  Alkoxy,  $C_3$  bis  $C_6$  Alkenyl oder  $Het^4$  substituiert ist;  
 mit der Maßgabe, dass für den Fall dass  $R^1$  ein phenylsubstituiertes  $C_1$  bis  $C_3$  Alkyl ist, besagtes Phenyl nicht durch  $C_1$  bis  $C_4$  Alkoxy; CN,  $CF_3$ , Halo,  $OCF_3$  oder  $C_1$  bis  $C_4$  Alkyl substituiert ist.

3. Eine Verbindung gemäß Anspruch 2, wobei  $R^1$   $C_1$  bis  $C_8$  Alkyl ist, wobei besagtes Alkyl verzweigt- oder geradkettig sein kann oder  $R^1$   $C_3$  bis  $C_6$  Cycloalkyl ist und wobei, für den Fall, dass  $R^1$   $C_1$  bis  $C_3$  Alkyl ist, besagtes Alkyl substituiert ist durch;  
 und wobei, für den Fall, dass  $R^1$   $C_4$  bis  $C_6$  Alkyl oder  $C_3$  bis  $C_6$  Cycloalkyl ist, besagtes Alkyl oder Cycloalkyl

optional substituiert ist durch ; einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus:

Hydroxy;

C<sub>1</sub> bis C<sub>2</sub> Alkoxy;

C<sub>3</sub> bis C<sub>5</sub> Cycloalkyl;

NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>7</sup>COR<sup>11</sup> oder COR<sup>12</sup>, wobei R<sup>1</sup> und R<sup>8</sup> jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkyl oder CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, wobei R<sup>9</sup> und R<sup>11</sup> die oben beschriebene Bedeutung haben;

eine Het<sup>1</sup> Gruppe, die eine N-gebundene 4-gliedrige N-haltige heterocyclische Gruppe darstellt;

eine Het<sup>3</sup> Gruppe, die eine C-gebundene 6-gliedrige heterocyclische Gruppe mit einem O oder S Heteroatom darstellt, welche optional ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus O, S oder N enthält ,

oder eine Het<sup>3</sup> Gruppe, die eine C-gebundene 6-gliedrige heterocyclische Gruppe mit drei N-Heteroatomen darstellt,

oder R<sup>1</sup> ist eine Het<sup>4</sup> Gruppe, die eine C-gebundene 4-gliedrige heterocyclische Gruppe mit einem Heteroatom, ausgewählt aus S, O oder N, darstellt, oder R<sup>1</sup> ist eine Het<sup>4</sup> Gruppe, die eine C-gebundene 6-gliedrige heterocyclische Gruppe mit eins, zwei oder drei Heteroatomen, die aus S oder O, ausgewählt sind, darstellt;

wobei beliebige der besagten heterocyclischen Gruppen Het<sup>1</sup>, Het<sup>2</sup>, Het<sup>3</sup> oder Het<sup>4</sup> gesättigt, teil-ungesättigt oder aromatisch sind und optional substituiert ist mit einem oder mehr Substituenten ausgewählt aus C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkyl, C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkoxy, -CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -COR<sup>11</sup>, oder NHR<sup>11</sup>, wobei R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> die oben beschriebene Bedeutung haben und/oder wobei beliebige besagter heterocyclischer Gruppen benzokondensiert sind;

oder R<sup>1</sup> ist Phenyl, substituiert durch einen oder mehr Substituenten, ausgewählt aus:

-CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -COR<sup>11</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup> wobei R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> die oben beschriebene Bedeutung haben;

R<sup>2</sup> ist C<sub>1</sub> bis C<sub>6</sub> Alkyl;

R<sup>13</sup> ist OR<sup>3</sup>;

R<sup>3</sup> ist Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, sec-Butyl, i-Butyl oder t-Butyl, Alkyl optional substituiert mit einem oder zwei Substituenten ausgewählt aus Cyclopropyl, Cyclobutyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Benzoyloxy, Phenyl, Benzyl, Furan-3-yl, Tetrahydrofuran-2-ylmethyl, Tetrahydrofuran-3-ylmethyl, Pyridin-2-yl, Pyridin-3-yl oder NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, wobei R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H und C<sub>1</sub> bis C<sub>2</sub> Alkyl;

R<sup>4</sup> ist eine Piperazin-1-ylsulfonylgruppe mit einem Substituenten R<sup>10</sup> in der 4-Position der Piperazinygruppe, wobei besagte Piperazinygruppe optional mit einer oder zwei C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkylgruppen substituiert ist und optional in der Form ihres 4-N-Oxids vorliegt;

R<sup>10</sup> ist H, C<sub>1</sub> bis C<sub>3</sub> Alkyl, das optional mit einem oder zwei Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind aus Hydroxy, NR<sup>4</sup>R<sup>6</sup>, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, wobei R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkyl und C<sub>3</sub> Alkenyl.

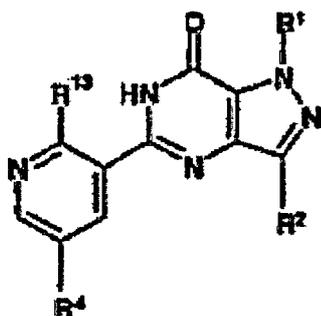
4. Eine Verbindung gemäß Anspruch 3, in welcher R<sup>1</sup> (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-cycloalkyl ist, wobei n für 0, 1, 2 oder 3 steht oder R<sup>1</sup> Methyl, Ethyl, Isopropyl, oder n-Propyl ist, substituiert durch einen oder mehrere C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkoxyreste, wobei besagter Alkoxyrest direkt an ein beliebiges C-Atom innerhalb der Ethyl-, Isopropyl- oder n-Propylgruppen gebunden sein kann; oder R<sup>1</sup> eine C<sub>4</sub> Alkylgruppe darstellt, die ausgewählt aus i-, n-, sec- oder t-Butyl und die optional durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkoxy oder C<sub>3</sub> bis C<sub>4</sub> Cycloalkyl, substituiert sein kann;

R<sup>2</sup> ist C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkyl; R<sup>13</sup> ist OR<sup>3</sup>, wobei R<sup>3</sup> C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkyl ist, das optional mit einem oder zwei C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkoxyresten substituiert ist, wobei besagte C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkyl- und C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkoxy-Gruppen optional durch eine Haloalkylgruppe wie CF<sub>3</sub> endsubstituiert sein können;

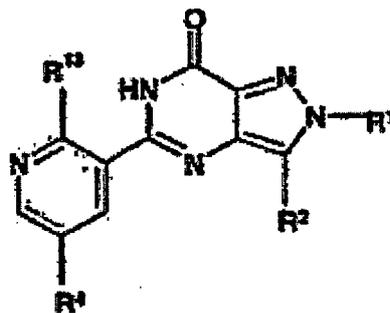
R<sup>4</sup> ist eine Piperazin-1-ylsulfonylgruppe mit einem einzigen Substituenten, R<sup>10</sup> in der 4-Position der Piperazinygruppe und liegt optional in seiner 4-N-Oxidform und wobei

R<sup>10</sup> Methyl oder Ethyl ist, vor.

5. Eine Verbindung gemäß Anspruch 4 mit der allgemeinen Formel (IA) oder (IB):



(IA)



(IB)

wobei R<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-Cycloalkyl ist, wobei n 1 oder 2 ist;

oder  $R^1-(CH_2)_n(C_3-C_5)$ -cycloalkyl ist, wobei  $n \geq 0$  ist,

oder  $R^1-(CH_2)_n(C_5)$ -cycloalkyl ist, wobei  $n \geq 1$  ist,

oder  $R^1$  Methyl, Ethyl, Isopropyl, oder n-Propyl, substituiert durch Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder i-Propoxy ist, wobei besagter Alkoxyrest direkt an ein beliebiges C-Atom innerhalb der Ethyl-, Isopropyl- oder n-Propylgruppen gebunden sein kann;

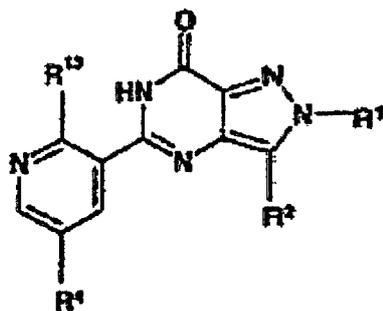
oder  $R^1$  ist i-, n-, sec- oder t-Butyl;

$R^2$  ist  $C_2$  bis  $C_4$  Alkyl;

$R^3$  ist  $OR^3$  wobei die  $R^3$  Alkylgruppe Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, i-Butyl, n-Butyl, sec-Butyl, t-Butyl ist, welches optional mit einem oder zwei Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy, oder i-Propoxyreste substituiert ist und

$R^4$  eine 4-Methyl- oder 4-Ethyl-piperazin-1-ylsulfonylgruppe darstellt.

6. Eine Verbindung gemäß Anspruch 5 der allgemeinen Formel (IB):



(IB)

wobei  $R^1$  für  $-(CH_2)_n(C_3-C_4)$ -cycloalkyl steht, wobei  $n \geq 1$  oder 2 ist oder  $R^1$  für  $-(CH_2)_n(C_3-C_5)$ -cycloalkyl steht, wobei  $n \geq 0$  ist, oder  $R^1$  für  $-(CH_2)_n(C_5)$ -cycloalkyl steht, wobei  $n \geq 1$  ist, oder  $R^1$  Methyl, Ethyl, Isopropyl, oder n-Propyl, substituiert durch Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder i-Propoxy, ist, wobei besagter Alkoxyrest direkt an ein beliebiges C-Atom innerhalb der Ethyl-, Isopropyl- oder n-Propylgruppen gebunden sein kann; oder  $R^1$  ist i-, n-, sec- oder t-Butyl;

$R^2$  ist  $C_2$  bis  $C_4$  Alkyl;

$R^3$  ist  $OR^3$  wobei die  $R^3$  Alkylgruppe Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, i-Butyl, n-Butyl, sec-Butyl oder t-Butyl ist, welches optional mit einem oder zwei Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy, oder i-Propoxyresten substituiert ist und

$R^4$  eine 4-Methyl- oder 4-Ethyl-piperazin-1-ylsulfonylgruppe darstellt.

7. Eine Verbindung gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 4 ausgewählt aus:

5-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-[2-methoxyethyl]-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

5-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[2-methoxyethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-[2-methoxyethyl]-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

2-(sec-Butyl)-5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

2-Isobutyl-5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

2-(Cyclopropylmethyl)-5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

2-(Cyclobutylmethyl)-5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[2-methoxyethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[2-methoxy-1-methylethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[2-(methylamino)ethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

2-(2-Dimethylaminoethyl)-5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(1-methylazetid-3-yl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;

azolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;  
 5-[2-n-Butoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-dimethylaminoethyl-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3d]pyrimidin-7-on;  
 5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(1-ethylazetid-3-yl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;  
 2-{2-[Acetyl(methyl)amino]ethyl}-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxy-pyridin-3-yl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;  
 2-(1-Acetylazetid-3-yl)-5-[2-n-butoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;  
 5-[2-Isobutoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-(2-methoxyethyl)-3-n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;  
 5-[2-n-Butoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;  
 3-Ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;  
 5-[2-n-Butoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(1-methylazetid-3-yl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;  
 5-[2-n-Butoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(1-ethylazetid-3-yl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;  
 5-[2-Benzyloxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(1-ethylazetid-3-yl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;  
 5-[2-Isobutoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethanol)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;  
 3-Ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxy-pyridin-3-yl]-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;  
 5-[2-n-Butoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethanol)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;  
 3-Ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-isopropoxy-pyridin-3-yl]-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;  
 5-[(S)-2-sec-Butoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethanol)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;  
 5-[(R)-2-sec-Butoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethanol)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;  
 3-Ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-[(pyridin-2-yl)methyl]pyridin-3-yl]-2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;  
 2-sec-Butyl-3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;  
 2-Cyclobutylmethyl-3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;  
 3-Ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(S)-(2-methoxy-1-methylethoxy)pyridin-3-yl]-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;  
 3-Ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(R)-(2-methoxy-1-methylethoxy)pyridin-3-yl]-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;  
 5-[5-(4-Ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(S)-(2-methoxy-1-methylethoxy)pyridin-3-yl]-2-(2-methoxyethyl)-3n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;  
 5-[5-(4-Ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(R)-(2-methoxy-1-methylethoxy)pyridin-3-yl]-2-(2-methoxyethyl)-3n-propyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;  
 5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-hydroxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;  
 2-(2-Dimethylaminoethyl)-5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;  
 2-Isobutyl-3-ethyl-5-[2-(2-methoxyethoxy)-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;  
 2-Isobutyl-3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;  
 2-Cyclobutylmethyl-3-ethyl-5-[2-(2-methoxyethoxy)-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;  
 5-[2-n-Butoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-[2-(dimethylamino)-2-oxoethyl]-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;  
 5-[2-n-Butoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[2-[methyl(methylsulfonyl)amino]ethyl]-2,

6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;  
 2-Cyclobutylpropylmethyl-3-ethyl-5-[2-(2-methoxyethoxy)-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;  
 2-n-Butyl-3-ethyl-5-[2-(2-methoxyethoxy)-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;  
 5-[2-n-Butoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;  
 2-(2-Ethoxyethyl)-3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;  
 5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(3-methoxypropyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;  
 5-(2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl)-3-ethyl-2-(S)-(2-methoxypropyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;  
 5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(R)-(2-methoxypropyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;  
 2-(S)-sec-Butyl-3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on;  
 5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-1-(2-methoxyethyl)-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on oder  
 2-(R)-sec-Butyl-3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on und deren pharmazeutisch annehmbare Salze oder polymorphe Formen.

8. Eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassend eine Verbindung der Formel (I); (IA) oder (IB) gemäß Definition in einem der Ansprüche 1 bis 7 oder eines von deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen, polymorphen Formen oder pharmazeutisch annehmbaren Solvaten, gemäß irgendeinem der vorstehenden Ansprüche, zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger.

9. Eine veterinäre Formulierung umfassend eine gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 definierten Verbindung der Formel (I), (IA) oder (IB) oder deren veterinär annehmbares Salz oder polymorphe Form, oder deren veterinär annehmbares Solvat gemäß irgendeinem der vorstehenden Ansprüche, zusammen mit einem veterinär annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger.

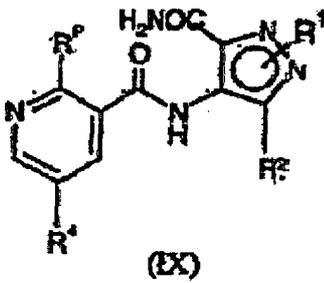
10. Die Verwendung einer Verbindung der Formel (I), (IA) oder (IB) oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze oder polymorphen Formen, oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Solvate gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 7 für die Herstellung eines Humanarzneimittels für die kurative oder prophylaktische Behandlung eines Leidens (medical condition), für das ein cGMP PDE5-Inhibitor indiziert ist.

11. Die Verwendung einer Verbindung der Formel (I), (IA) oder (IB) oder eines ihrer veterinär annehmbaren Salze oder polymorphen Formen, oder eines ihrer veterinär annehmbaren Solvate gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 7, für die Herstellung eines Tierarzneimittels für die kurative oder prophylaktische Behandlung eines Leidens (medical condition), für das ein cGMP PDE5-Inhibitor indiziert ist.

12. Die Verwendung einer Verbindung der Formel (I), (IA) oder (IB) oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze oder polymorphen Formen, oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Solvate gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 7, für die Herstellung eines Humanarzneimittels für die kurative, palliative, oder prophylaktische Behandlung von männlicher erektiler Dysfunktion (MED), Impotenz, weiblicher sexueller Dysfunktion (FSD), klitoraler Dysfunktion, weiblicher Störung mit verminderter sexueller Appetenz (female hypoactive sexual desire disorder), Störung der weiblichen sexuellen Erregung, weiblicher sexueller Schmerzzustände oder weiblicher sexueller Orgasmudysfunktion (FSOD).

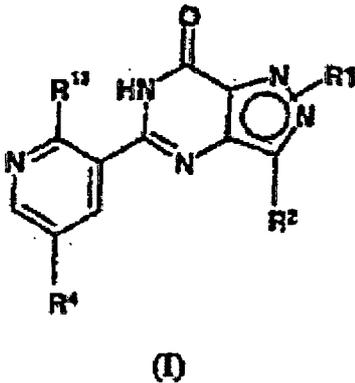
13. Die Verwendung einer Verbindung der Formel (I), (IA) oder (IB) oder eines ihrer veterinär annehmbaren Salze oder polymorphen Formen, oder eines ihrer veterinär annehmbaren Solvate gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 7, für die Herstellung eines Tierarzneimittels für die kurative, palliative, oder prophylaktische Behandlung von männlicher erektiler Dysfunktion (MED), Impotenz, weiblicher sexueller Dysfunktion (FSD), klitoraler Dysfunktion, weiblicher Störung mit verminderter sexueller Appetenz (female hypoactive sexual desire disorder), Störung der weiblichen sexuellen Erregung, weiblicher sexueller Schmerzzustände oder weiblicher sexueller Orgasmudysfunktion (FSOD).

14. Eine Verbindung der Formel (IX):

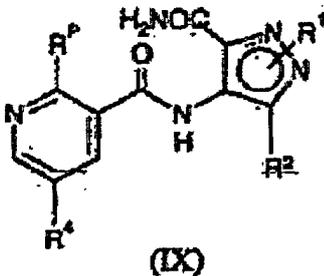


in welcher  $R^p$  für das in Anspruch 1 definierte  $R^{13}$  steht oder in welcher  $R^p$  für X steht, das eine abspaltbare Gruppe (leaving group) darstellt.

15. Ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I):



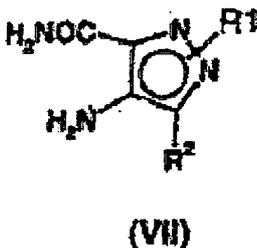
in welcher  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{13}$ , und  $R^4$  wie in Anspruch 1 definiert sind, wobei das Verfahren die Cyclisierung einer Verbindung der Formel (IX),



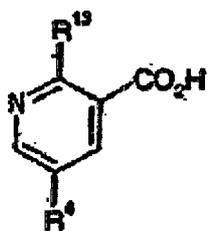
bei der  $R^p$  für  $R^{13}$  steht oder in welcher  $R^p$  für X steht, das eine abspaltbare Gruppe (leaving group) darstellt, und  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  und  $R^{13}$  wie in Anspruch 1 definiert sind, umfasst, wobei auf besagte Cyclisierung optional die Bildung eines pharmazeutisch oder veterinär annehmbaren Salzes des gewünschten Produktes oder eines pharmazeutisch oder veterinär annehmbaren Solvats des gewünschten Produktes folgt.

16. Ein Verfahren gemäß Anspruch 15, bei welchem die Cyclisierungsreaktion unter Verwendung eines Alkalimetallsalzes eines sterisch gehinderten Alkohols oder Amins basenkatalysiert (base-mediated) ist.

17. Ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (IX) mittels einer Kupplungsreaktion zwischen Verbindungen der allgemeinen Formel (VII):



in welcher  $R^1$  und  $R^2$  wie für die Verbindungen der Formel (I) in Anspruch 1 definiert sind und Verbindungen der Formel (X):

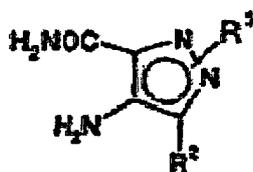


(X)

wobei  $R^{13}$  und  $R^4$  wie oben für Formel (I) in Anspruch 1 definiert sind.

18. Ein Verfahren gemäß Anspruch 17, wobei die Kupplungsreaktion durch Verwendung konventioneller Techniken zur Bildung von Amidbindungen ausgeführt wird.

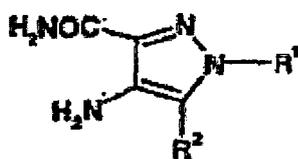
19. Verbindungen der allgemeinen Formel (VII):



(VII)

wobei  $R^1$  und  $R^2$  wie für die Verbindungen der Formel (I) in Anspruch 1 definiert sind.

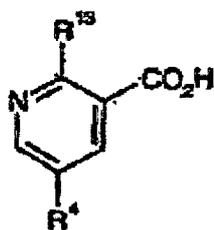
20. Verbindungen der allgemeinen Formel (VIIIB):



(VIIIB)

wobei  $R^1$  Methoxyethyl und  $R^2$  Ethyl ist.

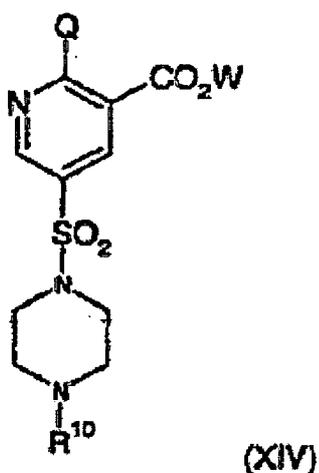
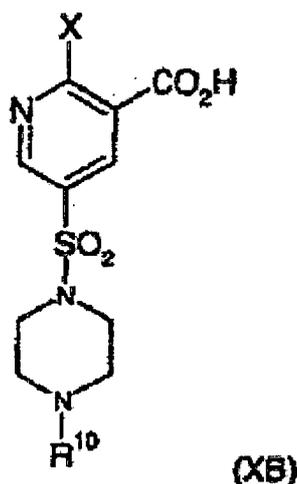
21. Verbindungen der allgemeinen Formel (X):



(X)

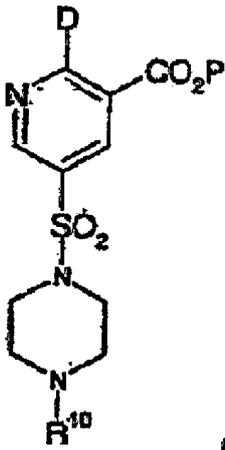
in welcher  $R^{13}$  für  $OR^3$  steht und  $R^3$  Ethyl bedeutet und in welcher  $R^4$  Ethylpiperazin-1-ylsulfonyl ist.

22. Ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (XB) oder eines ihrer Salze aus einer Verbindung der Formel (XIV):



- (a) für eine Verbindung der Formel (XB), worin X Arylsulfonyloxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkylsulfonyloxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Perfluoralkylsulfonyloxy, Aryloxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Perfluoralkanoyloxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkanoyloxy, quarternär-ammonium C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkylsulfonyloxy oder Halosulfonyloxy bedeutet, umfassend die Reaktion einer Verbindung der Formel (XIV), bei welcher Q und W OH bedeuten, in Gegenwart eines geeigneten Sulfonylierungsmittels, Arylierungsmittels oder Acylierungsmittels von X;
- (b) für eine Verbindung der Formel (XB), worin X für Cl steht, umfassend die Reaktion einer Verbindung der Formel (XIV), bei welcher Q Cl und W P bedeutet und P für eine Schutzgruppe steht, mit einem die Schutzgruppe entfernenden Mittel;
- (c) für eine Verbindung der Formel (XB), worin X Diazonium bedeutet, umfassend die Reaktion einer Verbindung der Formel (XIV), bei welcher Q für NH<sub>2</sub> und W für OH steht, mit salpetriger Säure;
- (d) für eine Verbindung der Formel (XB), worin X (Diarylsulfonyl)-amino bedeutet, umfassend die Reaktion einer Verbindung der Formel (XIV), in welcher Q=NH<sub>2</sub> und W=OH, in Gegenwart eines Sulfonylierungsmittels für X;
- (e) für eine Verbindung der Formel (XB), in welcher X OR<sup>3</sup> bedeutet, wobei OR<sup>3</sup> eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkoxygruppe darstellt, umfassend die Reaktion einer Verbindung der Formel (XIV), bei welcher W für P steht und P eine Schutzgruppe darstellt und Q eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> primäre oder sekundäre Alkoxygruppe bedeutet, mit einem Deprotonierungsmittel.

23. Ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (XIV) gemäß Anspruch 22 aus Verbindungen der Formel (XV):



(XV)

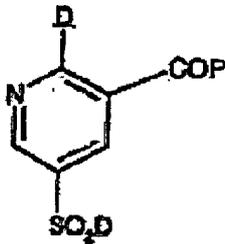
in welcher D für C1 oder Br steht und P eine Schutzgruppe bedeutet,

(a) wobei es für Verbindungen der Formel (XIV), in welchen Q OH und W OH bedeuten, die Reaktion einer Verbindung der Formel (XV) mit einem Hydrolysemittel und optional einem weiteren die Schutzgruppe abspaltenden Mittel, für den Fall, dass P durch das Hydrolysemittel nicht abgespalten wird, umfaßt;

(b) wobei es für Verbindungen der Formel (XIV), in welchen Q für NH<sub>2</sub> und W für OH steht, die Reaktion einer Verbindung der Formel (XV) mit einem Ammoniak einführenden (ammoniating) Mittel, um ein Zwischenprodukt der Formel (XIV), in welchem Q für NH<sub>2</sub> und W für P (eine Schutzgruppe) steht, zu bilden, und die Reaktion besagten Zwischenprodukts (XIV) mit einem die Schutzgruppe abspaltenden Mittel, umfaßt und

(c) wobei es für Verbindungen der Formel (XIV), in welchen Q für OR<sup>3</sup>, welches eine C<sub>1-6</sub> Alkoxygruppe bedeutet und W für P steht, die Reaktion einer Verbindung der Formel (XV) in Gegenwart von OR<sup>3</sup> umfaßt.

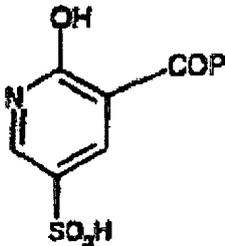
24. Ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (XV) gemäß Anspruch 23, umfassend die Reaktion von Verbindungen der Formel (XVI) in Gegenwart von N-R<sup>10</sup>-Piperazin-1-sulfonyl, wobei R<sup>10</sup> wie in Anspruch 1 definiert ist:



(XVI)

wobei D und P wie in Anspruch 23 definiert sind.

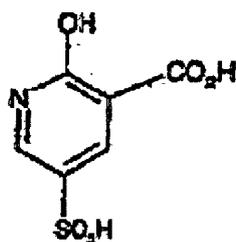
25. Ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (XVI) gemäß Anspruch 24, umfassend die Reaktion einer Verbindung der Formel (XX) mit einem Chlorierungs- oder Bromierungsmittel:



(XX)

worin P wie in Anspruch 24 definiert ist.

26. Ein Verfahren gemäß Anspruch 25 zur Herstellung einer Verbindung der Formel (XX), umfassend die Reaktion einer Verbindung der Formel (XVII) in Gegenwart eines an der Carbonsäure eine Schutzgruppe (P) bildenden Mittels:

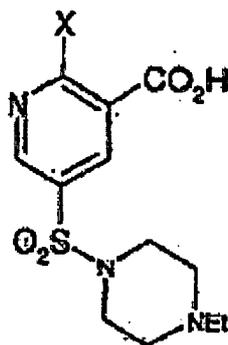


(XVII)

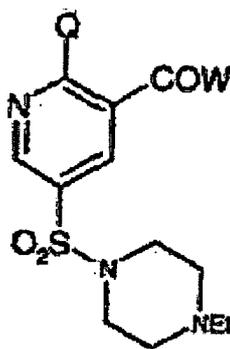
27. Ein Verfahren gemäß Anspruch 26 zur Herstellung einer Verbindung der Formel (XVII), umfassend die Reaktion von 2-Hydroxy-nicotinsäure oder einem ihrer Salze in Gegenwart von  $\text{SO}_3$  in einem Lösungsmittel.

28. Ein Verfahren gemäß Anspruch 27, wobei sich das  $\text{SO}_3$  in einem organischen Lösungsmittel, einem aprotischen Lösungsmittel, in einer Mineralsäure oder in einer flüssigen Carbonsäure befindet.

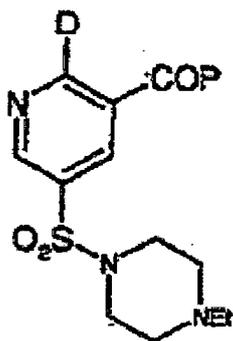
29. Ein Verfahren gemäß einem der Ansprüche 22 bis 28, wobei die Verbindungen der Formeln (XB), (XIV) und (XV) jeweils folgende sind:



(XB)



(XIV)



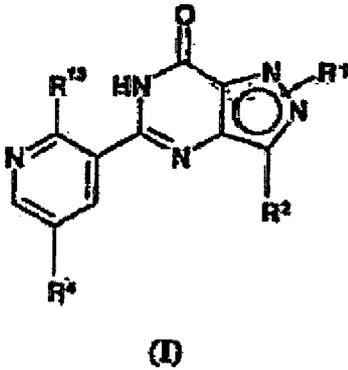
(XV)

worin X für eine  $\text{C}_{1-6}$  Alkoxygruppe steht, Q und W wie in den Ansprüchen 22 und 23 definiert sind, und die Verbindungen (XB) und (XIV) gemäß den Verfahren nach Anspruch 22(e) und 23(c) entsprechend hergestellt sind und die Verbindung (XV) gemäß dem Verfahren nach Anspruch 24 durch Reaktion der Verbindung (XVI) mit N-Ethylpiperazin oder einem seiner Salze hergestellt ist.

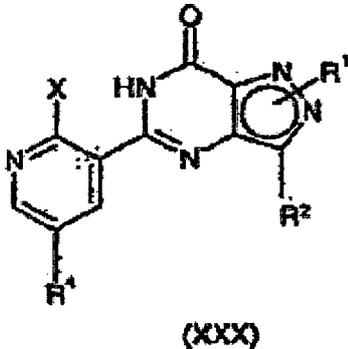
30. Ein Verfahren nach Anspruch 29, wobei X für OEt steht und die Verbindung (XB) hergestellt wird durch Reaktion von einer Verbindung (XIV) mit einem die Schutzgruppe abspaltenden Mittel und Verbindung (XIV) hergestellt wird durch die Reaktion von Verbindung (XV) in Gegenwart von OEt.

31. Ein Verfahren nach Anspruch 29 oder 30, wobei Verbindung (XX) hergestellt wird durch Reaktion von Verbindung (XVII), oder einem seiner Salze, mit Ethanol zur Bildung einer OEt-Schutzgruppe.

32. Ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I):

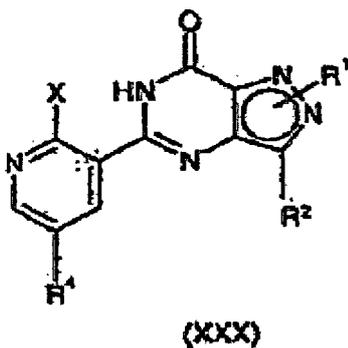


worin  $R^1$ ,  $R^2$ , und  $R^4$  wie in Anspruch 1 definiert sind und  $R^{13}$ , wie in Anspruch 1 definiert, für  $OR^3$  steht, wobei das Verfahren die Überführung einer Verbindung der Formel (XXX) umfasst:



worin X eine abspaltbare Gruppe (leaving group) und  $R^1$ ,  $R^2$ , und  $R^4$  wie in Anspruch 1 definiert sind, und wobei auf besagte Überführungsreaktion optional die Bildung eines pharmazeutisch oder veterinär annehmbaren Salzes des gewünschten Produktes oder eines pharmazeutisch oder veterinär annehmbaren Solvats des gewünschten Produkts folgt.

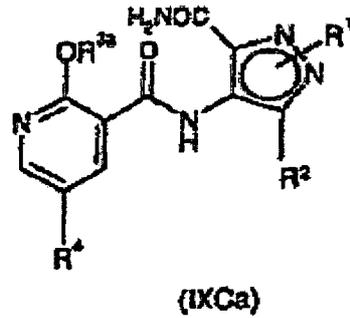
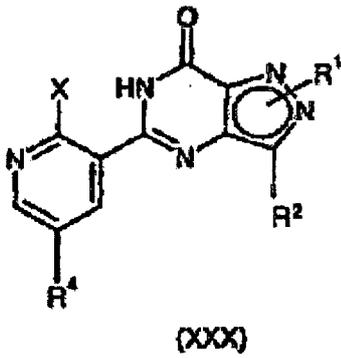
33. Eine Verbindung der allgemeinen Formel (XXX):



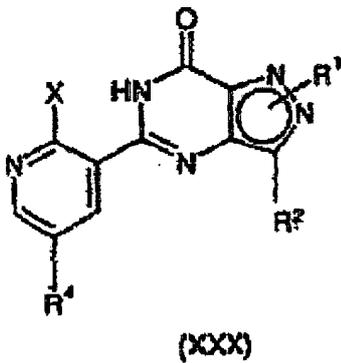
worin  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^4$  wie in Anspruch 1 definiert sind und X eine abspaltbare Gruppe bedeutet.

34. Ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) aus einer Verbindung der allgemeinen Formel (IXB) über:

- i) Cyclisierung (IXB zu XXX) gefolgt von Ersetzung (XXX) zu (I);
- ii) Cyclisierung (IXCa zu XXX) gefolgt von Ersetzung (XXX) zu (I);
- iii) Ersetzung (IXB zu IXC) gefolgt von Cyclisierung (IXC) zu (I)
- iv) Ersetzung (von IXCa zu IXC), gefolgt von Cyclisierung (IXC zu I), wobei die Verbindungen (XXX) und (IXCa) folgende allgemeine Formel aufweisen:



worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  und  $X$  die obengenannte Bedeutung haben und  $OR^{3a}$  eine Alkoxygruppe darstellt, die sich von der gewünschten  $OR^3$  Gruppe der Endprodukte der allgemeinen Formel (I) unterscheidet und durch diese ersetzbar ist, und wobei  $R^{3a}$  ausgewählt ist aus optional substituiertem  $C_1$  bis  $C_6$  Alkyl oder v) die unmittelbare Cyclisation von (IXB) zu (I).



worin  $X$  eine abspaltbare Gruppe (leaving group) und  $R^1$ ,  $R^2$ , und  $R^4$  wie in Anspruch 1 definiert sind, und wobei auf besagte Überführungsreaktion optional die Bildung eines pharmazeutisch oder veterinär annehmbaren Salzes des gewünschten Produktes oder eines pharmazeutisch oder veterinär annehmbaren Solvats des gewünschten Produkts folgt.

35. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1 ausgewählt aus 1-{6-Ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfon-yl}-4-ethylpiperazin und dessen Salzen und polymorphen Formen.

36. Eine Verbindung gemäß Anspruch 35, wobei das Salz das Salz einer Sulfonsäure ist.

37. Eine Verbindung gemäß Anspruch 36, wobei das Salz ausgewählt ist aus p-Toluolsulfonat-, Benzolsulfonat-, Kampfersulfonat- und Ethansulfonatsalzen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen