



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 114 113** ⁽¹³⁾ **C1**

(51) МПК⁶ **C 07 D 487/04, A 61 K 31/50, 31/505//(C 07 D 487/04, 231:00, 239:00)**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 5052394/04, 08.07.1992
(30) Приоритет: 09.07.1991 GB 9114760.3
(46) Дата публикации: 27.06.1998
(56) Ссылки: EP, A1 0201188, кл. C 07 D 487/04, 1986.

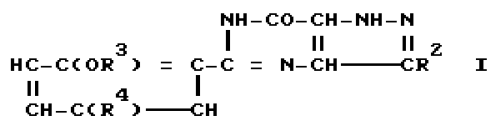
(71) Заявитель:
Пфайзер Инк. (US)
(72) Изобретатель: Эндрю Симон Белл (GB),
Николас Кеннет Терретт (GB)
(73) Патентообладатель:
Пфайзер Инк. (US)

(54) ПИРАЗОЛОПИРИМИДИНОНЫ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И СПОСОБ ИНГИБИРОВАНИЯ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ ЦИКЛИЧЕСКОГО ГУАНОЗИН-3',5'-МОНОФOSФАТА

(57) Реферат:

Сущность изобретения: производные пиразоло [4,3-d] пиримидин-7-онов общей формулы I: где R¹ - (C₁ - C₃) алкильная группа; R² и R³ - (C₁ - C₆)алкильная группа; R⁴ - (C₁ - C₄)алкильная группа, необязательно монозамещенная гидроксигруппой, карбокси-, N-, N-ди- (C₁ - C₄)алкилкарбамоильной группой или группой NR⁵R⁶; (C₂ - C₄)алкенильная группа, необязательно замещенная циано-, N-, N-ди(C₁ - C₄) алкилкарбамоильной группой или группой CO₂R⁷; (C₂ - C₄)алканоильная группа, необязательно замещенная группой NR⁵R⁶; гидроксигруппа (C₂ - C₄)алкильная группа, замещенная группой NR⁵R⁶; (C₂ - C₃)алкоксигруппа (C₁ - C₂)алкильная группа, необязательно замещенная гидроксигруппой, морфолиногруппой, атомом галогена; карбоксигруппа; 4-(C₁ - C₃)алкилпиперазинкарбонильная группа; пиридилная или имидазолильная группа, необязательно замещенная метильной группой; или группа NHSO₂R⁸; R⁵ и R⁶-независимо атом водорода или (C₁ - C₄)-алкильная группа, или взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолино- или пиперидиногруппу, необязательно замещенную метильной или гидроксильной группой, или 4 - R⁹ - 1 - пиперазинильную группу, или имидазолильную группу, необязательно замещенную метильной группой; R⁷ - атом водорода или (C₁ - C₄) алкильная группа;

R⁸ - (C₁ - C₃)алкильная группа, необязательно замещенная морфолиногруппой, или 4 - R¹⁰-1-пиперазинильная группа; R⁹ - водород, (C₁ - C₃)алкил, 2-гидроксиэтил ацетил; R¹⁰ - (C₁ - C₃)-алкильная группа, необязательно замещенная фенильной группой, при условии, что когда R¹ представляет (C₁ - C₃)алкильную группу; R₂ - метил и R³ - (C₁ - C₆)алкильная группа, то R⁴ является отличным от (C₁ - C₄)алкила или атома галогена, или их фармацевтически приемлемые соли. Соединения формулы I являются селективными ингибиторами фосфодиэстеразы циклического гуанозин 3',5'-монофосфата (цГМФ ФДЭ), используемыми для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, таких как, например, стенокардия, гипертензия, сердечная недостаточность и атеросклероз. Сущностью изобретения являются также фармацевтическая композиция, проявляющая активность в отношении (цГМФ ФДЭ). Она содержит соединения формулы I в количестве 1 - 400 мг в смеси с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Изобретение относится и к способу ингибирования цГМФ ФДЭ с помощью указанных соединений. Формула соединения I



3 с. и 4 з.п. ф-лы, 3 табл.

RU 2114113 C1

RU 2114113 C1



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 114 113** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl. ⁶ **C 07 D 487/04, A 61 K 31/50, 31/505//(C 07 D 487/04, 231:00, 239:00)**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 5052394/04, 08.07.1992
(30) Priority: 09.07.1991 GB 9114760.3
(46) Date of publication: 27.06.1998

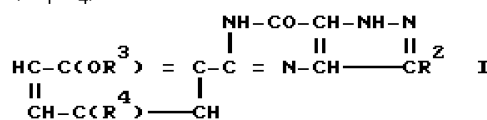
(71) Applicant:
Pfajzer Ink. (US)
(72) Inventor: Ehndrju Simon Bell (GB),
Nikolas Kennet Terrett (GB)
(73) Proprietor:
Pfajzer Ink. (US)

(54) PYRAZOLOPYRIMIDINONES, PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND METHOD OF INHIBITION OF CYCLIC GUANOSINE-3',5'-MONOPHOSPHATE PHOSPHODIESTERASE

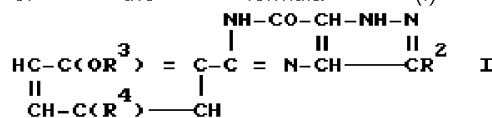
(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, heterocyclic compounds, biochemistry. SUBSTANCE: products: derivatives of pyrazolo-[4,3-d]-pyrimidine-7-one's of the general formula (I) R¹ where (C₁-C₃) - R²-alkyl group; R³ and (C₁-C₆) - R⁴-alkyl group; (C₁-C₄) - (C₁-C₄)-alkyl group optionally monosubstituted with hydroxy, carboxy, N,N-di-NR⁵R⁶-alkylcarbamoyl group or group (C₂-C₄), (C₁-C₄)-alkenyl group optionally substituted with cyano, N,N-di-CO₂R⁷-alkylcarbamoyl group or group (C₂-C₄), NR⁵R⁶-alkanoyl group optionally substituted with group (C₂-C₄), hydroxy-NR⁵R⁶-alkyl group substituted with group (C₂-C₃), (C₁-C₂)-alkoxy-(C₁-C₃)-alkyl group optionally substituted with hydroxy or morpholino-group, halogen atom, carboxy-group, 4-SO₂R⁸-alkylpiperazinocarbonyl group, pyridyl or imidazole group optionally substituted with methyl group, or group NH-R⁵, R⁶ and (C₁-C₄) are independently hydrogen atom or R⁹-alkyl group, or taken together with nitrogen atom to which they are bound form morpholino- or piperidino-group optionally substituted with methyl or hydroxyl group, or 4-R⁷-1-piperazinyl group, or imidazolyl group optionally substituted with methyl group; (C₁-C₄) - hydrogen atom or R⁸-alkyl group; (C₁-C₃) - R¹⁰-alkyl group optionally

substituted with morpholino-group or 4-R⁹-1-piperazinyl group; (C₁-C₃) - hydrogen, R¹⁰-alkyl, 2-hydroxyethylacetyl; (C₁-C₃) - R¹-alkyl group optionally substituted with phenyl group at condition that when (C₁-C₃) means R²-alkyl group, R³ - methyl and (C₁-C₆) - R⁴-alkyl group then (C₁-C₄) is distinct from



-alkyl or halogen atom, or their pharmaceutically acceptable salts. Compounds of the formula (I)



are selective inhibitors of cyclic guanosine-3', 5'-monophosphate phosphodiesterase used for treatment of cardiovascular diseases (stenocardia, hypertension, cardiac failure and atherosclerosis). Invention relates to pharmaceutical composition showing activity with respect to cGMP-phosphodiesterase. It has compounds of the formula (I) at amount 1-400 mg in mixture with pharmaceutically acceptable carrier of vehicle. Invention relates to also a method of inhibition of cGMP-phosphodiesterase activity by the indicated compounds. EFFECT: improved method of synthesis, enhanced effectiveness of compounds. 7 cl, 3 tbl

RU 2 114 113 C1

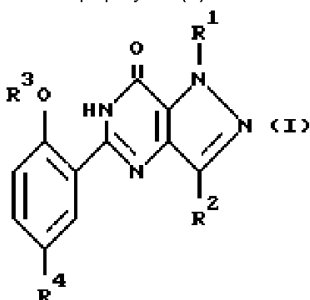
RU 2 114 113 C1

Изобретение относится к ряду пиразоло[4,3-d]-пиримидин-7-онов, представляющих собой сильные и селективные ингибиторы фосфодиэстеразы циклического гуанозин 3', 5'-монофосфата (цГМФ ФДЕ) и находящихся применение в различных областях терапии, включая лечение различных сердечно-сосудистых заболеваний, таких как, например, стенокардия, гипертония, сердечная недостаточность и атеросклероз.

Соединения предлагаемого изобретения селективно ингибируют цГМФ ФДЕ, а не фосфодиэстеразу циклического аденозин 3', 5' - монофосфата (цАМФ ФДЕ); вследствие этого селективного ингибирования ФДЕ увеличиваются уровни содержания цГМФ, что в свою очередь может вызвать увеличение полезной противотромбоцитной, противонейтрофильной, противовазоспастической и сосудорасширяющей активности и усиление действия эндотелияного расслабляющего фактора (ЭРФ) и нитроглицерина. Таким образом эти соединения могут найти применение в лечении ряда заболеваний, включая постоянную, нестабильную и вариантную стенокардию, гипертензию, легочную гипертензию, застойную сердечную недостаточность, атеросклероз, состояния пониженной проходимости кровеносных сосудов, например, после чрескожной транслюминальной пластической операции на коронарных сосудах (пост-ЧТКА), болезнь периферических сосудов, удар, бронхит, хроническую астму, аллергическую астму, аллергический ринит, глаукому и болезни, характеризующиеся расстройством сократительной способности кишок, например синдром раздраженной толстой кишки (СРТК).

В Европейской патентной заявке EP-A-0201188 раскрываются некоторые пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-оны, являющиеся антагонистами аденозинового рецептора и ингибиторами ФДЭ и используемые для лечения таких сердечно-сосудистых заболеваний, как сердечная недостаточность. Однако эти соединения не являются сильными ингибиторами ФДЭ и не сообщается о том, что они являются селективными ингибиторами цГМФ ФДЕ.

Соединения предлагаемого изобретения отвечают формуле (1):



в которой R¹ представляет (C₁ - C₃)алкильную группу; R² и R³ - (C₁ - C₃)алкильную группу; R⁴ представляет (C₁ - C₄)алкильную группу, необязательно монозамещенную гидрокси, карбокси, N,N-ди(C₁-C₄)алкилкарбамоильной группой или группой NR⁵R⁶; (C₂-C₄)-алкенильная группа, необязательно замещенная циано-, N,N-ди (C₁-C₄)алкилкарбамоильной группой

или группой CO₂R⁷; (C₁-C₄)алканоильная группа, необязательно замещенная группой NR⁵R⁶; гидрокси (C₂-C₄)алкильная группа, замещенная группой NR⁵R⁶; (C₂-C₃)алкокси (C₁-C₂)-алкильная группа, необязательно замещенная гидрокси- или морфолиногруппой; атом галогена; карбоксигруппа; 4-(C₁-C₃)алкилпиперазинокарбонильная группа; пиридинильная или имидазолильная группа, необязательно замещенная метильной группой; или группа NHSO₂R⁸; R⁵ и R⁶ независимо представляют атом водорода или (C₁-C₄) алкильную группу, или взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолино- или пиперидиногруппу, необязательно замещенную метильной или гидроксильной группой, или 4-R⁹-1-пиперазинильную группу, или имидазолильную группу, необязательно замещенную метильной группой; R⁷ - атом водорода или (C₁-C₄)алкильная группа; R⁸ - (C₁ - C₃)алкильная группа, необязательно замещенная морфолиногруппой, или 4-R¹⁰-1-пиперизинильная группа; R⁹ - водород, (C₁-C₃)алкил, 2-гидроксиэтил; R¹⁰ -(C₁-C₃)алкильная группа, необязательно замещенная фенильной группой; при условии, что когда R¹ представляет (C₁-C₃)алкильную группу, R² -метил и R³ -(C₁-C₆)алкильная группа, то R⁴ является отличным от (C₁-C₄)алкила или атома галогена, или их фармацевтически приемлемые соли.

В вышеприведенном определении, если не указано иное, алкильные группы, содержащие три или более атомов углерода, могут иметь как неразветвленную, так и разветвленную цепь. Кроме того, алкенильные или алкинильные группы, содержащие четыре или более атомов углерода, и алкоксигруппы, содержащие три атома углерода, могут иметь как неразветвленную, так и разветвленную цепь. Атом галогена означает атом фтора, хлора, брома или иода, а гетероциклическая группа выбирается из тиенильной, пиридинильной, пиразолильной, имидазолильной, триазолильной, оксазолильной, тиазолильной или пиримидинильной групп.

Соединения формулы (1) могут содержать один или несколько асимметричных центров и, следовательно, могут существовать в виде энантиомеров или диастереоизомеров. Кроме того, некоторые соединения формулы (1), а именно те, которые содержат алкенильные группы, могут существовать в виде цис- или транс-изомеров. В каждом вышеотмеченном случае предлагаемое изобретение охватывает как смеси изомеров, так и отдельные индивидуальные изомеры.

Соединения формулы (1) могут также существовать в таутомерных формах; изобретение охватывает как смеси, так и отдельные индивидуальные таутомеры.

Изобретение, кроме того, включает в себя радиоактивно меченные производные соединений формулы (1), которые могут использоваться в биологических исследованиях.

Фармацевтически приемлемыми солями соединений формулы (1), содержащих

основной центр, являются соли присоединения кислот, образованные с участием фармацевтически приемлемых кислот. Примеры включают гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты или бисульфаты, фосфаты или гидрофосфаты, ацетаты, бензоаты, сукцинаты, фумараты, малеаты, лактаты, цитраты, тартраты, глюконаты, метансульфонаты, бензолсульфонаты и паратолуолсульфонаты. Соединения формулы (1) могут также образовывать фармацевтически приемлемые соли металлов, особенно щелочных металлов, с основаниями. Примеры включают соли натрия и калия.

Примеры предпочтительных индивидуальных соединений настоящего изобретения включают:

5 5-[этоксифенил-5-(1-метил-2-имидазолил)фенил]-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он;

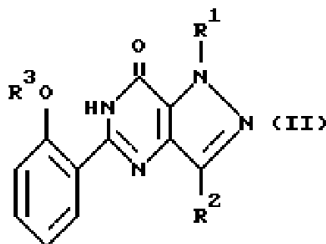
10 5-[2-этоксифенил-5-(4-метил-1-пиперазинилкарбонил)фенил]-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он;

15 5-[5(4-ацетил-1-пиперазинил)ацетил-2-этоксифенил]-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он;

20 5-(2-этоксифенил-5-морфолиноацетилфенил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он; и

25 5-(5-морфолиноацетил-2-н-пропоксифенил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он.

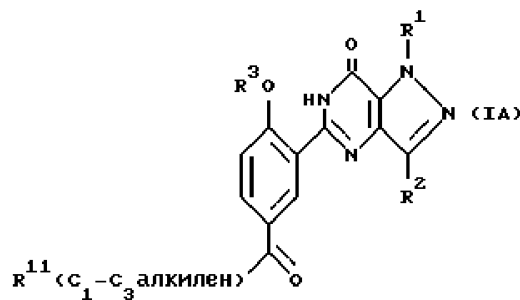
30 В зависимости от природы группы R⁴ соединения формулы (1) можно получить из соединения формулы (II):



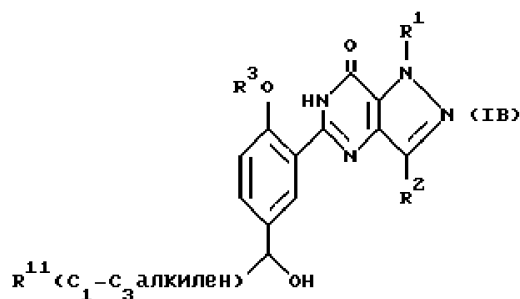
где R¹, R² и R³ принимают определенные выше значения различными способами. Например, если R⁴ представляет собой C₂-C₄ алканоильную группу, требуемое соединение можно получить обычным ацилированием по Фриделю-Крафтсу, при котором соединение (II) реагирует с приблизительно 2-кратным избытком ацилгалогенида формулы: (C₁-C₃ алкил)COY, где Y представляет собой атом галогена, предпочтительно хлора или брома, в присутствии приблизительно 3-кратного избытка кислоты Льюиса, такой как хлорид или бромид алюминия, в среде подходящего растворителя, например дихлорметана, при температуре от около 0°C до температуры кипения реакционной среды. Соединения формулы (1), где R⁴ представляет собой C₂-C₄ алканоильную группу, замещенную группой NR⁵R⁶, и R⁵ и R⁶ принимают определенные выше значения, получают из соединений формулы (II) через соответствующий промежуточный галогенкетон, т.е. соединение формулы (1), где R⁴ представляет собой CO

(C₁-C₃алкилен)X, и X представляет собой атом галогена, предпочтительно хлора или брома, реакцией соответствующего галогенкетона с требуемым амином формулы R⁵R⁶NH, в присутствии по крайней мере одного эквивалента основания для связывания побочно образующейся кислоты (HX), в среде подходящего растворителя, например ацетонитрила, при температуре приблизительно комнатной. Основанием может служить неорганическая соль, такая как безводный карбонат калия, третичный амин, такой как триэтиламин, или избыток самого аминного реагента. В тех случаях, когда R⁵ или R⁶ представляет собой атом водорода, более предпочтительным может оказаться использование защищенного амина формулы R⁵NHP или R⁶NHP, где P представляет собой совместимую защитную группу, например бензильную, которая может быть впоследствии удалена каталитическим гидрированием. Если оба R⁵ и R⁶ представляют собой атом водорода, можно с успехом использовать аммонийный эквивалент соединения формулы R'₂NH, где R' представляет собой защитную группу, такую как трет.-бутоксикарбонил. В этом случае для реакции с галогенкетонном используется калиевая соль неосновного аминирующего реагента; депротектирование осуществляют ацидолизом, используя, например, хлористый водород, что позволяет выделить целевой аминокетон в виде его гидрохлорида. Промежуточный галогенкетон также получают по реакции Фриделя-Крафтса, как это описано выше, взаимодействием соединения (II) с соответствующим галогеноацилгалогенидом формулы: X(C₁-C₃алкилен)COY, где X и Y имеют значения, определенные выше.

Вышеупомянутые кетоны общей формулы (1A):



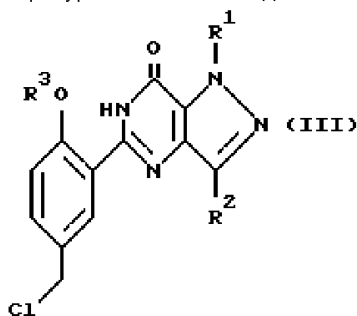
где R¹¹ представляет собой атом водорода или группу NR⁵R⁶, а R¹, R², R³, R⁵ и R⁶ принимают значения, определенные выше, можно восстановить в соответствующие производные спирты общей формулы (1B):



где R¹, R², R³ и R¹¹ принимают значения, определенные выше.

Предпочтительным восстановителем является боргидрид натрия, а реакцию можно проводить в среде подходящего растворителя, например этанола, при температуре приблизительно комнатной.

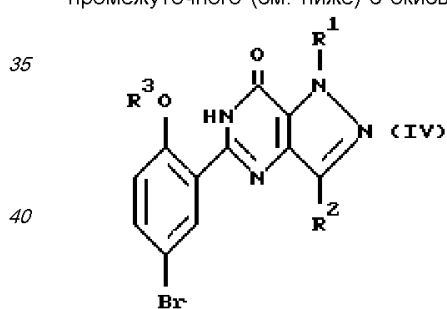
Соединение формулы (1), в котором R⁴ представляет собой гидроксиметильную группу и R¹, R² и R³ принимают значения, определенные выше, можно получить, подвергая соединение формулы (II) обычному хлорметилрованию, например, в присутствии параформальдегида и концентрированной соляной кислоты, при температуре от комнатной до около 120°C с получением промежуточного хлорметильного производного нижеследующей формулы (III), которое затем обрабатывают гидроокисью щелочного металла, например гидроокисью натрия или калия, в среде подходящего растворителя, такого как, например, смесь этиленгликоль диметилсульфоксид, при температуре от комнатной до около 100°C.



Вышеупомянутые хлорметильные производные формулы (III), где R¹, R² и R³ принимают значения, определенные выше, являются ценными промежуточными соединениями при синтезе других соединений формулы (1). Например, обработка соединения формулы (III) C₂- или C₃-спиртом в присутствии примерно одного эквивалента щелочного металла, предпочтительно натрия, при температуре приблизительно комнатной, дает соответствующие C₂- или C₃-алкоксиметильные производные соответственно. Аналогично при использовании C₂- или C₃-диола образуются соответствующие гидрокси (C₂- или C₃-алкокси) метильные соединения. Последние можно далее трансформировать активацией гидроксильной группы, например, обычным мезилированием с использованием примерно 10%-ного избытка мезилхлорида в среде пиридина в качестве растворителя при температуре от около 0°C до приблизительно комнатной, с последующей реакцией мезилата, например, с амином формулы:

5 R⁵R⁶NH. Реакцию предпочтительно проводят при избытке амина до 5-кратного в среде подходящего растворителя, например ацетонитрила, при температуре кипения реакционной среды. Как уже указывалось выше, если одна из групп R⁵ или R⁶, или обе эти группы представляют собой атом водорода, то предпочтительно использовать защищенные амины с последующим депротектированием. Таким образом получают соединения формулы (1), в которых R⁴ представляют собой (C₂-C₃)алкоксиметильную группу, которая может быть замещена группой OH или NR⁵R⁶, а R¹, R², R³, R⁵ и R⁶ принимают значения, определенные выше.

15 Высшие гомологи вышеозначенных соединений, т.е. те соединения формулы (1), в которых R⁴ представляет собой (C₂-C₃) алкоксиэтильную группу, которая может быть замещена группой OH- или морфолиногруппой, можно синтезировать аналогичным путем из 2-хлорэтильных, 2-бромэтильных или 2-мезилоксиэтильных аналогов соединений (III), которые в свою очередь можно получить из соответствующих 2-гидроксиэтильных предшественников с помощью стандартных методов. Такой предшественник может быть получен, например, из соединения формулы (1), в котором R⁴ представляет собой атом брома, а R¹, R² и R³ имеют значения, определенные выше (формула (IV)), заменой атома брома на атом лития с помощью n-бутиллития, с последующей реакцией ариллитиевого промежуточного (см. ниже) с окисью этилена.



45 Хлорметильные промежуточные формулы (III) можно также использовать для получения соединений формулы (1), в которых R⁴ представляет собой группу: CH₂NR⁵R⁶, а R¹, R², R³, R⁵ и R⁶ принимают значения, определенные выше, реакцией их с соответствующими аминами формулы: R⁵R⁶NH (или их замещенными модификациями - см. выше). Предпочтительно эту реакцию проводят в присутствии примерно 3-кратного избытка амина в среде подходящего растворителя, например 2-бутанона, при температуре от около 0°C до температуры кипения реакционной среды. Аналогично соединения формулы (1), в которых R⁴ представляет собой (C₂-C₄алкилен) NR⁵R⁶, можно легко получить из соответствующих хлор-, бром- или мезилоксипредшественников, которые в свою очередь получают из соответствующих спиртов (см. выше, для синтеза 2-гидроксиэтильных аналогов). 3-Гидроксипропильные и 4-гидроксибутильные аналоги можно получить

каталитическим гидрированием алкенолов, получаемых из вышеупомянутых бромпроизводных формулы (IV) до реакции Хека (Неск) (см. ниже) с алкиловым спиртом или 3-бутен-1-оном соответственно.

Далее хлорметильные промежуточные формулы можно использовать для получения соответствующих метильных производных, т.е. соединений формулы (I), в которых R^4 представляет собой CH_3 , а R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, определенные выше. Это можно осуществить с помощью каталитического гидрирования в присутствии катализатора "палладий на активированном угле" в среде подходящего растворителя, например этилацетата, при давлении около 50 фунтов/кв. дюйм (3,45 атм), при комнатной температуре. Аналогично, если R^4 представляет собой этильную, н-пропильную или н-бутильную группу, то такие соединения формулы (I) также можно получить из соответствующих алкилхлоридов, получаемых в свою очередь из соответствующих упомянутых выше спиртов с помощью стандартных методов. Можно также использовать другие спиртовые производные, например соответствующие бромид или мезилат.

Вышеупомянутые бромпроизводные (IV), являющиеся ценными промежуточными производными при синтезе также и других соединений формулы (I), можно получить из соединений формулы (II) прямым бромированием в среде подходящего растворителя. Это можно осуществить, например, или используя примерно 60%-ный избыток N-бромсукцинимиде в диметилформамиде при комнатной температуре, или используя такой же избыток брома в ледяной уксусной кислоте при температуре от комнатной до около 100°C. С другой стороны (IV) и соответствующие фтор-, хлор- и иодпроизводные можно получить из первичного амина (см. ниже) классической последовательностью реакций диазотирования и галогенирования, которая включает в себя, например, реакции Шиеманна, Зандмейера и Гаттермана (Shiemann, Sandmeyer, Gatterman).

Используя метод Хека, можно превратить промежуточное бромпроизводное (IV) в соединение формулы (I), в которой R^4 представляет собой $CH=CHCN$, $CH=CHCONR^5R^6$ или $CH=CHCO_2R^7$ и R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 и R^7 имеют определенные выше значения, проводя его реакцию с акрилонитрилом или с соответствующим амидом, или с соответствующим сложным эфиром акриловой кислоты. Эту реакцию, как правило, проводят при примерно 50%-ном избытке как алкенового реагента, так и третичного амина, например триэтиламина, в присутствии примерно 0,1 эквивалента третичного арилфосфина, предпочтительно три-ортотоллилфосфина, и примерно 0,05 эквивалентов ацетата палладия (II), в среде подходящего растворителя, например ацетонитрила, при температуре кипения реакционной смеси. Если желательны, полученные акриловые сложные эфиры можно гидролизовать, например, используя водный раствор гидроксида натрия и метанол в качестве соразтворителя, и получить соответствующие коричные кислоты. Более

того все синтезированные таким путем алкенильные производные можно подвергнуть каталитическому гидрированию, например, используя 5% палладия на активированном угле в среде подходящего растворителя при давлении около 15 фунтов/кв.дюйм (1,0 атм) и комнатной температуре, и получить соединения формулы (I), в которых R^4 представляет собой CH_2CH_2CN , $CH_2CH_2CONR^5R^6$ или $CH_2CH_2COR^7$ и R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 и R^7 принимают значения, определенные выше для формулы (I). Другой метод восстановления, в котором акрилонитрильное производное (аналог циннамонитрила) нацело гидрируют в присутствии никеля Ренея в среде ледяной уксусной кислоты, дает соединение формулы (I), в котором R^4 представляет собой 3-аминопропильную группу и R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, определенные выше.

Высшие гомологи, т.е. соединения формулы (I), в которых R^4 представляет собой или C_3-C_4 алкильную, или C_3-C_4 алкенильную группу, замещенную группой CN , $CONR^5R^6$ или CO_2R^7 , или представляет 4-аминобутильную группу, можно получить из вышеупомянутых алкенолов, получаемых по реакции Хека между бромпроизводным формулы (IV) и/или аллиловым спиртом, или 3-бутен-1-олом. Стандартные методы, требующиеся для превращения концевой гидроксильной группы в нужные функциональные группы через подходящее реакционноспособное производное, например через соответствующий хлорид, бромид или мезилат, хорошо известны специалистам в данной области техники; они применимы также и в случае 2-гидроксиэтильного аналога (см. выше) и являются таким образом альтернативной методу Хека. Соединения формулы (I), в которых R^4 представляет собой CH_2CN , $CH_2CONR^5R^6$, $CH_2CO_2R^7$ или $CH_2CH_2NH_2$, можно получить из хлорметильных интермедиатов формулы (III) реакцией с цианидом щелочного металла, например цианидом натрия или калия, с последующими стандартными превращениями полученного нитрила.

Альтернативным методу Хека методом получения требуемых алкенов (и алканов, получаемых из них каталитическим гидрированием) является метод Виттинга-Хорнера (Witting-Horner), в котором альдегид формулы (I), где R^4 представляет собой $CONH$ и R^1 , R^2 и R^3 принимают значения, определенные выше, реагирует с соответствующей фосфониевой солью и фосфонатом в присутствии подходящего основания. Сам альдегид можно получить реакцией формилирования вышеописанного ариллитиевого производного соединения (IV), например диметилформамидом; он является таким образом удобным предшественником соединений формулы (I), в которых R^4 представляет собой C_2-C_4 алкенильную или C_2-C_4 алкильную группу и R^1 , R^2 и R^3 принимают значения, определенные выше.

Ариллитиевый промежуток альдегид можно использовать также для получения

соединений формулы (I), в которых R^4 представляет собой CONR^5R^6 или CO_2R^7 и R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, определенные выше. Например, реакция соединения (IV) при -78°C в среде сухого тетрагидрофурана с 5-кратным избытком раствора *n*-бутиллития в гексане, обработка полученного ариллития при -40°C двуокисью углерода и последующее осторожное подкисление до pH 3 в водной среде при 0°C дают соответствующее производное бензойной кислоты. Эту кислоту можно активировать в мягких условиях, например в таких, которые используются для формирования пептидной связи путем сдвигания амина и кислоты, и превратить, если требуется, в амидное или сложноэфирное производное. Например, активация бензойной кислоты системой карбодимид/1-гидроксibenзотриазол в присутствии требуемого амина формулы $\text{R}^5\text{R}^6\text{NH}$ или спирта формулы R^7OH в среде подходящего растворителя, например дихлорметана, при температуре от около 0°C до комнатной дает соответствующий амид или сложный эфир соответственно.

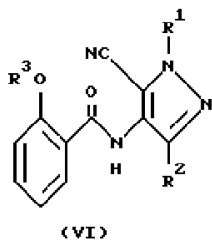
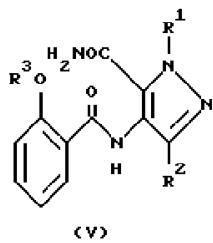
Бромсодержащие промежуточные формулы (IV) используются также для синтеза соединений формулы (I), в которых R^4 представляет собой фенильную или гетероциклическую группу, каждая из которых может быть замещена метильной группой, а R^1 , R^2 и R^3 принимают значения, определенные выше. Если R^4 представляет собой фенильную или связанную через атом углерода гетероциклическую группу, ее можно ввести посредством катализируемого палладия сдвигания цинкпроизводного, получаемого *in situ* из соответствующего фениллитиевого или гетероциклиллитиевого интермедиата; последний в свою очередь можно получить или из гетероцикла, или из галогенгетероцикла обработкой его *n*-бутиллитием. Так, например, фениллитий или гетероциклиллитий (в присутствии 1-го дополнительного эквивалента *n*-бутиллития для активного атома водорода пиразолопиримидинового субстрата) обрабатывают примерно 2-я эквивалентами безводными хлоридами цинка в среде сухого тетрагидрофурана при температуре около -78°C , а затем при комнатной температуре соединением (IV) и палладиевым катализатором, предпочтительно тетракис(трифенилфосфин) палладием (0). Если требуется, реакционную смесь можно нагреть до кипения, добавив еще около 2-х эквивалентов безводного хлорида цинка. Если R^4 представляет собой гетероциклическую группу, связанную через атом азота, то реакцию можно проводить, используя примерно 5-кратный избыток соответствующего гетероцикла в присутствии примерно 10%-ного избытка основания, например безводного карбоната калия, для связывания побочно образующегося бромистого водорода и около 10%-ного избытка бронзы и примерно 0,25 эквивалентов иода (катализаторов) в среде подходящего растворителя, например диметилформамида, при температуре около температуры кипения реакционной среды.

Соединения формулы (I), в которых

R^4 представляет собой $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^8$ и R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 и R^8 принимают значения, определенные выше, можно синтезировать из соответствующих первичных аминов, которые в свою очередь получают нитрованием соединения (II) с использованием стандартной системы концентрированная азотная кислота/концентрированная серная кислота с последующим восстановлением нитроаренов каталитическим гидрированием стандартными методами. Реакцию, как правило, проводят, используя эквивалентные количества первичного амина формулы (I), где R^4 представляет собой NH_2 и R^1 , R^2 и R^3 имеют определенные выше значения, и требуемого алкилсульфонилгалогенида (предпочтительно хлорида) формулы R^8SO_2 (галоген) в присутствии избытка третичного амина, такого как, например, триэтиламин или пиридин, для связывания побочно образующейся кислоты в среде подходящего растворителя, например дихлорметана, при температуре от 0°C до комнатной. Удобство использования пиридина состоит в том, что он может служить одновременно и основанием, и растворителем. Реакцию можно катализировать добавлением 0,1 - 0,2 эквивалентов 4-третиаминопиридина, такого как, например, 4-диметиламинопиридин. Если и R^5 , и R^6 представляют собой атомы водорода, то требуемое соединение можно также получить реакцией первичного амина с сульфамидом в среде подходящего растворителя, например 1,4-диоксана, при температуре около 100°C .

Если при превращениях соединений формулы (II) в соединения формулы (I) R^3 представляет собой группу, которая в условиях реакций, используемых для введения R^4 , может подвергаться вовлечению в реакцию или отщеплению, то такая группа R^3 может быть введена на последней стадии синтеза. Так фенол формулы (II), в котором R^3 представляет собой атом водорода, а R^1 и R^2 имеют определенные выше значения и который можно получить, например, катализируемым Pd депротектированием *O*-аллильного аналога, т.е. соединением формулы (II), в котором R^3 представляет собой аллильную группу, а R^1 и R^2 имеют определенные выше значения, служит субстратом для последующих реакций введения различных заместителей R^4 . Для получения соединения формулы (I), в котором R^1 , R^2 , R^3 и R^4 принимают значения, определенные выше, необходимо осуществить конечное *O*-алкилирование фенольной группы. Это можно сделать в стандартных условиях, используя соответствующий алкилхлорид, алкилбромид или алкилсульфонат, в присутствии основания, такого как, например, безводный карбонат калия, в среде подходящего растворителя, например 2-бутинона, при температуре кипения реакционной смеси. В качестве альтернативного варианта можно осуществить алкилирование в условиях, типичных для реакции Мицунобу.

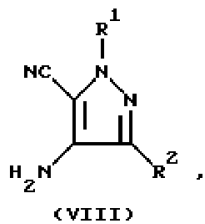
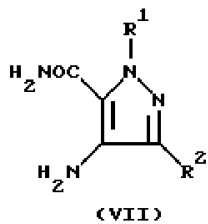
Соединение формулы (II) можно получить из соединения формулы (V):



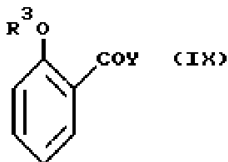
где R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, определенные выше, используя известные методы циклизации ядра для получения пиримидинонового ядра. Так, например, циклизацию можно осуществить, обрабатывая соединение (V) основанием, таким как, например, гидроокись натрия или карбонат калия, предпочтительно в присутствии перекиси водорода, в водно-этанольной смеси при температуре кипения. В этих условиях в качестве предшественника для (II) может быть также использован родственный нитрил формулы (VI), где R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, определенные выше.

В альтернативном методе циклизации соединения формулы (II) можно получить, обрабатывая (V) полифосфорной кислотой при температуре около 140°C .

Соединения формул (V) и (VI) можно получить из соединения формул (VII) и (VIII) соответственно:



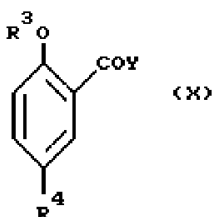
где R^1 и R^2 имеют значения, определенные выше, реакцией с соединением формулы (IX):



где R^3 и Y принимают значения, определенные выше.

Обычно эту реакцию проводят, используя избыток (IX), в присутствии избытка третичного амина, такого как, например, триэтиламин, для связывания побочно образующейся кислоты (HY), возможно в присутствии катализатора, такого как, например, 4-диметиламинопиридин, в среде инертного растворителя, такого как, например, дихлорметан, при температуре от около 0°C до комнатной.

Соединения формулы (I) можно получить более прямым путем из соединения формулы (X):



где R^3 , R^4 и Y принимают значения, определенные выше, если такие ацилгалогениды являются легкодоступными, их реакцией или с соединением (VII), или с соединением (VIII) с последующим замыканием цикла в полученном соединении, как это описано выше. Ясно, что этот альтернативный путь синтеза пригоден только в том случае, если R^4 совместим с условиями реакций на обеих стадиях, т.е. если R^4 представляет собой ацетильную группу, как это проиллюстрировано примером 17.

Те аминопиразолы формул (VII) и (VIII), ацилгалогениды формул (IX) и (X) и интермедиаты, используемые для введения в соединения формулы (II) различных заместителей R^4 , которые не являются коммерчески доступными и не описаны ниже, могут быть получены стандартными синтетическими методами, описанными в литературе, из легкодоступных исходных веществ и соответствующих реагентов в подходящих условиях.

Некоторые из соединений формулы (I), в которых R^9 принимает определенные выше значения за исключением атома водорода, можно получить непосредственно из соответствующих 4-N-незамещенных пиперазиновых аналогов, т.е. из предшественников, в которых R^9 представляет собой атом водорода, с помощью стандартных синтетических методов.

Все вышеуказанные реакции являются хорошо известными; реагенты и условия, необходимые для их осуществления, можно легко подобрать, обратившись к существующим справочникам и к нижеприведенным примерам. Специалистам в данной области техники без сомнения очевидны их альтернативы и варианты, позволяющие получить все соединения, определяемые формулой (I).

Биологические активности соединений предложенного изобретения были определены с помощью нижеследующих тестов:

Активность в ингибировании фосфодиэстеразы.

Сродство соединений к цГМФ ФДЭ и к цАМФ ФДЭ оценивали, определяя значение показателя $1C_{50}$ (концентрации ингибитора, которая требуется для 50%-ного ингибирования активности фермента). ФДЭ-ферменты выделяли из тромбоцитов кроликов и почек крыс по методу У. Дж. Томпсона и др. (Biochem., 1971, 10, 311). Из тромбоцитов кроликов были получены кальций/калмодулин (Ca/CAM)-независимая цГМФ ФДЭ и цГМФ-ингибированная цАМФ ФДЭ, а из четырех главных ФДЭ-ферментов почек крыс была выделена Ca/CAM-зависимая цГМФ ФДЭ (фракция 1). Испытания проводили, используя модифицированный периодический метод У. Дж. Томпсона и М. М. Эпилмена (Biochem., 1979, 18, 5228). Результаты этих тестов показывают, что соединения предлагаемого изобретения являются сильными и селективными ингибиторами обеих цГМФ ФДЭ.

Активность в ингибировании агрегации тромбоцитов.

Ее оценивали, определяя способность соединения ингибировать вызываемую фактором активации тромбоцитов (ФАТ) агрегацию тромбоцитов *in vitro* и усиливать *in vitro* антиагрегационное действие активаторов гуанилатциклазы, таких как нитропруссид и ЭРФ. Промытые тромбоциты приготавливали по методу Дж.Ф. Мастарда и др. (Methods in Euzymol., 1989, 169, 3), агрегацию определяли стандартным турбодиметрическим методом, как описано Г.В. Борном (I. Physiol (Лондон), 1962, 162, 67 p.).

Антигипертензивная активность.

Ее оценивали после внутривенного или перорального введения соединения крысам с не вызванной искусственно гипертензией. Кровяное давление регистрировали с помощью канюли, имплантированной в каротидную артерию находящейся в сознании или анестезированной крысы.

При введении людям в качестве лечебного или профилактического средства против стенокардии, гипертензии или застойной сердечной недостаточности пероральные дозы соединений, как правило, составляют 4 - 800 мг в день для среднестатистического взрослого пациента (70 кг). Для типичного взрослого пациента индивидуальные таблетки или капсулы содержат 2 - 400 мг активного соединения в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем и предназначены для однократного или многократного приема в течение дня в виде единичной дозы или нескольких дробных доз. Дозы для внутривенного, трансбуккального или подъязычного введения составляют, как правило, 1 - 400 мг на одну дозу. На практике врач самостоятельно определяет режим приема лекарственного средства, оптимальный для данного пациента этот режим меняется в зависимости от возраста пациента, веса его тела и его реакции на прием лекарства. Вышеуказанные дозировки представляют собой примеры для среднестатистических случаев, вместе с тем возможны индивидуальные случаи, при которых надлежит использовать более высокие или более низкие интервалы дозировок, и такие случаи также включаются в объем предлагаемого изобретения.

При использовании соединений формулы (I) для лечения людей их можно вводить в индивидуальном виде, но, как правило, их следует вводить в смеси с фармацевтическим носителем, выбранным в зависимости от предполагаемого способа введения и в соответствии со стандартной фармацевтической практикой. Например, соединения можно вводить перорально, буккально или подъязычно в форме таблеток, содержащих такие наполнители, как крахмал или лактоза, в форме капсул или шариков, или в индивидуальном виде, или в смеси с наполнителями, или в форме эликсиров или суспензий, содержащих ароматизирующие или красящие агенты. Соединения можно также вводить парентерально, например внутривенно, внутримышечно, подкожно или внутрикоронарно. Парентерально их лучше всего вводить в форме стерильного водного раствора, который может содержать и другие соединения, например соли, или моносахариды, такие как маннитол или глюкоза, чтобы сделать раствор

изотоническим с кровью.

Таким образом предлагаемое изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Изобретение обеспечивает также соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию, содержащую любое из этих действующих начал, для использования в медицине.

Изобретение обеспечивает далее использование соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей любое из этих действующих начал, для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения постоянной, нестабильной и вариантной стенокардии, гипертензии, легочной гипертензии, застойной сердечной недостаточности, атеросклероза, удара, болезни периферических сосудов, состояний пониженной проходимости кровеносных сосудов, например пост-ЧТКА, хронической астмы, бронхита, аллергической астмы, аллергического ринита, глаукомы или болезней, характеризующихся расстройством сократительной способности кишок, например СРТК.

Следующая отличительная особенность изобретения заключается в том, что оно обеспечивает способ лечения или профилактики постоянной, нестабильной и вариантной стенокардии, гипертензии, легочной гипертензии, застойной сердечной недостаточности, атеросклероза, удара, болезни периферических сосудов, состояний пониженной проходимости кровеносных сосудов, например пост-ЧТКА, хронической астмы, бронхита, аллергической астмы, аллергического ринита, глаукомы или болезней, характеризующихся расстройством сократительной способности кишок, например СРТК, у млекопитающих (включая человека), который включает в себя введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей любое из этих действующих начал.

Изобретение, кроме того, включает в себя любые новые интермедиаы, отвечающие формулам (I), (III) и (IV), и описанные выше.

Получение соединений предлагаемого изобретения и используемых для этого промежуточных продуктов иллюстрируется нижеследующими примерами и синтезами. Чистоту соединений определяли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ), используя пластинки Merck Kieselgel 60 F₂₅₄. Спектры ¹H-ядерного магнитного резонанса регистрировали, используя или спектрометр ОЕ-300, или спектрометр Bruker AC-300, во всех случаях спектры согласовывались с предлагаемыми структурами.

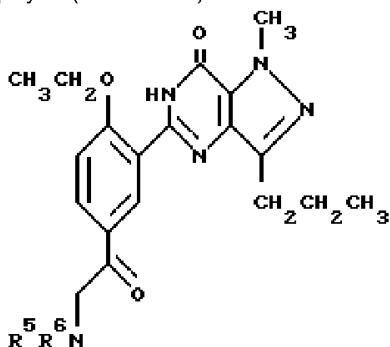
Пример 1.

5-(2-Этокси-5-пиперидиноацетилфенил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он.

К перемешиваемой суспензии 5-(5-бромацетил-2-этоксифенил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]

пиримидин-7-она (синтез 8, 0,95 г, 0,0022 моль) и безводного карбоната калия (0,6 г, 0,0044 моль) в ацетонитриле (50 мл) при комнатной температуре добавляют пиперидин (0,22 мл, 0,0022 моль). Спустя 18 ч смесь упаривают в вакууме, остаток растворяют в воде (50 мл) и полученный раствор экстрагируют этилацетатом (3 раза по 30 мл). Органические экстракты соединяют, промывают рассолом (3 раза по 30 мл), сушат (над сульфатом натрия) и упаривают в вакууме. Полученный твердый продукт желтого цвета хроматографируют на силикагеле (12 г), используя в качестве элюента смесь метанол-дихлорметан с градиентом метанола 0 - 2%, получают беловатый твердый продукт. Кристаллизацией из смеси этилацетат-гексан получают целевое соединение в виде твердого беловатого порошка (0,27 г, 28%), т.пл. 149 - 151°C. Найдено: С 66,13, Н 6,90; N 15,95. Рассчитано для формулы: С₂₄H₃₁N₅O₅: С 65,88; Н 7,14; N 16,01%.

Примеры 2 - 8. По методике примера 1, используя соответствующие амины, получают соединения, отвечающие нижеследующей формуле (см. табл. 1):

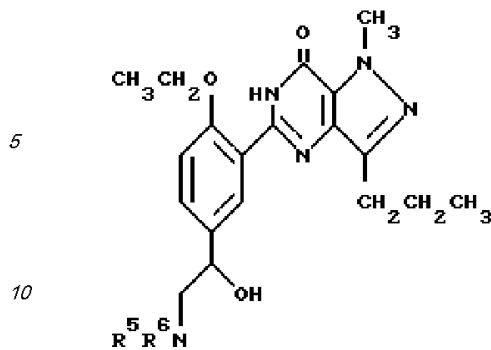


Пример 9.

5-[2-Этоксифенил]-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-7-он.

К перемешиваемой суспензии 5-[2-этоксифенил]-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-7-она (0,12 г, 0,0027 моль) в этаноле (10 мл) добавляют боргидрит натрия (0,01 г, 0,0027 моль) и полученный раствор 18 ч перемешивают при комнатной температуре. Испарением в вакууме удаляют растворитель, суспендируют остаток в насыщенном водном растворе бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагируют эту смесь дихлорметаном (3 раза по 20 мл). Органические экстракты объединяют, сушат над сульфатом натрия и упаривают в вакууме, получая масло. Растиранием с эфиром получают твердое белое вещество, кристаллизация которого из смеси этилацетат-гексан дает целевое соединение в виде белого порошка (0,050 г, 42%), т.пл. 139 - 140°C. Найдено: С 62,55; Н 7,44; N 18,79. Рассчитано для формулы: С₂₃H₃₂N₆O₃: С 62,71; Н 7,32; N 19,08%.

Примеры 10 - 13. По методике примера 9, используя соответствующие кетоны (примеры 3, 4, 5 и 1 соответственно), получают соединения (см. табл. 2):



Пример 14.

1-Метил-5-(5-морфолиноацетил-2-н-пропокси фенил)-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-7-он.

Это соединение получают из морфолина и 5-(5-бромацетил-2-н-пропокси фенил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-7-она (синтез 1) по методике примера 1 в виде белых кристаллов (47%), т.пл. 128 - 129°C. Найдено: С 63,62; Н 7,07; N 15,53. Рассчитано для формулы: С₂₄H₃₂N₅O₄: С 63,56; Н 6,89; N 15,44%.

Пример 15.

1-Метил-5-[5-(4-1-пиперазилацетил)-2-н-пропокси фенил]-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-7-он.

Это соединение получают в виде белого твердого вещества (27%) с т.пл. 124 - 125°C по методике примера 1 из 4-метилпиперазина и 5-(5-бромацетил-2-н-пропокси фенил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-7-она (синтез 11). Найдено: С 63,96; Н 7,19; N 17,80. Рассчитано для формулы: С₂₅H₃₄N₆O₃: С 64,36; Н 7,14; N 18,01%.

Пример 16.

5-[5-(1-Гидрокси-2-морфолиноэтил)-2-н-пропокси фенил]-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-7-он.

Это соединение получают в виде белого твердого вещества (28%) с т.пл. 104 - 105°C по методике примера 9 из 1-метил-5-(5-морфолиноацетил-2-н-пропокси фенил)-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-7-она. Найдено: С 62,90; Н 7,50; N 15,48. Рассчитано для формулы: С₂₄H₃₃N₅O₄: С 63,28; Н 7,30; N 15,37%.

Пример 17.

5-(5-Ацетил-2-этоксифенил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-7-он.

Целое соединение получают в виде белого твердого вещества (77%) с т.пл. 196 - 198°C по методике синтеза 7 из 4-(5-ацетил-2-этоксифениламино)-1-метил-3-н-пропилпиразол-5-карбоксамидо (синтез 15). Найдено: С 64,35; Н 6,16; N 15,85. Рассчитано для формулы: С₁₉H₂₂N₄O₃: С 64,39; Н 6,26; N 15,81%.

Пример 18.

5-(5-Бром-2-н-пропокси фенил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-7-он.

К перемешиваемому при комнатной температуре раствору 5-(2-н-пропокси фенил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло [4,3-д] пиримидин-7-она

(синтез 10, 4,0 г, 0,010 моль) в диметилформамиде (40 мл) по каплям добавляют N-бромсукцинимид (2,6 г, 0,016 моль) в диметилформамиде (40 мл). Через 7 ч испарением в вакууме удаляют растворитель, суспендируют остаток в насыщенном водном растворе карбоната натрия и экстрагируют полученный раствор этилацетатом (3 раза по 50 мл). Органические экстракты объединяют, сушат над сульфатом натрия и упаривают в вакууме. Растирание остатка с эфиром с последующей кристаллизацией из смеси этилацетат-гексан дает целевое соединение в виде белых кристаллов (3,39 г, 68%), т.пл. 117 - 118°C. Найдено: С 53,15, Н 5,03, N 13,78. Рассчитано для формулы: $C_{18}H_{21}BrN_4O_2$: С 53,34, Н 5,22, N 13,82%.

Пример 19. Трет.-бутиловый эфир (Е)-3-(1-метил-7-оксо-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-5-ил)-4-н-пропоксикикоричной кислоты.

К раствору 5-(5-бром-2-н-пропоксифенил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-7-она (1,0 г, 0,0025 моль) и триэтиламина (0,38 г, 0,0038 моль) в ацетонитриле (2 мл) добавляют ацетат палладия (II) (0,03 г, 0,00013 моль), три-орто-толилфосфин (0,076 г, 0,00025 моль) и трет.-бутилакрилат (0,48 г, 0,0038 моль). Полученную смесь 4 ч кипятят с обратным холодильником, затем охлаждают и упаривают в вакууме. Остаток суспендируют в воде (30 мл) и экстрагируют дихлорметаном (3 раза по 20 мл). Органические экстракты объединяют, сушат над сульфатом натрия и упаривают в вакууме, получая желто-зеленое твердое вещество. Хроматографирование на силикагеле (12 г) с использованием в качестве элюента смеси метанол-дихлорметан с градиентом метанола 0 - 2% и последующая кристаллизация из смеси этилацетат-гексан дают целевое соединение в виде белого твердого вещества (0,65 г, 58%), т. пл. 167 - 168°C. Найдено: С 63,47, Н 7,00, N 12,31. Рассчитано для формулы: $C_{25}H_{32}N_4O_4$: С 66,35, Н 7,13, N 12,38%.

Пример 20. (Е)-3-(1-метил-7-оксо-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-5-ил)-4-н-пропоксикикоричная кислота.

К раствору трет.-бутилового эфира (Е)-3-(1-метил-7-оксо-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-5-ил)-4-н-пропоксикикоричной кислоты (0,40 г, 0,00088 моль) в метаноле (2,3 мл) добавляют 2N раствор гидроксида натрия в воде (2,28 мл, 0,0046) и полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 18 ч. Метанол удаляют испарением в вакууме, остаток растворяют в воде (25 мл) и экстрагируют этот раствор этилацетатом (4 раза по 15 мл). Водный слой отделяют, подкисляют до pH 1 соляной кислотой и экстрагируют смесью метанола и этилацетата (3:97, 4 раза по 20 мл). Органические экстракты объединяют, сушат над сульфатом натрия и упаривают в вакууме, после чего кристаллизуют остаток из этилацетата, получая целевое соединение в виде белого твердого вещества (0,27 г, 77%), т.пл. 229 - 230°C. Найдено: С 63,64, Н 5,98, N 14,14.

Рассчитано для формулы: $C_{21}H_{25}N_4O_4$: С 63,46, Н 6,34, N 14,10%.

Пример 21.

5-(5-Бром-2-этоксифенил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-

7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-7-он.

К перемешиваемому раствору 5-(2-этоксифенил)

-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло

[4,3-д] пиримидин-7-она (синтез 7, 1,1 г, 0,00352 моль) в ледяной уксусной кислоте (20

мл) по каплям добавляют бром (0,93 г, 0,0058

моль). Смесь перемешивают при 100°C в течение 6,5 ч, после чего испарением в

вакууме удаляют растворитель. Остаток

растворяют в 50 мл смеси метанола и

дихлорметана состава 9 : 1 и полученный

раствор промывают насыщенным водным

раствором бикарбоната натрия (50 мл), водой

(50 мл) и насыщенным раствором (50 мл),

сушат над сульфатом магния и упаривают в

вакууме. Остаток хроматографируют на

силикагеле (15 г), элюируя смесью

метанол/дихлорметан (1 : 99) после

кристаллизации из ацетонитрила получают

целевое соединение (0,62 г, 45%), т. пл. 157

- 159°C. Найдено: С 52,41, Н 5,25, N 14,01.

Рассчитано для формулы: $C_{17}H_{19}BrN_4O_2$: С

52,18, Н 4,89, N 14,32%.

Пример 22. Трет.-бутиловый эфир

(Е)-4-этокси-3-(1-метил-7-оксо-3-

н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло

[4,3-д]пиримидин-5-ил)коричной кислоты.

Целевое соединение получают в виде

белого кристаллического вещества (31%) с т.

пл. 179 - 180°C по методике примера 19 из

5-(5-бром-2-этоксифенил)-1-метил-3-н-пропил

-1,6-дигидро-7Н-пиразоло [4,3-д]

пиримидин-7-она. Найдено: С 65,83, Н 6,90, N

12,75. Рассчитано для формулы:

$C_{24}H_{30}N_4O_4$: С 65,89, Н 6,68, N 12,81%.

Пример 23.

(Е)-4-этокси-3-(1-метил-7-оксо-3-н-пропил-1,6

-дигидро-

7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-5-ил)коричная

кислота.

Целевое соединение получают в виде

белых кристаллов (66%) с т. пл. 234 - 236°C

по методике примерка 20 из трет.-бутилового

эфира

(Е)-4-этокси-3-(1-метил-7-оксо-3-н-пропил-1,6

-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]

пиримидин-5-ил)коричной кислоты. Найдено:

С 63,01, Н 5,59, N 14,62. Рассчитано для

формулы: $C_{20}H_{22}N_4O_4$: С 62,82, Н 5,80, N

14,65%.

Пример 24.

3-[4-этокси-3-(1-метил-7-оксо-3-н-пропил-1,6-

-дигидро-

7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-5-ил)фенил]про

пановая кислота.

Раствор

(Е)-4-этокси-3-(1-метил-7-оксо-3-н-пропил-1,6

-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]

пиримидин-5-ил)коричной кислоты (0,426 г,

0,0011 моль) в смеси метанола (28,5 мл),

этилацетата (100 мл) и воды (1,5 мл)

перемешивают с 0,05 г катализатора -

5%-ного палладия на активированном угле в

атмосфере водорода при комнатной

температуре и под давлением в течение 3 ч.

Катализатор удаляют фильтрованием,

растворитель удаляют испарением в вакууме.

Кристаллизация остатка из смеси

этилацетат-гексан дает целевое соединение в виде бежевых кристаллов (0,23 г, 54%), т.пл. 165 - 167°C. Найдено: С 62,24, Н 6,17, N 14,09. Рассчитано для формулы: $C_{20}H_{24}N_4O_4$: С 62,39, Н 6,33, N 14,41%.

Пример 25. Диметиламид (Е)-4-этокси-3-(1-метил-7-оксо-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-5-ил)коричной кислоты.

Целевое соединение получают по методике примера 19 из N,N-диметилакриламида и 5-(5-бром-2-этоксифенил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-7-она и выделяют после кристаллизации из смеси этилацетат-гексан в виде бесцветных кристаллов (38%), т. пл. 219 - 221°C. Найдено: С 64,15, Н 6,46, N 16,96. Рассчитано для формулы: $C_{22}H_{27}N_5O_3$: С 64,53, Н 6,65, N 17,10%.

Пример 26. Диметиламид 3-[4-этокси-3-(1-метил-7-оксо-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-5-ил)фенил]пропановой кислоты.

Целевое соединение получают по методике примера 24 из диметиламида (Е)-4-этокси-3-(1-метил-7-оксо-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-5-ил)коричной кислоты и выделяют после кристаллизации из смеси этилацетат-гексан в виде бесцветных кристаллов (74%), т.пл. 155 - 157°C. Найдено: С 64,09, Н 7,04, N 16,71. Рассчитано для формулы: $C_{22}H_{29}N_5O_3$: С 64,21, Н 7,10, N 17,02%.

Пример 27. (Е)-4-этокси-3-(1-метил-7-оксо-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-5-ил)циннамонитрил.

Целевое соединение получают в виде беловатых кристаллов (33%) по методике примера 19 из акрилонитрила и 5-(5-бром-2-этоксифенил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-7-она. Найдено: С 65,99, Н 5,52 N 19,07. Рассчитано для формулы: $C_{20}H_{21}N_5O_2$: С 66,10, Н 5,82, N 19,27%.

Пример 28. 5-[5-(3-Аминопропил)-2-этоксифенил]-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-7-он.

Раствор (Е)-4-этокси-3-(1-метил-7-оксо-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-5-ил)циннамонитрила (0,25 г, 0,00064 моль) в ледяной уксусной кислоте (25 мл) перемешивают с никелем Ренея (25 мг) в атмосфере водорода при комнатной температуре и давлении 3,5 атм в течение 3 ч. Полученную смесь фильтруют и фильтрат упаривают в вакууме. Остаток разделяют между насыщенным водным раствором карбоната натрия (50 мл) и дихлорметаном (30 мл), слои разделяют и экстрагируют водную фазу дихлорметаном (2 раза по 30 мл). Органические растворы объединяют, сушат над сульфатом натрия и упаривают в вакууме, получая коричневое твердое вещество, кристаллизация которого из смеси гексан-этилацетат дает целевое соединение в виде желтовато-коричневых кристаллов (96

мг, 38%), т.пл. 115 - 117°C. Найдено: С 65,29, Н 7,35, N 18,66. Рассчитано для формулы: $C_{20}H_{27}N_5O_2$: С 65,02, Н 7,37, N 18,96%.

Пример 29.

4-Этокси-3-(1-метил-7-оксо-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-5-ил)бензойная кислота.

К перемешиваемому при -78°C в атмосфере сухого азота раствору 5-(5-бром-2-этоксифенил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-7-она (0,60 г, 0,00074 моль) в сухом тетрагидрофуране (25 мл) по каплям добавляют н-бутиллитий (2,5 М раствор в гексане, 1,53 мл, 0,0038 моль). Через 0,3 ч перемешивания при -78 °С раствору дают нагреться до -40 °С и барботируют через него газообразную двуокись углерода. Полученному раствору дают нагреться до комнатной температуры и выливают в воду, затем проводят подкисление до pH 3 добавлением 2N соляной кислоты и экстракцию смесью дихлорметан-метанол состава 9 : 1 (4 раза по 50 мл). Органические экстракты объединяют, сушат над сульфатом магния и упаривают в вакууме, получая бесцветное твердое вещество. Хроматографические этого твердого вещества на силикагеле (20 г) при элюировании смесью метанол-дихлорметан с градиентом метанола 2 - 5% дает твердый продукт, который растворяют в смеси дихлорметан-метанол состава 9 : 1 (50 мл), этот раствор промывают насыщенным водным раствором карбоната натрия (50 мл), сушат над сульфатом магния и упаривают в вакууме, получая целевое соединение в виде белого порошка (0,144 г, 26%), т.пл. 285-288 °С. Найдено: С 60,74, Н 5,72, N 15,61. Рассчитано для формулы: $C_{18}H_{20}N_4O_4$: С 60,66, Н 5,66, N 15,72.

Пример 30.

5-[2-Этокси-5-(4-метилпиперазинилкарбонил)фенил]-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-7-он.

Раствор

4-этокси-3-(1-метил-7-оксо-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-5-ил)бензойной кислоты (0,095 г, 0,00027 моль), 1-метилпиперазина (0,265 г, 0,00265 моль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорида (0,077 г, 0,0004 моль) и 1-гидроксibenзотриазола (0,054 г, 0,0004 моль) в дихлорметане (25 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционный раствор промывают водой (25 мл), сушат над сульфатом магния и упаривают в вакууме, после чего кристаллизуют полученный остаток из смеси этилацетат-гексан, получая целевое соединение в виде бесцветных кристаллов (0,03 г, 25%), т.пл. 196-197°C. Найдено: С 63,12, Н 6,81, N 18,96. Рассчитано для формулы: $C_{23}H_{30}N_6O_3$: С 62,99, Н 6,90, N 19,16%.

Пример 31.

5-[2-Этокси-5-(1-имидазолил)фенил]-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-7-он.

Раствор

5-(5-бром-2-этоксифенил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]

пиримидин-7-она (0,20 г, 0,00051 моль), имидазола (0,172 г, 0,0025 моль), безводного карбоната калия (0,077 г, 0,00056 моль), бронзы (0,36 г, 0,00057 моль) и иода (0,015 г, 0,00012 моль) в диметилформамиде (10 мл) кипятят с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 4,5 ч, охлаждают и выливают в воду (50 мл). Эту смесь экстрагируют смесью дихлорметан-метанол (9 : 1, 6 раз по 50 мл), экстракты объединяют, сушат над сульфатом магния и упаривают в вакууме, получая бледно-коричневое масло. Это масло хроматографируют на силикагеле (20 г), элюируя смесью дихлорметан-метанол-триэтиламин (97,8 : 2 : 0,2), получая желтое твердое вещество, кристаллизация которого из смеси этилацетат-гексан дает целевое соединение в виде твердого вещества кремового цвета (0,73 г, 38%), т.пл. 193 - 194 °С. Найдено: С 63,61; Н 5,97; N 22,03. Рассчитано для формулы: $C_{20}H_{22}N_6O_2$: С 63,48, Н 5,86, N 22,21%.

Пример 32.

5-[2-Этокси-5-(1-метил-2-имидазолил)фенил]-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он.

К перемешиваемому при -78 °С раствору 1-метилимидазола (0,628 г, 0,0077 моль) в сухом тетрагидрофуране (10 мл) добавляют н-бутиллитий (1,6 М раствор в гексане, 9,6 мл, 0,0153 моль) и полученный раствор перемешивают в течение 0,25 ч. Добавляют раствор безводного хлористого цинка (2,08 г, 0,0153 моль) в сухом тетрагидрофуране (15 мл), дают смеси нагреться до комнатной температуры, после чего добавляют 5-(5-бром-2-этоксифенил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло [4,3-d]пиримидин-7-он (1,0 г, 0,0026 моль) и тетраakis(трифенилфосфин) палладий(0) (0,036 г, 0,031 ммоль) и полученную смесь 18 ч кипятят с обратным холодильником. Добавляют раствор безводного хлористого цинка (2,08 г, 0,0153 моль) в сухом тетрагидрофуране (15 мл), дают смеси нагреться до комнатной температуры, после чего добавляют 5-(5-бром-2-этоксифенил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он (1,0 г, 0,0026 моль) и тетраakis(трифенилфосфин)-палладий(0) (0,036 г, 0,031 ммоль) и получают смесь 18 ч кипятят с обратным холодильником. Добавляют дополнительное количество безводного хлористого цинка (2,08 г, 0,0153 моль) и кипятят полученную смесь с обратным холодильником еще 60 ч, после чего охлаждают, добавляют метанол (2 мл) и удаляют растворитель испарением в вакууме. Остаток нагревают с раствором дигидрата двуназиевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (23,0 г, 0,0618 моль) в воде (100 мл) до 100 °С в течение 0,2 ч, затем полученный раствор подщелачивают до рН 8 насыщенным водным раствором карбоната натрия и экстрагируют дихлорметаном (6 раз по 100 мл). Органические экстракты объединяют, сушат над сульфатом натрия и упаривают в вакууме, получая желтое твердое вещество, очистка которого хроматографированием на силикагеле (13 г) при элюировании смесью метанол-дихлорметан с градиентом метанола

0 - 3% с последующей кристаллизацией из этилацетата дает целевое соединение в виде беловатого твердого вещества (0,542 г, 53%), т.пл. 199 - 202 °С. Найдено: С 64,45, Н 6,27, N 21,56. Рассчитано для формулы: $C_{21}H_{24}N_6O_2$: С 64,27, Н 6,16, N 21,42%.

Пример 33.

5-[2-Этокси-5-(2-пиридил)фенил]-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он.

Целевое соединение получают в виде беловатого твердого вещества (33%) с т.пл. 216 - 218 °С по методике примера 32 из 2-бромпиридина и 5-(5-бром-2-этоксифенил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она. Найдено: С 67,61, Н 5,81, N 17,63. Рассчитано для формулы: $C_{22}H_{23}N_5O_2$: С 67,85, Н 5,95, N 17,98%.

Пример 34.

1-Метил-5-(5-морфолинометил-2-н-пропоксифенил)-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он.

Раствор

5-(5-хлорметил-2-н-пропоксифенил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она (синтез 16, 0,60 г, 0,0016 моль) в 2-бутаноне (10 мл) по каплям при 0 °С добавляют к перемешиваемому раствору морфолина (0,42 г, 0,0048 моль) в 2-бутаноне (40 мл). Затем раствор 16 ч кипятят с обратным холодильником, охлаждают и упаривают в вакууме. Остаток суспендируют в воде (50 мл) и экстрагируют суспензию этилацетатом (3 раза по 20 мл). Органические экстракты объединяют, промывают раствором (2 раза по 30 мл), сушат над сульфатом натрия и упаривают в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле (12 г), используя в качестве элюента смесь метанол-дихлорметан с градиентом метанола 0 - 2%, и получают масло, которое отверждают растиранием с гексаном. Кристаллизацией из смеси этилацетат-гексан получают целевое соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,36 г, 53%), т.пл. 106 - 107 °С. Найдено: С 64,76, Н 7,34, N 16,36. Рассчитано для формулы: $C_{23}H_{31}N_5O_3$: С 64,92, Н 7,34, N 16,46%.

Пример 35.

1-Метил-5-[5-(4-метил-1-пиперазинилметил)-2-н-пропоксифенил]-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он.

Целевое соединение получают по методике примера 34 из 5-(5-хлорметил-2-н-пропоксифенил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло [4,3-d]пиримидин-7-она и 1-метилпиперазина и выделяют в виде бесцветного твердого вещества (36%), т.пл. 149 - 150 °С. Найдено: С 65,68, Н 7,83, N 19,10. Рассчитано для формулы: $C_{24}H_{34}N_6O_2$: С 65,73, Н 7,81, N 19,16%.

Пример 36.

1-Метил-5-(5-метил-2-н-пропоксифенил)-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он.

Раствор

5-(5-хлорметил-2-н-пропоксифенил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она (0,5 г, 0,0013 моль) в

этилацетате (50 мл) перемешивают с катализатором - 10% палладия на активированном угле в атмосфере водорода при давлении 3,5 атм и комнатной температуре. Через 1 ч смесь фильтруют и упаривают фильтрат в вакууме, получая бледно-зеленое твердое вещество. Хроматографирование на силикагеле (4 г) с использованием в качестве элюента смеси метанол-дихлорметан с градиентом метанола дает белое твердое вещество, кристаллизацией которого из смеси гексан-этилацетат получают целевое соединение в виде бесцветных игольчатых кристаллов (0,12 г, 26%), т. пл. 115 - 116°C. Найдено: С 66,66, Н 7,12, N 16,55. Рассчитано для формулы: $C_{19}H_{24}N_4O_2$: С 67,04, Н 7,11, N 16,46%.

Пример 37.

5-(5-Гидроксиэтил-2-н-пропоксибензил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-7-он.

К раствору

5-(5-хлорметил-2-н-пропоксибензил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-7-она (0,5 г, 0,0013 моль) в диметилсульфоксиде (10 мл) добавляют гидроокись натрия (0,26 г, 0,0065 моль) и этиленгликоль (0,41 г, 0,0065 моль). Реакционную смесь нагревают при 100°C в течение 6 ч, дают ей остыть и выливают в воду (50 мл), после чего экстрагируют водную смесь этилацетатом (3 раза по 30 мл). Объединенные экстракты фильтруют, сушат над сульфатом натрия и упаривают в вакууме, получая масло, которое очищают хроматографированием на силикагеле (6 г), используя в качестве элюента смесь метанол-дихлорметан с градиентом метанола 0 - 3%. Твердый продукт кристаллизуют из смеси гексан-этилацетат, получая целевое соединение в виде белого твердого вещества (2%), т.пл. 174 - 175°C. Найдено: С 63,97, Н 6,66, N 15,57. Рассчитано для формулы: $C_{19}H_{24}N_4O_3$: С 64,03, Н 6,79, N 15,72%.

Пример 38.

5-(5-Этоксиметил-2-н-пропоксибензил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-7-он.

К этанолу (40 мл) порциями на протяжении 1 ч добавляют натрий (0,15 г, 0,0013 моль). Затем к полученному раствору добавляют 5-(5-хлорметил-2-н-пропоксибензил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-7-он (0,5 г, 0,0013 моль) и после 3 дн выдерживания полученной смеси при комнатной температуре удаляют растворитель испарением в вакууме. Твердый остаток суспендируют в воде (50 мл) и экстрагируют суспензию этилацетатом (3 раза по 30 мл). Затем экстракты объединяют, сушат над сульфатом натрия и упаривают в вакууме, получая зеленое твердое вещество. Хроматографирование на силикагеле (6 г) с использованием в качестве элюента смеси метанол-дихлорметан с градиентом метанола и последующая кристаллизация целевого продукта из смеси гексан-этилацетат дает его в виде белого твердого вещества (0,2 г, 39%), т. пл. 89 - 90°C. Найдено: С 65,87, Н 7,57, N 14,66. Рассчитано для формулы: $C_{21}H_{28}N_4O_3$: С 65,60, Н 7,34, N 14,57%.

Пример 39.

5-[5-(2-Гидроксиэтоксиметил)-2-н-пропоксибензил]-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-7-он.

Целевое соединение получают в виде белого твердого вещества (45%) с т. пл. 101 - 102°C по методике примера 38 из 5-(5-хлорметил-2-н-пропоксибензил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-7-она и этиленгликоли. Найдено: С 63,13, Н 6,88, N 13,98. Рассчитано для формулы: $C_{21}H_{28}N_4O_4$: С 62,98, Н 7,05, N 13,99%.

Пример 40.

1-Метил-5-[5-(2-морфолиноэтоксиметил)-2-н-пропоксибензил]-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-7-он.

(а) К перемешиваемому при 0°C раствору 5-[5-(2-гидроксиэтоксиметил)-2-н-пропоксибензил]-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-7-она (1,8 г, 0,0045 моль) в пиридине (25 мл) добавляют метансульфонилхлорид (0,56 г, 0,0049 моль). После 18 ч выдерживания смеси при комнатной температуре в вакууме испаряют растворитель и разделяют остаток между 2N соляной кислотой (30 мл) и дихлорметаном (30 мл). Отделяют водный слой, экстрагируют его дихлорметаном (2 раза по 30 мл), затем органические слои объединяют, сушат над сульфатом натрия и упаривают в вакууме, получая коричневое масло.

Хроматографирование на силикагеле (12 г) с использованием в качестве элюента смеси метанол-дихлорметан с градиентом метанола 0 - 3% дает масло, растирание которого с гексаном и последующая кристаллизация из смеси гексан-этилацетат дает целевой мезилат в виде белых кристаллов (0,19 г, 9%), т. пл. 74 - 76°C. Найдено: С 55,71, Н 6,25, N 11,69. Рассчитано для формулы: $C_{22}H_{30}N_4O_6$: С 55,21, Н 6,32, N 11,71%.

(б) К раствору полученного выше мезилата, а именно 5-[5-(2-метансульфонилоксиэтоксиметил)-2-н-пропоксибензил]-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-7-она (0,20 г, 0,00042 моль), в ацетонитриле (25 мл) добавляют морфолин (0,19 г, 0,0021 моль) и полученную смесь перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 18 ч. Растворитель удаляют испарением в вакууме, остаток растворяют в насыщенном водном растворе карбоната натрия и экстрагируют полученный раствор этилацетатом (3 раза по 20 мл). Экстракты объединяют, сушат над сульфатом натрия и упаривают в вакууме и хроматографируют остаток на силикагеле (4 г), используя в качестве элюента метанол-дихлорметан с градиентом метанола 0 - 2%. Упаривание соответствующих фракций в вакууме с последующей кристаллизацией из гексана дает целевое соединение в виде белых кристаллов (0,098 г, 48%), т.пл. 65 - 66 °С. Найдено: С 64,17, Н 7,69, N 14,96. Рассчитано для формулы: $C_{25}H_{35}N_5O_5$: С 63,94, Н 7,51, N 14,91%.

Пример 41.

5-(2-Этокси-5-метансульфонамидофенил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-7-он.

К перемешиваемому при 0°C раствору

5-(5-амино-2-этоксифенил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она (0,45 г, 0,00137 моль) в сухом пиридине (30 мл) добавляют метансульфонилхлорид (0,157 г, 0,00137 моль). Полученную смесь 18 ч перемешивают при комнатной температуре, после чего упаривают в вакууме. Остаток суспендируют в насыщенном водном растворе бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагируют эту смесь дихлорметаном (2 раза по 30 мл). Органические экстракты объединяют, промывают рассолом (2 раза по 30 мл), сушат над сульфатом натрия и упаривают в вакууме. Остаток растирают с эфиром, хроматографируют на силикагеле (12 г), элюируя смесью дихлорметан-метанол состава 98,5 : 1,5, и кристаллизуют целевой продукт из смеси этилацетат-гексан, получая его в виде белого порошка (0,32 г, 58%), т. пл. 205 - 206°C. Найдено: С 53,63, Н 5,66, N 17,24. Рассчитано для формулы: $C_{18}H_{23}N_5O_4S$: С 53,32, Н 5,72, N 17,27%.

Пример 42.

5-[2-Этокси-5-(3-морфолинопропилсульфонил амидо)фенил]-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он.

Целевое соединение получают по методике примера 41 из 5-(5-амино-2-этоксифенил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она и 3-морфолинопропилсульфонилхлорида и выделяют в виде коричневых кристаллов (14%), т.пл. 157 - 159°C. Найдено: С 55,42, Н 6,53, N 16,01. Рассчитано для формулы: $C_{24}H_{34}N_6O_5S$: С 55,58, Н 6,61, N 16,21%.

Пример 43.

5-[2-Этокси-5-(4-метил-1-пиперазинил)сульфо намидофенил]-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он.

Целевое соединение получают по методике примера 41 из 4-метил-1-пиперазинилсульфонилхлорида и 5-(5-амино-2-этоксифенил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она в виде оранжевого порошка (13%), т. пл. 152 - 153°C. Найдено: С 54,32, Н 6,38, N 19,88. Рассчитано для формулы: $C_{22}H_{31}N_7O_4S$: С 53,97, Н 6,38, N 20,03%.

Пример 44.

5-[5-(4-Бензил-1-пиперазинилсульфонамидо фенил)-2-этокси]-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он.

К перемешиваемому раствору 5-(5-амино-2-этоксифенил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она (0,94 г, 0,0029 моль), 4-диметиламинопиридина (0,050 г, 0,00041 моль) и триэтиламина (1,09 г, 0,0108 моль) в дихлорметане (50 мл) добавляют 4-бензил-1-пиперазинилсульфонилхлорид (синтез 19, 0,9 г, 0,0029 моль). Раствор 48 ч перемешивают при комнатной температуре, после чего упаривают в вакууме. Остаток суспендируют в насыщенном водном растворе бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагируют эту суспензию дихлорметаном (3 раза по 30 мл). Органические экстракты объединяют, промывают последовательно

насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2 раза по 20 мл) и рассолом (3 раза по 20 мл), сушат над сульфатом натрия и упаривают в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле (20 г), используя в качестве элюента смесь метанол-дихлорметан с градиентом метанола 0 - 4%, и кристаллизуют целевой продукт из смеси этилацетат-гексан, получая его в виде беловатого порошка (0,185 г, 11%). Найдено: С 58,30, Н 6,20, N 16,80. Рассчитано для формулы: $C_{28}H_{35}N_7O_4S \cdot 0,5H_2O$: С 58,52, Н 6,31, N 17,06%.

Синтез 1. Этиловый эфир 1-метил-3-н-пропилпиразол-5-карбоновой кислоты.

Смесь этилового эфира 3-н-пропилпиразол-5-карбоновой кислоты (24,1 г, 0,132 моль) (приготовлена по методике, описанной в Chem. Pharm. Bull. 1984, 32, 1568) и диметилсульфата (16,8 г, 0,133 моль) нагревают до 90°C в течение 2,5 ч. Смесь растворяют в дихлорметане и промывают полученный раствор водным раствором карбоната натрия. Органическую фазу отделяют, сушат над сульфатом магния и упаривают в вакууме, получая твердый продукт. Его хроматографирование на силикагеле (300 г) при элюировании дихлорметаном дает целевой продукт в виде бесцветного масла (20,4 г, 79%). Rf 0,8 (двуокись кремния, дихлорметан-метанол-уксусной кислоты, 80 : 20 : 1).

Синтез 2.

1-Метил-3-н-пропилпиразол-5-карбоновая кислота.

Этиловый эфир

1-метил-3-н-пропилпиразол-5-карбоновой кислоты (20,0 г, 0,10 моль) суспендируют в 6N водном растворе гидроокиси натрия (50 мл, 0,30 моль). Смесь нагревают до 80°C в течение 2 ч, затем разбавляют водой (50 мл) и подкисляют концентрированной соляной кислотой (25 мл). Фильтрация дает карбоновую кислоту в виде бледно-коричневых кристаллов (12,3 г, 71%), т.пл. 150-154°C. Найдено: С 56,99, Н 7,25, N 16,90. Рассчитано для формулы: $C_8H_{12}N_2O_2$: С 57,13, Н 7,19, N 16,66%.

Синтез 3.

1-Метил-4-нитро-3-н-пропилпиразол-5-карбон овая кислота.

К смеси олеума (13 мл) и дымящей азотной кислоты (11 мл) порциями добавляют 1-метил-3-н-пропилпиразол-5-карбоновую кислоту (12,1 г, 0,072 моль), поддерживая температуру на уровне ниже 60°C. По окончании добавления смесь нагревают при 60°C в течение ночи и охлаждают до комнатной температуры перед выливанием на лед. Последующее фильтрование дает нитропиразол в виде белого твердого вещества (11,5 г 75%), т.пл. 124 - 127°C. Найдено: С 45,43, Н 5,22, N 19,42. Рассчитано для формулы: $C_8H_{11}N_3O_4$: С 45,57, Н 5,20, N 19,71%.

Синтез 4.

1-Метил-4-нитро-3-н-пропилпиразол-5-карбокс амид.

К хлористому тионилу (50 мл) добавляют 1-метил-4-нитро-3-н-пропилпиразол-5-карбоновую кислоту (11,3 г, 0,053 моль) и 3 ч кипятят полученную смесь с

обратным холодильником. Затем реакционную смесь охлаждают и удаляют избыток хлористого тионила испарением в вакууме. Маслообразный остаток растворяют в ацетоне (50 мл) и осторожно добавляют этот раствор к смеси льда (50 г) и концентрированного водного раствора гидроксида аммония (50 мл). Осадок собирают фильтрованием, получая пиразолкарбоксамид в виде бледно-желтого твердого вещества (8,77 г, 78%), т.пл. 141 - 143°C. Найдено: С 45,22, Н 5,71, N 26,12. Рассчитано для формулы: $C_8H_{12}N_4O_3$: С 45,28, Н 5,70, N 26,40%.

Синтез 5.

4-Амино-1-метил-3-н-пропилпиразол-5-карбоксамид.

1-Метил-4-нитро-3-н-пропилпиразол-5-карбоксамид (3,45 г, 16,2 ммоль) и дигидрат хлорида двухвалентного олова (18,4 г, 81 ммоль) суспендируют в этаноле и 2 ч кипятят эту смесь с обратным холодильником. Полученный раствор охлаждают до комнатной температуры, подщелачивают до pH 9 добавлением 2N водного раствора гидроксида натрия и экстрагируют дихлорметаном (3 раза по 150 мл). Органические экстракты объединяют, сушат над сульфатом магния и упаривают в вакууме. Растирание остатка с эфиром дает аминопиразол в виде беловатого твердого вещества (2,77 г, 94%), т.пл. 98 - 101°C. Найдено: С 52,84, Н 7,81, N 30,38. Рассчитано для формулы: $C_8H_{14}N_4O$: С 52,73, Н 7,74, N 30,75%.

Синтез 6.

4-(2-Этоксibenзамидо)-1-метил-3-н-пропилпиразол-5-карбоксамид.

К перемешиваемому при 0°C раствору 4-амино-1-метил-3-н-пропилпиразол-5-карбоксамид (3,0 г, 16,4 ммоль), 4-диметиламинопиридина (0,02 г, 0,164 ммоль) и триэтиламина (3,34 г, 33,0 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляют раствор 2-этоксibenзоилхлорида (6,1 г, 33,0 ммоль) в дихлорметане (50 мл). Полученной смеси дают нагреться до комнатной температуры и перемешивают ее еще 2 ч. Растворитель упаривают в вакууме, остаток растворяют в смеси дихлорметан-метанол состава 19 : 1 (250 мл), промывают этот раствор 1N соляной кислотой (100 мл), сушат над сульфатом магния и упаривают в вакууме. Неочищенный материал хроматографируют на силикагеле (200 г), элюируя смесью дихлорметан-метанол состава 97-3, получая розовое твердое вещество, его кристаллизация из смеси этилацетат-гексан дает пиразол-5-карбоксамид в виде бледно-розового твердого вещества (2,2 г, 40%), т.пл. 153 - 155°C. Найдено: С 61,66, Н 6,77, N 16,95. Рассчитано для формулы $C_{17}H_{22}N_4O_3$: С 61,80, Н 6,71, N 16,96%.

Синтез 7.

5-(2-Этоксifenил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-7-он.

4-(2-Этоксibenзамидо)-1-метил-3-н-пропилпиразол-5-карбоксамид (223 г, 0,676 моль) порциями добавляют к раствору гидроксида натрия (54 г, 1,35 ммоль) и 30%-ного раствора перекиси водорода (224 мл) в воде (2000 мл). Добавляют этанол (700 мл), полученную смесь 2,5 ч кипятят с обратным

холодильником, охлаждают и упаривают в вакууме. Полученное твердое вещество обрабатывают 2N соляной кислотой (380 мл) при наружном охлаждении и экстрагируют полученную смесь дихлорметаном (1 раз 700 мл, 3 раза по 200 мл). Объединенные органические экстракты последовательно промывают насыщенным водным раствором карбоната натрия (3 раза по 400 мл), рассолом (300 мл), сушат над сульфатом натрия и упаривают в вакууме.

Хроматографирование остатка на силикагеле (1000 г) при элюировании смесью метанол-дихлорметан с градиентом метанола 0 - 1% и последующее растирание неочищенного продукта с эфиром (300 мл) дает целевое соединение в виде бесцветного твердого вещества (152,2 г, 72%), т.пл. 143 - 146°C. Найдено: С 65,56, Н 6,44, N 18,44. Рассчитано для формулы: $C_{17}H_{20}N_4O_2$: С 65,36, Н 6,45, N 17,94%.

Синтез 8.

5-(5-Бромацетил-2-этоксifenил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-7-он

К перемешиваемому при 0°C раствору 5-(2-этоксifenил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-7-она (10,0 г, 0,032 моль) и бромацетилбромид (5,6 мл, 0,064 моль) в дихлорметане (150 мл) порциями в течение 1 ч добавляют трихлорид алюминия (12,8 г, 0,096 моль). После 18-часового выдерживания при комнатной температуре реакционную смесь выливают в смесь льда и воды (400 г) и интенсивно перемешивают полученную смесь. Органическую фазу отделяют, а водную фазу снова экстрагируют дихлорметаном (2 раза по 100 мл). Органические растворы объединяют, сушат над сульфатом натрия и упаривают в вакууме, получая беловатое твердое вещество, растирание которого с эфиром дает целевое соединение в виде белого твердого вещества (10,87 г, 78%), т.пл. 159 - 160°C. Найдено: С 52,54, Н 4,88, N 12,78. Рассчитано для формулы: $C_{19}H_{21}BrN_4O_3$: С 52,67%, Н 4,88, N 12,93%.

Синтез 9.

1-Метил-4-(2-н-пропоксибензамидо)-3-н-пропилпиразол-5-карбоксамид.

Этот амид получают по методике синтеза 6 из 2-н-пропоксибензоилхлорида в виде розового твердого вещества (63%), т.пл. 148 - 149°C. Найдено: С 62,97, Н 7,00, N 16,29. Рассчитано для формулы $C_{18}H_{24}N_4O_3$: С 62,77, Н 7,02, N 16,27%.

Синтез 10.

1-Метил-5-(2-н-пропоксifenил)-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-7-он.

К перемешиваемой смеси 30%-ного раствора перекиси водорода (1,0 мл), карбоната калия (0,54 г, 3,92 ммоль), воды (10 мл) и этанола (5 мл) добавляют 1-метил-4-(2-н-пропоксибензамидо)-3-н-пропилпиразол-5-карбоксамид (0,34 г, 0,99 ммоль). Полученную смесь 38 ч кипятят с обратным холодильником, после чего упаривают в вакууме. Остаток суспендируют в воде (20 мл), затем подкисляют суспензию 2N соляной кислотой и экстрагируют дихлорметаном (3 раза по 20 мл). Экстракты объединяют, сушат над сульфатом натрия и упаривают в вакууме. Полученный остаток хроматографируют на силикагеле (6 г) при элюировании смесью

метанол-дихлорметан с градиентом метанола 0 - 1%, получая масло, последовательное растирание которого с эфиром дает целевой продукт в виде белого твердого вещества (0,19 г, 59%), т.пл. 111 - 114°C. Найдено: С 66,26, Н 6,92, N 17,15. Рассчитано для формулы: $C_{18}H_{22}N_4O_2$: С 66,23, Н 6,80, N 17,17%.

Синтез 11.

5-(5-Бромацетил-2-н-пропоксифенил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он.

К перемешиваемому при 0°C раствору 1-метил-5-(2-н-пропоксифенил)-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло [4,3-d]пиримидин-7-она (5,0 г, 0,0153 моль) и 2-бромацетилхлорида (2,5 мл, 0,0303 ммоль) в дихлорметане (100 мл) порциями добавляют трихлорид алюминия (6,0 г, 0,045 моль). Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры, перемешивают ее в течение 18 ч, 3 ч кипятят с обратным холодильником, после чего осторожно добавляют к смеси льда и воды (100 г). Полученную смесь перемешивают 1 ч и экстрагируют дихлорметаном (2 раза по 50 мл). Объединенные органические экстракты промывают рассолом (2 раза по 50 мл), сушат над сульфатом натрия и упаривают в вакууме, получая беловатое твердое вещество (4,1 г, 60%). Небольшую порцию этого вещества кристаллизуют из смеси этилацетат-гексан, получая чистый продукт, т.пл. 136 - 137 °С. Найдено: С 53,82, Н 5,24, N 12,57. Рассчитано для формулы: $C_{20}H_{23}BrN_4O_3$: С 53,70, Н 5,18, N 12,52%.

Синтез 12. Метилловый эфир 5-ацетил-2-этоксibenзойной кислоты.

К перемешиваемой смеси метилового эфира 5-ацетил-2-гидроксибензойной кислоты (10 г, 51,5 ммоль) и безводного карбоната калия (14,4 г, 0,104 моль) в 2-бутаноне (200 мл) добавляют иодозтан (16,4 г, 0,105 моль) и полученную смесь 3 дн кипятят с обратным холодильником. Растворитель удаляют испарением в вакууме и разделяют остаток между водой (100 мл) и этилацетатом (100 мл). Водную фазу удаляют и экстрагируют этилацетатом (4 раза по 100 мл). Органические растворы объединяют, сушат над сульфатом натрия и упаривают в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле (130 г), элюируя смесью метанол-дихлорметан с градиентом метанола 0 - 1%, получают целевое соединение в виде бесцветных кристаллов (10,15 г, 89%), т.пл. 50 - 55°C. Найдено: С 64,88, Н 6,38. Рассчитано для формулы: $C_{12}H_{14}O_4$: С 64,85, Н 6,35%.

Синтез 13. 5-Ацетил-2-этоксibenзойная кислота.

Смесь метилового эфира 5-ацетил-2-этоксibenзойной кислоты (9,6 г, 0,043 моль), 5М водного раствора гидроокиси натрия (44 мл, 0,217 моль), воды (80 мл) и 1,4-диоксана (80 мл) 18 ч перемешивают при комнатной температуре. Испарением в вакууме удаляют растворитель, остаток растворяют в воде (100 мл) и подкисляют полученный раствор до pH 1 концентрированной соляной кислотой. Водную смесь экстрагируют этилацетатом (4 раза по 100 мл), объединенные экстракты сушат над сульфатом натрия и упаривают в

вакууме. Полученное твердое вещество кристаллизуют из этилацетата, получая целевое соединение в виде бесцветного твердого вещества (5,4 г, 60%), т.пл. 122 - 125 °С. Найдено: С 63,20, Н 5,81. Рассчитано для формулы: $C_{11}H_{12}O_4$: С 63,45, Н 5,81%.

Синтез 14.

5-Ацетил-2-этоксibenзоилхлорид.

К перемешиваемому раствору 5-ацетил-2-этоксibenзойной кислоты (3,0 г, 0,014 моль) в дихлорметане (15 мл) и диметилформамиде (0,1 мл) по каплям добавляют оксалилхлорид (3,66 г, 0,029 моль). После выдерживания в течение 3 ч при комнатной температуре растворитель удаляют испарением в вакууме и остаток подвергают азеотропной перегонке с гексаном (3 раза по 30 мл), получая целевой продукт, который используют без дополнительной очистки.

Синтез 15.

4-(5-Ацетил-2-этоксibenзамидо)-1-метил-3-н-пропилпиразол-5-карбоксамид.

Целевое соединение получают по методике синтеза 6 из 5-ацетил-2-этоксibenзоилхлорида и 4-амино-1-метил-3-н-пропилпиразол-5-карбоксамид в виде белого твердого вещества (60%), т.пл. 225 - 227°C. Найдено: С 61,35, Н 6,25, N 15,07. Рассчитано для формулы: $C_{19}H_{24}N_4O_4$: С 61,28, Н 6,50, N 15,04%.

Синтез 16.

5-(5-Хлорметил-2-н-пропоксифенил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он.

1-Метил-5-(2-н-пропоксифенил)-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло [4,3-d]пиримидин-7-он (0,80 г, 0,00246 моль) порциями при комнатной температуре добавляют к перемешиваемой концентрированной соляной кислоте (10 мл). Затем добавляют параформальдегид (0,20 г, 0,00246 моль) и полученный раствор 22 ч перемешивают при 120°C. Реакционную смесь охлаждают и выливают в смесь льда и воды (50 г), после чего экстрагируют полученную смесь этилацетатом (3 раза по 30 мл). Органические экстракты объединяют, сушат над сульфатом натрия и упаривают в вакууме, получая белое твердое вещество. Растирание его с эфиром с последующей кристаллизацией из смеси этилацетат-гексан дает целевое соединение в виде бесцветных кристаллов (0,65 г, 70%), т.пл. 102 - 104°C. Найдено, С 60,91, Н 6,14, N 14,94. Рассчитано для формулы: $C_{19}H_{23}ClN_4O_2$: С 60,88, Н 6,18, N 14,95%.

Синтез 17.

5-(2-Этоксiben-5-нитрофенил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло [4,3-d]пиримидин-7-он.

К перемешиваемому при 0°C раствору 5-(2-этоксibenфенил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d] пиримидин-7-она (2,0 г, 0,0064 моль) в концентрированной серной кислоте (10 мл) по каплям добавляют концентрированную азотную кислоту (0,5 мл) и полученный оранжевый раствор 18 ч перемешивают при комнатной температуре. Затем реакционный раствор по каплям добавляют к перемешиваемой смеси льда и воды (200 г) и фильтрованием собирают твердый осадок. Этот твердый продукт растворяют в

дихлорметане (50 мл), промывают раствор последовательно рассолом (2 раза по 30 мл) и водой (30 мл), сушат над сульфатом натрия и упаривают в вакууме, получая желтое твердое вещество. Кристаллизация из ацетонитрила дает целевое соединение в виде желтых игольчатых кристаллов (1,40 г, 61%), т.пл. 214 - 216°C. Найдено: С 57,36, Н 5,21, N 19,49. Рассчитано для формулы: С₁₇H₁₉N₅O₄: С 57,13, Н 5,36, N 19,60%.

Синтез 18.

5-(5-Амино-2-этоксифенил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-

дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-7-он.

5-(2-Этоксифенил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-7-он (0,64 г, 0,0018 моль) растворяют в этаноле (50 мл) и перемешивают этот раствор с катализатором - 5% палладия на активированном угле (0,050 г) в атмосфере водорода при комнатной температуре и давлении 3,5 атм в течение 4 ч. Смесь фильтруют для удаления катализатора, фильтрат упаривают в вакууме и растирают остаток с эфиром, получая целевое соединение в виде беловатого твердого вещества (0,56 г, 95%), т.пл. 147 - 148°C. Найдено: С 62,63, Н 6,60, N 21,57. Рассчитано для формулы: С₁₇H₂₁N₅O₂: С 62,36, Н 6,47, N 21,39%.

Синтез 19.

4-Бензил-1-пиперазинилсульфонилхлорид.

Раствор 1-бензилпиперазина (20,0 г, 0,114 моль) в ацетонитриле (45 мл) добавляют к раствору хлористого сульфурила (28 мл, 0,346 моль) в ацетонитриле (50 мл) и полученную смесь 17 ч кипятят с обратным холодильником, после чего охлаждают. Растворитель удаляют испарением в вакууме, остаток растирают с эфиром (20 раз по 50 мл), получая целевое соединение (27,8 г, 89%), которое используют без дополнительной очистки.

Биологическая активность.

Табл. 3 иллюстрирует активности некоторых соединений предлагаемого изобретения in vitro.

Безвредность.

Некоторые соединения предлагаемого изобретения были тестированы на крысах в терапевтических дозах до 1 мг/кг при внутривенном введении и до 3 мг/кг при пероральном введении, не было обнаружено никаких признаков острого токсического действия. При введении мышам в дозах до 100 кг/кг внутривенно не наблюдалось ни одного летального исхода.

Пример фармацевтической композиции в виде раствора 5 мг доза.

Стерильная очищенная вода (500 мл) добавлялась в 500 мл стеклянную емкость, содержащую соединение изобретения (500 мг). Емкость (бутылка) затем плотно закрывалась и хорошо встряхивалась до тех пор, пока соединение полностью не растворялось, с получением готового раствора 500 мг/500 мл.

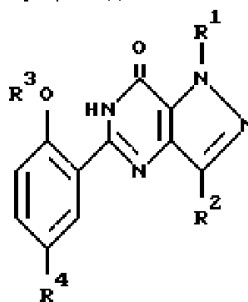
Аликвота данного готового раствора (5 мл) переносилась в 150 мл стеклянную бутылку с последующим добавлением стерильной очищенной воды (95 мл), затем бутылка плотно закрывалась и встряхивалась хорошо.

Получающийся раствор, содержащий активное соединение (5 мг), переносился в сосуд для питья в готовом виде для

орального назначения.

Формула изобретения:

1. Производные пиразоло [4,3-д]пиримидин-7-онов общей формулы I



где R¹ - C₁-C₃-алкильная группа;
R₂ и R₃ - C₁-C₆-алкильная группа;
R⁴ - C₁-C₄-алкильная группа,

необязательно монозамещенная гидроксильной, карбоксильной, N, N-ди-C₁-C₄-алкилкарбамоильной группой или группой NR⁵R⁶, C₂-C₄-алкенильной группой, необязательно замещенная циано-, N,N-ди-C₁-C₄-алкилкарбамоильной группой или группой CO₂R⁷, C₂-C₄-алканоильной группой, необязательно замещенная группой NR⁵R⁶, гидроксильной C₂-C₄-алкильной группой, замещенная группой NR⁵R⁶, C₂-C₃-алкокси-C₁-C₂-алкильной группой, необязательно замещенная гидроксильной или морфолиногруппой, атом галогена, карбоксильной группой, 4-C₁-C₃-алкилпиперазинокарбонильной группой, пиридинильной или имидазолильной группой, необязательно замещенная метильной группой, или группа NRSO₂R⁸;

R⁵ и R⁶ - независимо атом водорода или C₁-C₄-алкильная группа, или взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолино- или пиперидиногруппу, необязательно замещенную метильной или гидроксильной группой, или 4-R⁹-1-пиперазинильная группа, или имидазолильная группа, необязательно замещенная метильной группой;

R⁷ - атом водорода или C₁-C₄-алкильная группа;

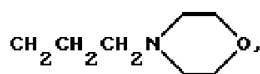
R⁸ - C₁-C₃-алкильная группа, необязательно замещенная морфолиногруппой, или 4-R¹⁰-1-пиперазинильная группа;

R⁹ - водород, C₁-C₃-алкил, 2-гидроксиэтил, ацетил;

R¹⁰ - C₁-C₃-алкильная группа, необязательно замещенная фенильной группой, при условии, что когда R¹ - C₁-C₃-алкильная группа, R² - метил и R³ - C₁-C₆-алкильная группа, то R⁴ является отличным от C₁-C₄-алкила или атома галогена, или их фармацевтически приемлемые соли.

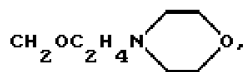
2. Соединения по п.1, в которых R¹ - метил или этил, R² - C₁-C₃-алкильная группа, R³ - C₁-C₃-алкильная группа, R⁴ - C₁-C₂-алкильная группа, необязательно монозамещенная гидроксильной группой, карбоксильной,

N,N-ди-С₁-С₄-алкилкарбамоильной группой или группой NR⁵R⁶, ацетил, необязательно замещенный группой NR⁵R⁶, гидроксиэтил, замещенный группой NR⁵R⁶, этоксиметил, необязательно замещенный группой гидрокси- или морфолиногруппой, винил, замещенный циано, N,N-ди-С₁-С₄-алкилкарбамоильной группой или группой CO₂R⁷, карбоксильная группа, бром, 4-С₁-С₃-алкилпиперазинокарбонильная группа или группа NHSO₂R⁸, пиридинная или имидазолильная группа, необязательно замещенная метильной группой, каждый из R⁵ и R⁶ независимо представляет водород, метил или этил, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолино- или пиперидиногруппу, необязательно замещенную метильной или гидроксильной группой, или 4-R⁹-1-пиперазинильную группу, или имидазолильную группу, необязательно замещенную метильной группой, R⁷ - водород или трет-бутил, R⁸ - метил, или



или 4-R¹⁰-1-пиперазинильная группа, R⁹ - водород, метил, 2-гидроксиэтил или ацетил, R¹⁰ - метил или бензил, при условии, что когда R¹ - метил или этил, R² - метил и R³ - С₂-С₃-алкильная группа, то R⁴ является отличным от метила, этила или брома, или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединения по п.2, в которых R¹ - метил, R² - н-пропил; R³ - этил или н-пропил, R⁴ представляет CH₂NR⁵R⁶, CH₂OCH₂CH₃, CH₂OCH₂CH₂OH, COCH₂NR⁵R⁶,



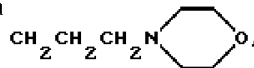
CH(OH)CH₂NR⁵R⁶, CH=CHCON(CH₃)₂, CH=CHCO₂R⁷, COOH,



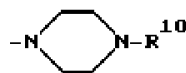
Br,

NHSO₂R⁸, 2-пиридил, 1-имидазолил или 1-метил-2-имидазолил, R⁵ и R⁶ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидино-, 4-гидроксипиперидино, морфолино, 4-R⁹-1-пиперазинильную или 2-метил-1-имидазолильную группу, R⁷ -

водород или трет-бутил, R⁸ - метил, или группа



или группа



R⁹ - водород, метил, 2-гидроксиэтил или ацетил, R¹⁰ - метил или бензил, или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п. 3, выбранное из группы, содержащей

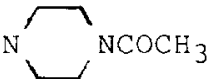

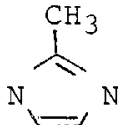
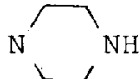
- 5-[2-этокси-5-(1-метил-2-имидазолил)фенил]-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-7-он,
- 5-[2-этокси-5-(4-метил-1-пиперазинилкарбонил)фенил]-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-7-он,
- 5-[5-(4-ацетил-1-пиперазинил)ацетил-2-этоксифенил]-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-7-он,
- 5-(2-этокси-5-морфолиноацетилфенил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-7-он и
- 5-(5-морфолиноацетил-2-н-пропоксифенил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-д]пиримидин-7-он или их фармацевтически приемлемые соли.

5. Композиция, проявляющая ингибирующую активность в отношении фосфодиэстеразы циклического гуанозин-3',5'-монофосфата, содержащая производное пиразолопиримидинона в качестве активного вещества и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель, отличающаяся тем, что в качестве производного пиразолопиримидинона она содержит соединение формулы I, охарактеризованное в любом из пп. 1 - 4, в количестве 1 - 400 мг.

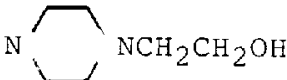
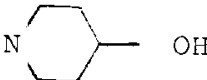
6. Соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли по п.1, проявляющие ингибирующую активность в отношении фосфодиэстеразы циклического гуанозин-3',5'-монофосфата.

7. Способ ингибирования фосфодиэстеразы циклического гуанозин-3',5'-монофосфата с использованием ингибитора-фермента, отличающийся тем, что в качестве ингибитора используют эффективное количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, охарактеризованных в любом из пп. 1 - 5.

Таблица 1

Пример	NR ⁵ R ⁶	Выход, %	Т.пл. (°C)	Анализ, % (в скобках: теоре- тич. сод.)		
				С	Н	Н
2	N(CH ₂ CH ₃) ₂	4	120-121	65.21 (64.92)	7.31 (7.34)	16.37 (16.46)
3		23	183-185	62.48 (62.48)	6.62 (6.71)	17.32 (17.49)
4		29	159-160	63.20 (62.85)	6.58 (6.65)	15.87 (15.94)
5		21	202-204	61.84 (62.28)	6.12 (6.14)	18.68 (18.95) ^a
6		39	142-143	62.83 (63.00)	7.09 (6.90)	18.90 (19.16)

Продолжение таблицы 1

Пример	NR ⁵ R ⁶	Выход, %	Т.пл. (°C)	Анализ, % (в скобках: теоре- тич. сод.)		
				С	Н	Н
7		36	135-136	62.46 (62.22)	6.91 (7.10)	17.36 (17.41)
8		40	151-152	63.64 (63.56)	6.80 (6.89)	15.63 (15.44)

^a 0.50 H₂O

Таблица 2

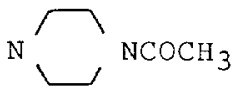
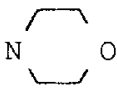
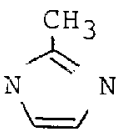
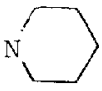
Пример	NR ⁵ R ⁶	Выход, %	Т.пл. (°C)	Анализ, % (в скобках: теоре- тич. сод.)		
				С	Н	N
10		37	139-141	61.92 (62.22)	7.01 (7.10)	17.08 (17.42)
11		69	125-127	62.23 (62.56)	7.10 (7.08)	15.53 (15.86)
12		77	221-222	63.68 (63.29)	6.39 (6.47)	19.17 (19.25)
13		97	117-118	65.51 (65.58)	7.57 (7.57)	15.84 (15.93)

Таблица 3

Данные по ингибированию ФДЭ in vitro :
сравнение селективностей в отношении кальция/калмодулин
(Ca/CAM)-независимой цГМФ ФДЭ и цГМФ-ингибированной
цАМФ ФДЭ

Пример	IC ₅₀ (нМ)		Отношение селективностей
	цГМФ	цАМФ	
3	2,2	86000	39090
4	1,8	63000	35000
11	4,9	57000	11632
14	1,0	57000	57000
15	3,4	75000	22058
16	3,7	53000	14324
20	3,7	59000	15945

Продолжение таблицы 3

25	3,4	84000	24705
29	5,5	84000	15272
30	1,4	58000	41428
31	3,4	56000	16470
32	1,4	38000	27142
39	5,3	54000	10188

RU 2114113 C1

RU 2114113 C1